



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-120506-00000-0000

Fecha: 2011-09-16 13:19:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO INHIBIDORES DE EPOXICETONA PROTEASA DE
TRIPÉPTIDOS CRISTALINOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ONYX THERAPEUTICS, INC.

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. BOGOTÁ, D.C., 16 DE SEPTIEMBRE DE 2011



No. 11-120506- -00000-0000

Fecha: 2011-09-16 13:19:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **ONYX THERAPEUTICS, INC.**
(71) Dirección: **249 E. Grand Avenue,**
South San Francisco, California 94080,
Estados Unidos de America
Lugar de constitución: **South San Francisco, California, Estados Unidos de America**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **1- Pasit PHIASIVONGSA**
(72) Dirección: **2712 Saint Regis Avenue,**
Brentwood, California 94513, Estados Unidos de America
2- Louis C. SEHL
403 Alameda de la Pulgas
Redwood City, California 94062, Estados Unidos de America

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/028126** Fecha **22 DE MARZO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/108172** Fecha **23 DE SEPTIEMBRE DE 2010**

TÍTULO (54) **"INHIBIDORES DE EPOXICETONA PROTEASA DE TRIPÉPTIDOS CRISTALINOS"**

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	20 DE MARZO DE 2009	61/162,196
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	22 DE MAYO DE 2009	61/180,561

Comprobante de pago No. **11-0090854** Fecha: **15 DE SEPTIEMBRE DE 2011**
11-0090855 **15 DE SEPTIEMBRE DE 2011**

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: ONYX THERAPEUTICS, INC.
(30) PRIORIDAD: ESTADOUNIDENSE
(31) No. DE SOLICITUD: 61/162,196 (72) INVENTORES: Pasit PHIASIVONGSA
61/180,561 Louis C. SEHL
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 20 DE MARZO DE 2009
22 DE MAYO DE 2009
(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (74) APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/028126 Fecha 22 DE MARZO DE 2010

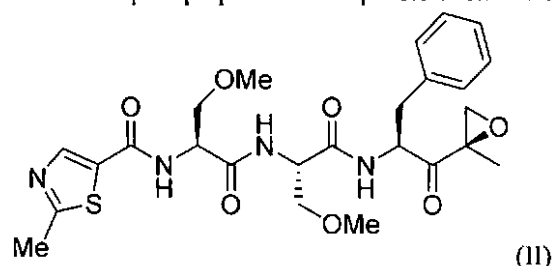
Publicación Internacional No. WO 2010/108172 Fecha 23 DE SEPTIEMBRE DE 2010

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "INHIBIDORES DE EPOXICETONA PROTEASA DE TRIPÉPTIDOS CRISTALINOS"

RESUMEN:

Un método para preparar un compuesto cristalino de Fórmula (II)



que comprende (i) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en un disolvente orgánico; (ii) llevar la solución a supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales.

ANEXOS

- X** Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X** Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- X** Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Anexo copia simple. Copia autentica reposa en el Exp 11-049640
- X** Poderes, si fuere el caso. Anexo copia simple. copia autentica reposa en el Exp 11-049640
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X** Copia de la publicación PCT
- X** Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la Opinión Escrita
- X** Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA).
- Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- X** Arte final 12 x 12
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros.

(11) Figura característica:

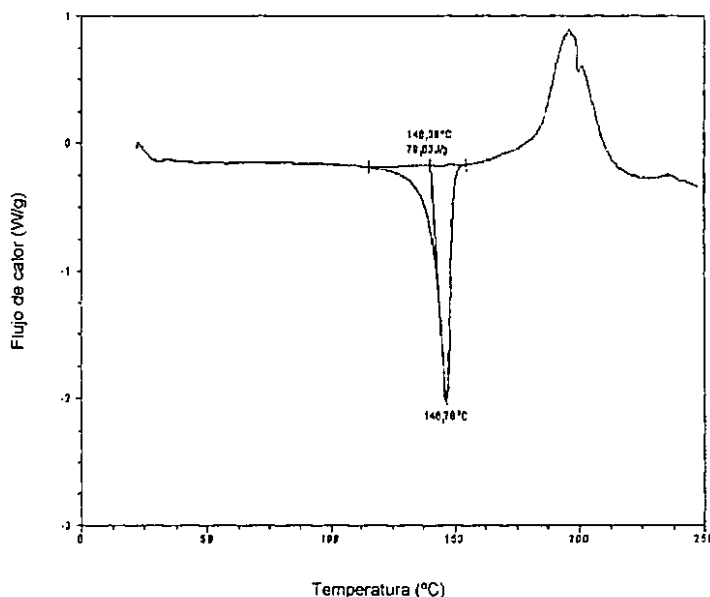


FIGURA 1

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0090854

Bogotá D.C., Septiembre 15 de 2011 - 14:19:38

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456029814	15/09/2011	3.192.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	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. 11-120506- -00000-0000
Fecha: 2011-09-16 13:19:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

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: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 15 de 2011 - 14:19:38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0090855

Bogotá D.C., Septiembre 15 de 2011 - 14:19:38

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456029814	15/09/2011	3.192.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
13	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	351.000.00
				\$351.000.00

SON: **TRESCIENTOS CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-120506- -00000-0000

Fecha: 2011-09-16 13:19:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

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: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 15 de 2011 - 14:19:38

5

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS**

PODER

POWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de

The undersigned, in the name and on behalf of

ONYX THERAPEUTICS, INC.

Domiciliado en:

with domicile at:

**249 E. Grand Avenue,
South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de America**

PCT 2009/061498

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, marcas colectivas, marcas de certificación, denominaciones comerciales, marcas de comercio, patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, nombres de dominio, licencias sanitarias, derechos de autor, inscripción de licencias para explotación de derechos patrimoniales en obras de propiedad intelectual, inscripción de licencias de uso, limitaciones de los productos y o servicios y cancelaciones en los registros a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir, modificar y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante; renuncia parcial o total los derechos otorgados mediante el registro de marcas, patentes y demas modalidades de la Propiedad Industrial. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

Firma(s)/ Signature(s)

Nombre de cada firmante/ Gregory J. Gofra

Name of each signor

Cargo de cada firmante/ Vice President, Intellectual Property

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, trade names, collective marks, certification marks, commercial marks, patents, industrial designs, utility models, domain names, and sanitary licenses, copyright, inscription of licenses for the exploitation of patrimonial rights with respect to copyright, registration of licenses of use, limitation of the goods and or services and cancellations on registrations; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, trade names, patents and commercial marks; resigns partial or total the rights granted by means of the registry of marks, patents and all matters related to the Industrial Property To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this

In South San Francisco, CA USA

Mg 2, 2011

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS**

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para
otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representación de la
sociedad/compañía denominada
ONYX THERAPEUTICS, INC.

Certifico:

a) Que

ONYX THERAPEUTICS, INC.

es una sociedad/compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las Leyes de **Estados**
Unidos de America

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía es
249 E. Grand Avenue,
South San Francisco, California 94080,
Estados Unidos de America

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada sociedad/compañía.

d) Que

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los documentos,
que certifico he visto.

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this day of before me, a Notary
Public of personally appeared to

me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named
ONYX THERAPEUTICS, INC.

I Certify:

a) That

ONYX THERAPEUTICS, INC.

is a corporation/company legally constituted and in
existence accordance with the law of **United**
States of America

b) That the domicile of said corporation/company is
249 E. Grand Avenue,
South San Francisco, California 94080,
Estados Unidos de America

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are compromised
within the object set forth in the charter of the
mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).

is authorized to grant the present Power of Attorney.
The aforementioned was duly proven through the
documents and I duly verify having seen them.
State

This day of



(43) International Publication Date
23 September 2010 (23.09.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/108172 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 277/56 (2006.01) C07K 5/08 (2006.01)
A61K 38/55 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/028126

(22) International Filing Date:

22 March 2010 (22.03.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/162,196 20 March 2009 (20.03.2009) US
61/180,561 22 May 2009 (22.05.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ONYX THERAPEUTICS, INC.** [US/US]; 333 Allerton Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PHIASIVONGSA, Pasit** [US/US]; 2712 Saint Regis Avenue, Brentwood, CA 94513 (US). **SEHL, Louis, C.** [US/US]; 403 Alameda de la Pulgas, Redwood City, CA 94062 (US).

(74) Agents: **HALSTEAD, David, P.** et al.; Ropes & Gray LLP, One International Place, Boston, MA 02110 (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, TH, 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))

(54) Title: CRYSTALLINE TRIPEPTIDE EPOXY KETONE PROTEASE INHIBITORS

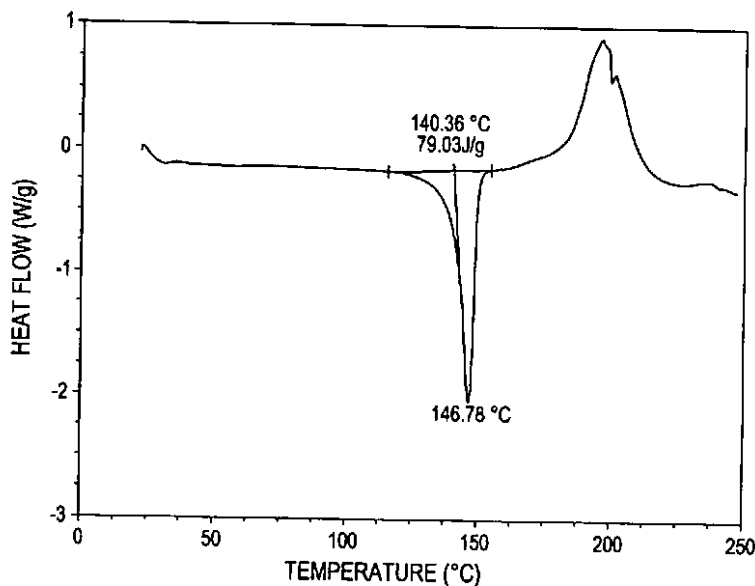


FIGURE 1

(57) Abstract: The invention relates to crystalline tripeptide keto epoxide compounds, methods of their preparation, and related pharmaceutical compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/028126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.

C07D 277/56 (2006.01)

A61K 38/55 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

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)

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 practicable, search terms used)

REGISTRY, CAPLUS: Structure search based on Formula (II) & independent Keyword search (Crystalline, Peptide, Epoxide and like terms)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/140782 A2 (PROTEOLIX, INC) 20 November 2008 See page 3, "Summary of the Invention"; page 79, compound 96 & scheme 17; page 80, "Compound (096)".	1-23
A	GROLL M et al, "Crystal Structure of Epoxomicin:20S Proteasome Reveals a Molecular Basis for Selectivity of α' , β' -Epoxyketone Proteasome Inhibitors", <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2000, 122, 1237-1238. See whole document; figures 1 & 2.	1-23
P, X	ZHOU HJ et al, "Design and Synthesis of an Orally Bioavailable and Selective Peptide Epoxyketone Proteasome Inhibitor (PR-047)", <i>J. Med. Chem.</i> , 2009, 52, 3028-3038. See abstract; page 3035, scheme 2 & compound 58.	1-23
P, X	WO 2009/045497 A1 (PROTEOLIX, INC) 9 April 2009 See abstract; examples; page 71, "Synthesis of Compound 1" (also see Box VI of written opinion).	1-23

☒ 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 application or patent 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
27 April 2010Date of mailing of the international search report
9 JUN 2010

Name and mailing address of the ISA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au
Facsimile No. +61 2 6283 7999

Authorized officer

Marc Kloth

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No : +61 3 9935 9609

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Vogel's textbook of practical organic chemistry, 5 th ed. See page 135, "2.20 Recrystallisation Techniques" and page 141, 2 nd paragraph onwards.	1-23
A	CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", <i>Topics in Current Chemistry</i> , 1998, 198, 163-208. See page 164, "Introduction" and page 166, 1 st paragraph.	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No:
PCT/US2010/028126

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member	
WO	2008140782	NONE	
WO	2009045497	AR 068681	US 2009105156
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
END OF ANNEX			

INHIBIDORES DE EPOXICETONA PROTEASA DE TRIPÉPTIDOS CRISTALINOS

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad sobre la solicitud provisional de Patente de Estados Unidos N° de Serie 61/162.196, presentada el 20 de marzo de 2009 y la solicitud provisional de Patente de Estados Unidos N° de Serie 21/180.561, presentada el 22 de mayo de 2009. Las memorias descriptivas de las solicitudes de las solicitudes anteriores se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Antecedentes de la Invención

En eucariotas, la degradación de proteínas está predominantemente mediada por la ruta de la ubiquitina, en la que las proteínas que se dirigen a su destrucción se ligan al polipéptido de 76 aminoácidos ubiquitina. Una vez dirigidas, las proteínas ubiquitinadas sirven entonces como sustratos para el proteasoma 26S, una proteasa multicatalítica que escinde las proteínas en péptidos cortos por medio de la acción de sus tres actividades proteolíticas principales. Aunque tiene una función general en la renovación de proteínas intracelulares, la degradación mediada por el proteasoma también desempeña un papel clave en muchos procesos tales como la presentación de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, la apoptosis, la regulación del crecimiento celular, la activación de NF- κ B, el procesamiento de antígenos y la transducción de señales proinflamatorias.

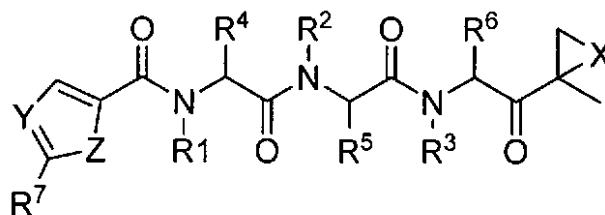
El proteasoma 20S es un complejo de proteasas multicatalítico de forma cilíndrica de 700 kDa compuesto por 28 subunidades organizadas en cuatro anillos. En levaduras y otros eucariotas, 7 subunidades α diferentes forman los anillos externos y 7 subunidades β diferentes comprenden los anillos internos. Las subunidades α sirven como sitios de unión para los complejos reguladores 19S (PA700) y 11S (PA28), así como una barrera física para la cámara proteolítica interna formada por los dos anillos de subunidades β . Por lo tanto, *in vivo*, se piensa que el proteasoma existe como una partícula 26S ("el proteasoma 26S"). Los experimentos *in vivo* han demostrado que la inhibición de la forma 20S del proteasoma puede correlacionarse fácilmente con la inhibición del proteasoma 26S. La escisión de prosequencias amino-terminales de subunidades β durante la formación de partículas expone restos treonina amino-terminales que sirven como nucleófilos catalíticos. Las subunidades responsables de la actividad catalítica en proteasomas poseen por lo tanto un resto nucleófilo amino-terminal y estas subunidades pertenecen a la familia de hidrolasas con el nucleófilo N-terminal (Ntn) (en las que el resto nucleófilo N-terminal es, por ejemplo, Cys, Ser, Thr y otros restos nucleófilos). Esta familia incluye, por ejemplo, penicilina G acilasa (PGA), penicilina V acilasa (PVA), glutamina PRPP aminotransferasa (GAT) y glicosilasparaginasa bacteriana.

Además de las subunidades β expresadas de forma ubicua, los vertebrados superiores también poseen tres subunidades β inducibles por interferón γ (LMP7, LMP2 y MECL1), que sustituyen a sus homólogos normales, β_5 , β_1 y β_7 , respectivamente, alterando de este modo las actividades catalíticas del proteasoma. A través del uso de diferentes sustratos peptídicos, se han definido tres actividades proteolíticas principales para el proteasoma 20S eucariota: actividad tipo quimiotripsina (CT-L), que escinde después de restos hidrófobos grandes; actividad tipo tripsina (T-L), que escinde después de restos básicos; y actividad hidrolizante de péptido peptidilglutamilo (PGPH) que escinde después de restos ácidos. También se han atribuido al proteasoma dos actividades adicionales menos caracterizadas: actividad BrAAP, que escinde después de aminoácidos de cadena ramificada; y actividad SNAAP, que escinde después de aminoácidos neutros pequeños. Las actividades proteolíticas del proteasoma principales parecen ser el resultado de la aportación de diferentes sitios catalíticos, puesto que los inhibidores, las mutaciones puntuales en subunidades β y el intercambio de subunidades β inductoras de interferón γ alteran estas actividades en diversos grados.

Son necesarias composiciones y métodos mejorados para preparar y formular un inhibidor o inhibidores del proteasoma.

Sumario de la Invención

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos cristalinos que tienen una estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



25

en la que

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

Y es N, S o $C(R^8)_2$, preferiblemente NH;

Z es NH, N-alquilo, O, S o $C(R^8)_2$, preferiblemente S;

30 R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno;

cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , arilo y aralquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, éster carboxílico, tiol y tioéter, preferiblemente R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre tioéter C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} y aralquilo C_{1-6} y

35

R^7 es alquilo C_{1-6} , más preferiblemente, R^4 y R^5 son tioéter C_{1-6} y R^7 es alquilo C_{1-6} .

Breve Descripción de las Figuras

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

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

La Figura 3 muestra un termograma de TG del compuesto cristalino 1.

La Figura 4 muestra termogramas modulados del compuesto amorfo 1, flujo de calor invertido (inferior) y flujo de calor no invertido (superior).

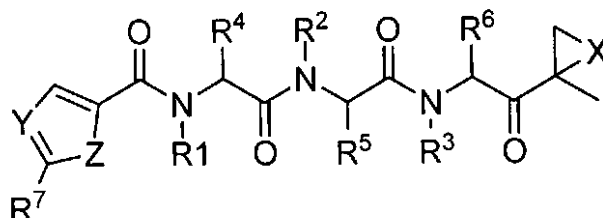
La Figura 5 muestra una comparación de termogramas de DSC del compuesto cristalino 1 preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 (medio), el Ejemplo 3 (superior) y el Ejemplo 4 (inferior).

La Figura 6 muestra un patrón de XRPD del compuesto amorfo 1 preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 (inferior), en comparación con patrones de XRPD del compuesto cristalino 1 preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 (superior), el Ejemplo 3 (2ª forma inferior) y el Ejemplo 4 (2ª forma superior).

La Figura 7 muestra un termograma de TG del compuesto amorfo 1.

Descripción Detallada de la Invención

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a compuestos cristalinos que tienen una estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



I

en la que

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

Y es NH, N-alquilo, O, S o $C(R^8)_2$, preferiblemente NH;

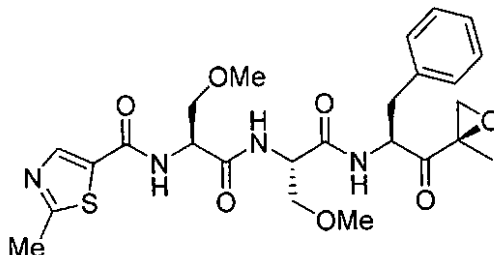
Z es NH, N-alquilo, O, S o $C(R^8)_2$, preferiblemente S;

R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno;

cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , arilo y aralquilo C_{1-6} , cada uno de que los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, éster carboxílico, tiol y tioéter, preferiblemente R^4 , R^5 y R^6 , se seleccionan independientemente entre tioéter C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} y R^7 es alquilo C_{1-6} , más preferiblemente, R^4 y R^5 son tioéter C_{1-6} , y cada R^7

es alquilo C₁₋₆

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto cristalino de Fórmula (II)



(II)

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (I) o (II), que comprende uno o más de: (i) preparar el compuesto amorfo, por ejemplo, de acuerdo con la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/595.804; (ii) disolver el compuesto amorfo en un disolvente orgánico; (iii) llevar la solución a supersaturación; (iv) aislar los cristales, por ejemplo, por filtración de cristales, por decantación del fluido de los cristales o por cualquier otra técnica de separación adecuada; y (v) lavar los cristales. En ciertas realizaciones, la preparación comprende adicionalmente inducir la cristalización. En ciertas realizaciones, la preparación comprende adicionalmente secado, preferiblemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

En ciertas realizaciones, el compuesto amorfo puede disolverse en un disolvente seleccionado entre acetonitrilo, acetato de etilo, heptanos, hexanos, acetato de isopropilo, metanol, metiletil cetona, tetrahidrofurano, tolueno y agua, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el compuesto amorfo de Fórmula (II) puede disolverse en un disolvente orgánico seleccionado entre acetonitrilo, heptanos, hexanos, metanol, tetrahidrofurano y tolueno, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el disolvente orgánico es tolueno, tetrahidrofurano o acetonitrilo, preferiblemente acetonitrilo o tolueno.

En ciertas realizaciones, llevar la solución a supersaturación comprende la adición lenta de un anti-disolvente, tal como agua, heptanos, hexanos u otro líquido polar o no polar miscible con el disolvente orgánico, dejando que la solución se enfríe (con o sin siembra de la solución), reducir el volumen de la solución, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, llevar la solución a supersaturación comprende añadir un anti-disolvente, enfriar la solución a temperatura ambiente o a una temperatura inferior, y reducir el volumen de la solución, por ejemplo, evaporando el disolvente de la solución. En ciertas realizaciones, dejar enfriar la solución puede ser un proceso pasivo (por ejemplo, dejar la solución en reposo a temperatura ambiente) o activo (por ejemplo, enfriar la solución en un baño de hielo o congelador).

En ciertas realizaciones, el método comprende adicionalmente inducir la

precipitación o cristalización. En ciertas realizaciones, inducir la precipitación o cristalización comprende nucleación secundaria, donde la nucleación se produce en presencia de cristales seminales o interacciones con el medio (paredes del cristizador, turbinas de agitación, sonicación, etc.).

- 5 En ciertas realizaciones, lavar los cristales comprende lavarlos con un líquido seleccionado entre un anti-disolvente, acetonitrilo, heptanos, hexanos, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, agua, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, los cristales se lavan con una combinación de anti-disolvente y el disolvente orgánico. En ciertas realizaciones, el anti-disolvente es
10 agua, mientras que en otras realizaciones es un disolvente de alcano, tal como hexano o pentano, o un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como benceno, tolueno o xileno.

- En ciertas realizaciones, lavar los cristales comprende lavar el compuesto cristalino de Fórmula (II) con una mezcla de tetrahidrofurano y un disolvente de alcano, tal como hexanos o heptanos, o con una mezcla de acetonitrilo y agua. En ciertas realizaciones, lavar los cristales comprende lavar el compuesto cristalino de Fórmula (II) con tolueno. En estas realizaciones preferidas, el tolueno se enfría antes del lavado.

- En ciertas realizaciones, un compuesto cristalino de Fórmula (II) es sustancialmente puro. En ciertas realizaciones, el punto de fusión del compuesto cristalino de Fórmula (II) está en el intervalo de aproximadamente 135 a aproximadamente 160°C, de aproximadamente 140 a aproximadamente 155°C, de aproximadamente 145 a aproximadamente 150°C, o incluso de aproximadamente 147 a aproximadamente 149°C, por ejemplo, a
25 aproximadamente 149°C.

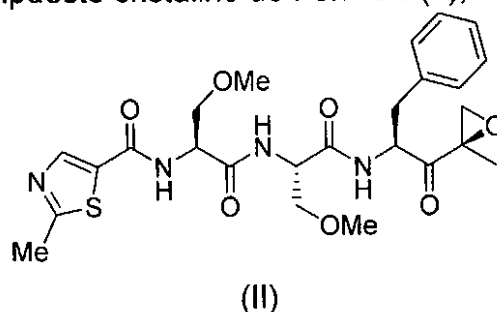
- En ciertas realizaciones, la DSC de un compuesto cristalino de Fórmula (II) tiene un máximo endotérmico agudo a aproximadamente 147°C, por ejemplo, producido por la fusión y descomposición de la forma cristalina como se muestra en la Figura 1.

- 30 En ciertas realizaciones, el patrón de polvo de rayos X de un compuesto cristalino de Fórmula (II) es (θ -2 θ°): 8,94; 9,39; 9,76; 10,60; 11,09; 12,74; 15,27; 17,74; 18,96; 20,58; 20,88; 21,58; 21,78; 22,25; 22,80; 24,25; 24,66; 26,04; 26,44; 28,32; 28,96; 29,65; 30,22; 30,46; 30,78; 32,17; 33,65; 34,49; 35,08; 35,33; 37,85; 38,48 como se muestra en la Figura 2.

- 35 En ciertas realizaciones, el termograma de TG de un compuesto cristalino de Fórmula (II) muestra una pérdida de peso del 0,0 al 0,3% en el intervalo de temperaturas de 25 a 125°C como se muestra en la Figura 3.

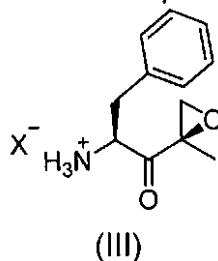
- En ciertas realizaciones, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está no solvatado (por ejemplo, la estructura reticular cristalina no comprende moléculas de un disolvente). En ciertas realizaciones alternativas, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está solvatado.
40

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (II),



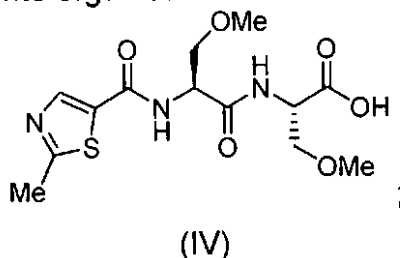
(II)

- 5 que comprende (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III)



(III)

en la que X es cualquier contraión adecuado, con un compuesto de Fórmula (IV) en un disolvente orgánico



(IV)

- (ii) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en el disolvente orgánico; (iii) llevar la solución a supersaturación para permitir la formación de cristales; y (iv) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de Fórmula (II), por ejemplo, por filtración de cristales, por decantación o por cualquier otra técnica de separación adecuada.

En ciertas realizaciones un compuesto de Fórmula (II) no se purifica por cromatografía antes de la preparación de la solución en el disolvente orgánico. En ciertas realizaciones, la preparación comprende adicionalmente inducir la cristalización. En ciertas realizaciones, la preparación comprende adicionalmente lavar los cristales, por ejemplo, con un disolvente o fluido no disolvente. En ciertas realizaciones, la preparación comprende adicionalmente secado, preferiblemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

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

acetato, cloruro y bromuro, preferiblemente trifluoroacetato.

En ciertas realizaciones, el disolvente orgánico se selecciona entre acetonitrilo, acetato de etilo, heptanos, hexanos, acetato de isopropilo, metanol, metiletil cetona, tetrahidrofurano, tolueno y agua, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el compuesto amorfo de Fórmula (II) puede disolverse en un disolvente orgánico seleccionado entre acetonitrilo, heptanos, hexanos, metanol, tetrahidrofurano y tolueno, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el disolvente orgánico es tolueno, tetrahidrofurano o acetonitrilo, preferiblemente acetonitrilo o tolueno.

En ciertas realizaciones, la preparación comprende adicionalmente lavar los cristales de Fórmula (II). En ciertas realizaciones, lavar los cristales comprende lavar con un líquido seleccionado entre un anti-disolvente, acetonitrilo, heptanos, hexanos, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, agua, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, los cristales se lavan con una combinación de anti-disolvente y el disolvente orgánico. En ciertas realizaciones, el anti-disolvente es agua, mientras que en otras realizaciones es un disolvente de alcano, tal como hexano o pentano, o un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno.

En ciertas realizaciones, la preparación comprende adicionalmente secar los cristales de Fórmula (II), preferiblemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de Fórmula (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se selecciona entre comprimidos, cápsulas e inyecciones.

Usos de Epoxicetonas de Tripéptidos Cristalinos

Una degradación ordenada de proteínas es crucial para el mantenimiento de las funciones celulares normales y el proteasoma es parte integrante del proceso de degradación de proteínas. El proteasoma controla los niveles de proteínas que son importantes para la progresión del ciclo celular y la apoptosis en células normales y malignas; por ejemplo, ciclinas, caspasas, BCL2 y nF-kB (Kumatori et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87: 7071-7075; Almond et al., Leukemia (2002) 16: 433-443). Por lo tanto, no es sorprendente que la inhibición de la actividad del proteasoma pueda traducirse en terapias para tratar diversas patologías, tales como enfermedades tumorales malignas, no malignas y autoinmunes, dependiendo de las células implicadas.

Modelos tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que las células malignas, en general, son susceptibles a la inhibición del proteasoma. De hecho, la inhibición del proteasoma ya se ha validado como estrategia terapéutica para el tratamiento del mieloma múltiple. Esto podría deberse, en parte, a la dependencia de células malignas altamente proliferativas del sistema del

proteasoma para eliminar rápidamente proteínas (Rolfe et al., J. Mol. Med. (1997) 75: 5-17; Adams, Nature (2004) 4: 349-360). Por lo tanto, ciertas realizaciones de la invención se refieren a un método de tratamiento de un cáncer que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor del proteasoma descrito en este documento. Como se usa en este documento, el término "cáncer" incluye, pero sin limitación, tumores de la sangre y sólidos. El cáncer se refiere a una enfermedad de la sangre, el hueso, los órganos, el tejido cutáneo y el sistema vascular incluyendo, pero sin limitación, cánceres de la vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, cuello uterino, tórax, colon, endometrio, esófago, ojo, cabeza, riñón, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, renal, de la piel, estómago, testículo, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, pero sin limitación, leucemia (leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), tricoleucemia), neoplasias de células B maduras (linfoma linfocítico pequeño, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico (tal como macroglobulinemia de Waldenström), linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, enfermedades de deposición de inmunoglobulina monoclonal, enfermedades de cadenas pesadas, linfoma de células B de la zona marginal extranodal (linfoma MALT), linfoma de células B de la zona marginal nodal (NMZL), linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B, linfoma mediastínico de células B grandes (tímico), linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma/leucemia de Burkitt), neoplasias de células T y células asesinas naturales (NK) maduras (leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T grandes, leucemia agresiva de células NK, leucemia/linfoma de células T del adulto, linfoma extranodal de células NK/T, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma de células T hepatoesplénico, linfoma blástico de células NK, micosis fungoide (síndrome de Sezary), linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario, papulosis linfomatoide, linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma de células T periférico no especificado y linfoma anaplásico de células grandes) linfoma de Hodgkin (con esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, con reducción o no del número de linfocitos, con predominancia de linfocitos nodulares), mieloma (mieloma múltiple, mieloma indolente, mieloma quiescente), enfermedad mieloproliferativa crónica, enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa, síndromes mielodisplásicos, trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia, neoplasias histiocíticas y de células dendríticas, mastocitosis, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, tumor maligno de células gigantes, enfermedad ósea del mieloma, osteosarcoma, cáncer de mama (dependiente de hormonas, independiente de

hormonas), cánceres ginecológicos (cervical, endometrial, de trompas de Falopio, enfermedad trofoblástica gestacional, ovárico, peritoneal, uterino, vaginal y vulvar), carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC), melanoma maligno, dermatofibrosarcoma protuberante, carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi, astrocitoma, astrocitoma pilocítico, tumor neuroepitelial disembrionario, oligodendrogliomas, ependimoma, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, oligoastrocitomas, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma, teratoma, mesotelioma maligno (mesotelioma peritoneal, mesotelioma pericárdico, mesotelioma pleural), gastroenteropancreático o tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), carcinoide, tumor endocrino pancreático (PET), adenocarcinoma colorrectal, carcinoma colorrectal, tumor neuroendocrino agresivo, leiomiosarcoma, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de células en anillo de sello, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, hemangioma, adenoma hepático, hiperplasia nodular focal (hiperplasia nodular regenerativa, hamartoma), carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC) (carcinoma pulmonar de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma pulmonar macrocítico), carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de tiroides, cáncer de próstata (resistente a hormonas, independiente de andrógenos, dependiente de andrógenos, insensible a hormonas), carcinoma de células renales y sarcomas de tejidos blandos (fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, dermatofibrosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, hemangiosarcoma, sarcoma sinovial, tumor maligno de vainas nerviosas periféricas/neurofibrosarcoma, osteosarcoma extraesquelético).

Muchos tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides se caracterizan por un aumento en la proliferación celular o de un tipo de célula particular. Las enfermedades mieloproliferativas crónicas (CMPD) son trastornos clonales de células madre hematopoyéticas caracterizados por la proliferación en la médula ósea de uno o más de los linajes mieloides, dando como resultado números aumentados de granulocitos, eritrocitos y/o plaquetas en la sangre periférica. Como tal, el uso de inhibidores del proteasoma para el tratamiento de dichas enfermedades es atractivo y se está examinando (Cilloni et al., Haematologica (2007) 92: 1124-1229). Las CMPD pueden incluir leucemia mielógena crónica, leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinófila crónica, policitemia vera, mielofibrosis idiopática crónica, trombocitemia esencial y enfermedad mieloproliferativa crónica inclasificable. Un aspecto de la invención es el método de tratamiento de CMPD que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor del proteasoma descrito en este documento.

Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, tales como leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide crónica atípica, leucemia mielomonocítica juvenil y enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa

5 a clasificar, se caracterizan por una hiperplasia de la médula ósea debida a proliferación en uno o más de los linajes mieloides. La inhibición del proteasoma con un compuesto o composición como se describe en este documento puede servir para tratar estas enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, proporcionando a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto o composición.

10 Los síndromes mielodisplásicos (MDS) se refieren a un grupo de trastornos de células madre hematopoyéticas caracterizados por displasia y hematopoyesis ineficaz en una o más de las líneas celulares mieloides principales. Dirigirse a NF- κ B con un inhibidor del proteasoma en estos tumores malignos hematológicos induce apoptosis, destruyendo de este modo la célula maligna (Braun et al. *Cell Death and Differentiation* (2006) 13: 748-758). Una

15 realización adicional de la invención es un método para tratar MDS que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento. Los MDS incluyen anemia resistente, anemia resistente con sideroblastos anillados, citopenia resistente

20 con displasia multilineal, anemia resistente con exceso de blastos, síndrome mielodisplásico inclasificable y síndrome mielodisplásico asociado con anomalía cromosómica aislada del(5q).

La mastocitosis es una proliferación de mastocitos y su posterior acumulación en uno o más sistemas orgánicos. La mastocitosis incluye, pero sin

25 limitación, mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica indolente (ISM), mastocitosis sistémica con enfermedad clonal hematológica de linaje no mastocítico asociada (SM-AHNMD), mastocitosis sistémica agresiva (ASM), leucemia mastocítica (MCL), sarcoma mastocítico (MCS) y mastocitoma extracutáneo. Otra realización de la invención es un método para tratar la

30 mastocitosis que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrita en este documento a un sujeto al que se le ha diagnosticado mastocitosis.

El proteasoma regula el NF- κ B, que a su vez regula genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria. Por ejemplo, el NF- κ B es necesario para la

35 expresión del gen κ de la cadena ligera de inmunoglobulina, el gen de la cadena α del receptor de IL-2, el gen del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y varios genes de citocinas que codifican, por ejemplo, IL-2, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos e IFN- β (Palombella et al., *Cell* (1994) 78: 773-785). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención se refiere a

40 métodos que afectan al nivel de expresión de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α , IFN- β o cualquiera de las otras proteínas mencionadas anteriormente, comprendiendo

cada método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o
 composición inhibidora del proteasoma descrita en este documento. En ciertas
 realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de una enfermedad
 autoinmune en un mamífero que comprende administrar una cantidad
 5 terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición descrita en este
 documento. Una "enfermedad autoinmune" en este documento es una
 enfermedad o trastorno que surge de y dirigida contra los propios tejidos de un
 individuo. Los ejemplos de enfermedades o trastornos autoinmunes incluyen,
 pero sin limitación, respuestas inflamatorias tales como enfermedades cutáneas
 10 inflamatorias incluyendo psoriasis y dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica),
 esclerodermia sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con enfermedad
 inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa);
 síndrome de insuficiencia respiratoria (incluyendo síndrome de insuficiencia
 respiratoria del adulto; ARDS); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; colitis;
 15 glomerulonefritis; afecciones alérgicas tales como eccema y asma y otras
 afecciones que implican infiltración de células T y respuestas inflamatorias
 crónicas; aterosclerosis; deficiencia de adhesión leucocitaria; artritis reumatoide;
 lupus eritematoso sistémico (SLE); diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes
 mellitus Tipo I o diabetes mellitus insulino dependiente); esclerosis múltiple;
 20 síndrome de Reynaud; tiroiditis autoinmune; encefalomielitis alérgica; síndrome
 de Sjogren; diabetes de comienzo juvenil; y respuestas inmunes asociadas con
 hipersensibilidad aguda y retardada mediada por citocinas y linfocitos T que se
 encuentran típicamente en tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis
 y vasculitis; anemia perniciosa (enfermedad de Addison); enfermedades que
 25 implican diapedesis de leucocitos; trastorno inflamatorio del sistema nervioso
 central (SNC); síndrome de lesión multiorgánica; anemia hemolítica (incluyendo,
 pero sin limitación, crioglobulinemia o anemia Coombs positiva); miastenia
 grave; enfermedades mediadas por complejos de antígeno-anticuerpo;
 enfermedad anti-membrana basal glomerular; síndrome antifosfolípido; neuritis
 30 alérgica; enfermedad de Graves; síndrome miasténico de Lambert-Eaton;
 pénfigoide bulloso; pénfigo; poliendocrinopatías autoinmunes; enfermedad de
 Reiter; síndrome del hombre rígido; enfermedad de Beheet; arteritis de células
 gigantes; nefritis por inmunocomplejos; nefropatía por IgA; polineuropatías por
 IgM; púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o trombocitopenia autoinmune.
 35 El sistema inmune explora en busca de células autólogas que estén
 infectadas por virus, que hayan experimentado una transformación oncogénica o
 que presenten péptidos no familiares en su superficie. La proteólisis intracelular
 genera péptidos pequeños para su presentación a linfocitos T para inducir
 respuestas inmunes mediadas por MHC clase I. Por lo tanto, en ciertas
 40 realizaciones, la invención se refiere a un método de uso del compuesto como
 agente inmunomodulador para inhibir o alterar la presentación de antígenos en

una célula, que comprende exponer la célula a (o administrar a un sujeto) un compuesto descrito en este documento. Las realizaciones específicas incluyen un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con injertos o trasplantes, tales como enfermedad de injerto contra huésped o enfermedad de huésped contra injerto, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento. El término "injerto" como se usa en este documento se refiere a un material biológico obtenido de un donante para su trasplante en un receptor. Los injertos incluyen material diverso tal como, por ejemplo, células aisladas tales como células de islotes; tejidos tales como la membrana amniótica de un recién nacido, médula ósea, células precursoras hematopoyéticas y tejido ocular, tal como tejido corneal; y órganos tales como piel, corazón, hígado, bazo, páncreas, lóbulo tiroideo, pulmón, riñón, órganos tubulares (por ejemplo, intestino, vasos sanguíneos o esófago). Los órganos tubulares pueden usarse para sustituir porciones dañadas de esófago, vasos sanguíneos o conductos biliares. Los injertos de piel pueden usarse no sólo para quemaduras, sino también como revestimiento para intestino dañado o para cerrar ciertos defectos tales como una hernia diafragmática. El injerto procede de cualquier fuente de mamífero, incluyendo humana, ya sea de cadáveres o de donantes vivos. En algunos casos el donante y el receptor son el mismo mamífero. Preferiblemente, el injerto es médula ósea o un órgano tal como corazón y el donante del injerto y el hospedador son compatibles para antígenos de HLA clase II.

Las neoplasias histiocíticas y de células dendríticas proceden de fagocitos y células accesorias que tienen papeles fundamentales en el procesamiento y la presentación de antígenos a linfocitos. Se ha demostrado que la reducción del contenido del proteasoma en células dendríticas altera sus respuestas inducidas por antígeno (Chapatte et al. Cancer Res. (2006) 66: 5461-5468). Por lo tanto, otra realización de la invención comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrita en este documento a un sujeto con una neoplasia histiocítica o de células dendríticas. Las neoplasias histiocíticas y de células dendríticas incluyen el sarcoma histiocítico, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de células de Langerhans, sarcoma/tumor de células dendríticas interdigitantes, sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares y sarcoma de células dendríticas no especificadas.

Se ha demostrado que la inhibición del proteasoma es beneficiosa para tratar enfermedades por las que un tipo celular está proliferando y trastornos inmunes; por lo tanto, una realización de la invención incluye el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas (LPD) asociadas con trastornos inmunes primarios (PID), que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto descrito a un sujeto que lo necesite. Los ámbitos clínicos más comunes de inmunodeficiencia asociada con una incidencia aumentada de trastornos

linfoproliferativos, incluyendo neoplasias y linfomas de células B y células T, son síndrome de inmunodeficiencia primaria y otros trastornos inmunes primarios, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunosupresión iatrogénica en pacientes que han recibido aloinjertos de órganos sólidos o médula ósea e inmunosupresión iatrogénica asociada con tratamiento con metotrexato. Otros PID asociados comúnmente con LPD son, pero sin limitación, ataxia telangiectasia (AT), síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), inmunodeficiencia variable común (CVID), inmunodeficiencia combinada grave (SCID), trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP), síndrome de rotura de Nijmegen (NBS), síndrome de hiper-IgM y síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).

Realizaciones adicionales de la invención se refieren a métodos para afectar a la regulación dependiente del proteasoma de oncoproteínas y métodos de tratamiento o inhibición del desarrollo del cáncer, comprendiendo cada método exponer una célula (*in vivo*, por ejemplo, en un sujeto, o *in vitro*) a la composición inhibidora del proteasoma descrita en este documento. Las proteínas E6 derivadas de HPV-16 y HPV-18 estimulan la conjugación dependiente de ATP y ubiquitina y la degradación de p53 en lisados de reticulocitos brutos. Se ha demostrado que el oncogén recesivo p53 se acumula a la temperatura no permisiva en una línea celular con una E1 termolábil mutada. Los niveles elevados de p53 pueden conducir a apoptosis. Los ejemplos de protooncoproteínas degradadas por el sistema de la ubiquitina incluyen c-Mos, c-Fos y c-Jun. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar la apoptosis relacionada con p53 que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición inhibidora del proteasoma descrita en este documento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de composiciones inhibidoras del proteasoma descritas en este documento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y afecciones incluyendo, pero sin limitación, ictus, lesión isquémica en el sistema nervioso, traumatismo neurológico (por ejemplo, lesión cerebral por percusión, lesión de la médula espinal y lesión traumática en el sistema nervioso), esclerosis múltiple y otras neuropatías inmunomediadas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre y sus variantes, neuropatía axonal motora aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y síndrome de Fisher), complejo de demencia del VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, meningitis bacteriana, parasitaria, fúngica y vírica, encefalitis, demencia vascular, demencia multiinfarto, demencia por cuerpos de Lewy, demencia del lóbulo frontal tal como enfermedad de Pick, demencias subcorticales (tales como Huntington o parálisis supranuclear progresiva), síndromes de atrofia cortical focal (tal como afasia primaria), demencias

metabólicas-tóxicas (tales como hipotiroidismo crónico o deficiencia de B12) y demencias causadas por infecciones (tales como sífilis o meningitis crónica).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por depósitos extracelulares de proteína β -amiloide (β -AP) en placas seniles y vasos cerebrales. La β -AP es un fragmento peptídico de 39 a 42 aminoácidos obtenido de un precursor de proteína amiloide (APP). Se conocen al menos tres isoformas de APP (695, 751 y 770 aminoácidos). El corte y empalme alternativo de ARNm genera las isoformas; el procesamiento normal afecta a una porción de la secuencia de la β -AP, impidiendo de este modo la generación de β -AP. Se piensa que el procesamiento anormal de proteínas por el proteasoma contribuye a la abundancia de β -AP en el cerebro con Alzheimer. La enzima de procesamiento del APP en ratas contiene aproximadamente diez subunidades diferentes (22 kDa-32 kDa). La subunidad de 25 kDa tiene una secuencia N-terminal de X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser, que es idéntica a la subunidad β de la macropaína humana (Kojima, S. et al., *Fed. Eur. Biochem. Soc.*, (1992) 304: 57-60). La enzima de procesamiento del APP escinde en el enlace Gln¹⁵--Lys¹⁶; en presencia de ión calcio, la enzima también escinde en el enlace Met¹--Asp¹ y el enlace Asp¹--Ala² para liberar el dominio extracelular de β -AP.

Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición inhibidora del proteasoma descrita en este documento. Dicho tratamiento incluye reducir la velocidad de procesamiento de la β -AP, reducir la velocidad de formación de placas de la β -AP, reducir la velocidad de generación de β -AP y reducir los signos clínicos de la enfermedad de Alzheimer.

La fibrosis es la formación excesiva y persistente de tejido conjuntivo fibroso que es el resultado del desarrollo hiperproliferativo de fibroblastos y se asocia con la activación de la ruta de señalización del TGF- β . La fibrosis implica una amplia deposición de matriz extracelular y puede producirse dentro de prácticamente cualquier tejido o en varios tejidos diferentes. Normalmente el nivel de proteína de señalización intracelular (Smad) que activa la transcripción de genes diana tras la estimulación del TGF- β está regulada por la actividad del proteasoma (Xu et al., 2000). Sin embargo, se ha observado una degradación acelerada de los componentes de la señalización del TGF- β en afecciones fibróticas tales como fibrosis quística, fibrosis por inyección, fibrosis endomiocárdica, fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva, fibrosis sistémica nefrogénica. Otras afecciones que se asocian a menudo con fibrosis incluyen cirrosis, enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dolor postvasectomía, tuberculosis, anemia de células falciformes y artritis reumatoide. Una realización de la invención es el método de tratamiento de una afección fibrótica o asociada

con fibrosis que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición descrita en este documento a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

El tratamiento de víctimas de quemaduras está dificultado a menudo por la fibrosis. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención se refiere a la administración tópica o sistémica de un presente inhibidor para tratar quemaduras. La cicatrización de heridas después de una cirugía se asocia a menudo con cicatrices desfigurantes que pueden evitarse por inhibición de la fibrosis. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para la prevención o reducción de la cicatrización.

La sobreproducción de citocinas inducidas por lipopolisacárido (LPS) tal como TNF- α se considera clave en los procesos asociados con el choque séptico. Además, generalmente se acepta que la primera etapa en la activación de células por LPS es la unión del LPS a receptores de membrana específicos. Las subunidades α y β del complejo del proteasoma 20S se han identificado como proteínas de unión a LPS, sugiriendo que la transducción de señal inducida por LPS puede ser una diana terapéutica importante en el tratamiento o la prevención de la septicemia (Qureshi, N. et al., *J. Immun.* (2003) 171: 1515-1525). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la composición inhibidora del proteasoma puede usarse para la inhibición del TNF- α para prevenir y/o tratar el choque séptico.

La isquemia y la lesión de reperfusión dan como resultado hipoxia, una afección en la que existe una deficiencia del oxígeno que alcanza los tejidos del cuerpo. Esta afección causa una degradación aumentada de I κ -B α , dando como resultado por lo tanto la activación de NF- κ B (Koong et al., 1994). Se ha demostrado que la gravedad de la lesión que da como resultado hipoxia puede reducirse con la administración de un inhibidor del proteasoma (Gao et al., 2000; Bao et al., 2001; Pye et al., 2003). Por lo tanto, ciertas realizaciones de la invención se refieren a un método de tratamiento de una afección isquémica o lesión de reperfusión, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto inhibidor del proteasoma descrito en este documento. Los ejemplos de dichas afecciones o lesiones incluyen, pero sin limitación, síndrome coronario agudo (placas vulnerables), enfermedad oclusiva arterial (oclusiones vasculares y arteriales periféricas, cerebrales, cardíacas), aterosclerosis (esclerosis coronaria, enfermedad arterial coronaria), infartos, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, hipertrofia miocárdica, estenosis y reestenosis.

El NF- κ B también se une específicamente al potenciador/promotor del VIH. Cuando se compara con la Nef de mac239, la proteína reguladora del VIH Nef de pbj14 difiere en dos aminoácidos en la región que controla la unión a proteína quinasa. Se piensa que la proteína quinasa señaliza la fosforilación de I κ B, desencadenando la degradación de I κ B a través de la ruta de la ubiquitina-

proteasoma. Después de la degradación, el NF- κ B se libera en el núcleo, potenciando de este modo la transcripción del VIH (Cohen, J., *Science*, (1995) 267: 960). En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir o reducir una infección por VIH en un sujeto, o un método para disminuir el nivel de expresión génica viral, comprendiendo cada método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición inhibidora del proteasoma descrita en este documento.

Las infecciones víricas contribuyen a la patología de muchas enfermedades. Afecciones cardíacas tales como miocarditis en curso y cardiomiopatía dilatada se han vinculado con el virus coxsackie B3. En análisis de micromatrices de genoma completo comparativos de corazones de ratones infectados, subunidades del proteasoma específicas estaban reguladas positivamente de forma uniforme en los corazones de ratones que desarrollaron miocarditis crónica (Szalay et al, *Am J Pathol* 168: 1542-52, 2006). Algunos virus utilizan el sistema de la ubiquitina-proteasoma en la etapa de entrada viral, en la que el virus se libera del endosoma hacia el citosol. El virus de la hepatitis de ratón (MHV) pertenece a la familia *Coronaviridae*, que también incluye el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Yu y Lai (*J Virol* 79: 644-648, 2005) demostraron que el tratamiento de células infectadas con MHV con un inhibidor del proteasoma daba como resultado una disminución en la replicación viral, que se correlacionaba con un título viral reducido en comparación con el de células sin tratar. El virus de la hepatitis B humana (HBV), un miembro de la familia de virus *Hepadnaviridae*, requiere así mismo que se propaguen proteínas de la envuelta codificadas viralmente. La inhibición de la ruta de degradación del proteasoma causa una reducción significativa en la cantidad de proteínas de la envuelta secretadas (Simsek et al, *J Virol* 79: 12914-12920, 2005). Además del HBV, otros virus de la hepatitis (A, C, D y E) pueden utilizar también la ruta de degradación de la ubiquitina-proteasoma para la secreción, morfogénesis y patogénesis. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar una infección vírica, tal como SARS o hepatitis A, B, C, D y E, que comprende poner en contacto una célula con (o administrar a un sujeto) una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrita en este documento.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas pueden ser útiles para el tratamiento de una infección parasitaria, tal como infecciones causadas por parásitos protozoarios. Se considera que el proteasoma de estos parásitos está implicado principalmente en las actividades de replicación y diferenciación celular (Paugam et al., *Trends Parasitol.* 2003, 19 (2): 55-59). Además, se ha demostrado que especies de entamoeba pierden la capacidad de enquistación cuando se exponen a inhibidores del proteasoma (Gonzales, et al., *Arch. Med. Res.* 1997, 28, Spec N°: 139-140). En ciertas realizaciones de este tipo, los

protocolos de administración para las composiciones inhibidoras del proteasoma son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en seres humanos causadas por un parásito protozoario seleccionado de *Plasmodium* sps. (incluyendo *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, que causa malaria),

5 *Trypanosoma* sps. (incluyendo *T. cruzi*, que causa la enfermedad de Chagas y *T. brucei* que causa la enfermedad del sueño africana), *Leishmania* sps. (incluyendo *L. amazonensis*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. mexicana*, etc.), *Pneumocystis carinii* (un protozoo que se sabe que causa neumonía en el SIDA y en otros pacientes inmunosuprimidos), *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba*

10 *histolytica*, *Entamoeba invadens* y *Giardia lamblia*. En ciertas realizaciones, las composiciones inhibidoras del proteasoma descritas son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en animales y ganado causadas por un parásito protozoario seleccionado de *Plasmodium hermani*, *Cryptosporidium* sps., *Echinococcus granulosus*, *Eimeria tenella*, *Sarcocystis neurona* y

15 *Neurospora crassa*. Otros compuestos que actúan como inhibidores del proteasoma en el tratamiento de enfermedades parasitarias se describen en el documento WO 98/10779, que se incorpora en este documento en su totalidad.

En ciertas realizaciones, las composiciones inhibidoras del proteasoma inhiben la actividad del proteasoma en un parásito sin recuperación en eritrocitos

20 y leucocitos. En ciertas realizaciones de este tipo, la larga semivida de las células sanguíneas puede proporcionar una protección prolongada con respecto a la terapia frente a exposiciones recurrentes a parásitos. En ciertas realizaciones, las composiciones inhibidoras del proteasoma pueden proporcionar una protección prolongada con respecto a la quimioprofilaxis frente

25 a una infección futura.

Los procariotas tienen un equivalente a la partícula del proteasoma 20S eucariota. Aunque la composición de subunidades de la partícula 20S procariota es más simple que la de eucariotas, tiene la capacidad de hidrolizar enlaces peptídicos de una forma similar. Por ejemplo, el ataque nucleófilo sobre el

30 enlace peptídico se produce a través del resto treonina en el extremo N-terminal de las subunidades β . Por lo tanto, una realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de infecciones procariotas que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición inhibidora del proteasoma descrita en este documento. Las infecciones procariotas pueden

35 incluir enfermedades causadas por micobacterias (tales como tuberculosis, lepra o úlcera de Buruli) o arqueobacterias.

También se ha demostrado que los inhibidores que se unen al proteasoma 20S estimulan la formación de hueso en cultivos de órganos óseos. Además, cuando se ha administrado por vía sistémica dichos inhibidores a

40 ratones, ciertos inhibidores del proteasoma aumentaban el volumen de hueso y la tasa de formación ósea por encima del 70% (Garrett, I. R. et al., *J. Clin. Invest.*

(2003) 111: 1771-1782), sugiriendo por lo tanto que la maquinaria de la ubiquitina-proteasoma regula la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso. Por lo tanto, un compuesto o composición inhibidora del proteasoma descrita puede ser útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con pérdida de hueso, tales como la osteoporosis.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de cáncer, enfermedad autoinmune, afección relacionada con injerto o trasplante, enfermedad neurodegenerativa, afección asociada con fibrosis, afecciones relacionadas con isquemia, infección (vímica, parasitaria o procariota) y enfermedades asociadas con pérdida de hueso, que comprende administrar un compuesto o composición como se describe en este documento.

Administración de Epoxicetonas de Tripéptidos Cristalinos

Los compuestos preparados como se describe en este documento pueden administrarse de varias formas, dependiendo del trastorno a tratar y de la edad, estado y peso corporal del paciente, como se conoce en la técnica. Por ejemplo, cuando los compuestos se administran por vía oral, pueden formularse como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para la administración parenteral, pueden formularse como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones de infusión por goteo o supositorios. Para la aplicación por vía membrana mucosa oftálmica, pueden formularse como colirios o pomadas oftálmicas. Estas formulaciones pueden prepararse por medios convencionales, y si se desea, el ingrediente activo puede mezclarse con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un correctivo, un agente solubilizante, un auxiliar de suspensión, un agente emulsificante, un agente de recubrimiento, una ciclodextrina y/o un tampón. Aunque la dosificación variará dependiendo de los síntomas, la edad y peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomendará una dosificación diaria de 0,1 a 2000 mg del compuesto para un paciente humano adulto, y esta puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas. La cantidad del ingrediente activo puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación única generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

El tiempo exacto de administración y/o la cantidad de la composición que producirá los resultados más eficaces en términos de eficacia del tratamiento en un paciente determinado dependerá de la actividad, farmacocinética y/o biodisponibilidad de un compuesto particular, el estado fisiológico del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y estado del trastorno, condición física general, respuesta a una dosificación determinada y tipo de medicación), vía de

administración, etc. Sin embargo, las directrices anteriores pueden usarse como base para afinar el tratamiento, por ejemplo, determinando el tiempo y/o cantidad de administración óptimos, que no necesitarán mas que la experimentación rutinaria consistente en controlar al sujeto y ajustar la dosificación y/o temporalización.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos ligandos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del buen criterio médico, para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y/o animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

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

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos relativamente no tóxicas, del inhibidor (o inhibidores). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del inhibidor (o inhibidores), o haciendo reaccionar por separado un inhibidor (o inhibidores) purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y así formarse el aislamiento de la sal. Las sales representativas incluyen el hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato,

bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sales laurilsulfonato, sales de aminoácidos y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977)

5 "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

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

Los agentes humectantes, emulsificantes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes
25 de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también estar presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen:
30 (1) antioxidantes hidrosolubles tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes liposolubles, tales como ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol y similares; (3) agentes quelantes metálicos, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminatetracético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y
35 similares.

Las formulaciones adecuadas para administración pueden ser en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, grageas (usando una base con sabor, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una
40 emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una matriz inerte,, tal como gelatina y glicerina, o

sacarosa y acacia) y/o como elixires bucales, y similares, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un inhibidor (o inhibidores) como un ingrediente activo. También puede administrarse una composición como un bolo, electuario o pasta.

- 5 En las formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo puede mezclarse con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o expansores, tales como almidones, ciclodextrinas,
- 10 lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes
- 15 retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, acetil alcohol y monoestearato de glicerol (8) absorbentes, tales como arcilla de caolín y bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato
- 20 sódico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina de carga blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcares lácteos,
- 25 así como polietilenglicoles de elevados pesos moleculares y similares. En determinadas realizaciones, la epoxicetona de tripéptidos cristalinos se administra a un mamífero como una cápsula. En otra realización, la epoxicetona de tripéptidos cristalinos es un compuesto de fórmula (I). En una realización más preferida, la epoxicetona de tripéptidos cristalinos es un compuesto de fórmula
- 30 (II).

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión pueden elaborarse usando aglutinantes (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa) lubricantes, diluyentes inertes,

35 conservantes, disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos preparados por moldeo pueden elaborarse en una moldeadora adecuada moldeando una mezcla en polvo del inhibidor (o inhibidores) humedecida con un diluyente líquido inerte.

40 Opcionalmente los comprimidos y otras formas de dosificación sólida tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden troquelarse o prepararse

con recubrimientos y carcasas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa

5 en proporciones diversas para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes

10 del uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libere el ingrediente (o ingredientes) activo únicamente, o preferentemente, en una determinada zona del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de

20 dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, isopropil alcohol, etil carbonato, etil acetato, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, cacahuete,

25 maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilenglicoles, ésteres de sorbitán de ácidos grasos y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, edulcorantes, saporíferos, colorantes, perfumantes y agentes

30 conservantes.

Además del inhibidor (o inhibidores) activo, las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los

35 mismos.

Las formulaciones para la administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más inhibidores con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera o un

40 salicilato de supositorio, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en la cavidad del recto o la vagina

y liberará el ingrediente activo.

Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesáneos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray que contienen dichos vehículos y se conocen en la
5 técnica como apropiadas.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un inhibidor (o inhibidores) incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente
10 aceptable y con cualquier conservante, agente tamponante o propulsor que pueda necesitarse.

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

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un inhibidor (o inhibidores), excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias.
20 Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

El inhibidor (o inhibidores) puede administrarse de manera alternativa por aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, una preparación
25 liposomal, o partículas sólidas que contienen la composición. Podría usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Los nebulizadores sónicos son los preferidos porque minimizan la exposición del agente a rotura, que puede dar como resultado la degradación del compuesto.

Habitualmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una solución o
30 suspensión acuosa del agente junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían con las necesidades de la composición particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Plurónicos, ésteres de sorbitán, lecitina, Cremofores), co-disolventes farmacéuticamente aceptables tales como
35 propilenglicol, proteínas inocuas de tipo alúmina de suero, ácido oleico, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Generalmente los aerosoles se preparan a partir de soluciones isotónicas.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la
40 liberación controlada de un inhibidor (o inhibidores) al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el agente en el

medio adecuado. Los potenciadores de absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del inhibidor (o inhibidores) a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el inhibidor (o inhibidores) en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más inhibidores en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles exactamente antes del uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de transportadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como etil oleato. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño particular necesario en el caso de dispersiones o usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes ajustadores de la tonicidad tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede llevarse a cabo incluyendo agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable disminuir la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de un fármaco administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microcapsulares del inhibidor (o inhibidores) en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólico. Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones

de depósito inyectables también pueden prepararse atrapando el fármaco en liposomas o micro emulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral",
10 como se usa en este documento, significan modos de administración diferentes a la administración entérica y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradermal, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular,
15 subaracnoidea, intaespinal e intraesternal e infusión.

Las frases "administración sistémica" "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se usa en este documento, significa la administración de un ligando, fármaco u otro material distinto a la administración directamente en el sistema nervioso central, de
20 manera que el material se introduce en el sistema del paciente y por tanto, se somete al metabolismo u otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

Este inhibidor (o inhibidores) puede administrarse a seres humanos u otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada,
25 incluyendo vía oral, vía nasal, como mediante, por ejemplo, un pulverizador, por vía rectal, vía intravaginal, vía parenteral, vía intracisternal y vía tópica, como mediante polvos, pomadas o gotas, incluyendo vía bucal y vía sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, el inhibidor (o inhibidores) que puede usarse en una forma hidratada adecuada y/o las
30 composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación efectivos de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse con objeto de
35 obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin ser tóxica para el paciente.

La concentración de un compuesto descrito en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, que
40 incluyen la dosificación del compuesto a administrar, las características farmacocinéticas del compuesto (o compuestos) empleado y la vía de

administración. En general, para la administración parenteral, las composiciones de esta invención pueden proporcionarse en una solución acuosa que contiene aproximadamente 0,1-10% p/v de un compuesto descrito en este documento, entre otras sustancias. Los intervalos de dosificación típicos son

5 aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, administrado en dosis divididas de 1-4. Cada dosis dividida puede contener el mismo o diferentes compuestos de la invención. La dosificación será una cantidad eficaz dependiendo de varios factores incluyendo el estado general del paciente y la formulación y vía de administración del compuesto (o compuestos)

10 seleccionado.

Definiciones

La expresión "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos de hidrocarburo saturados, sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluyendo

15 grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo C₀ indica un hidrógeno, donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Las expresiones "alquenilo C_{2-y}" y "alquinilo C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos, insaturados, sustituidos o sin sustituir, análogos a los alquilos descritos anteriormente en longitud y posible sustitución, pero que contienen un doble o

20 triple enlace, respectivamente.

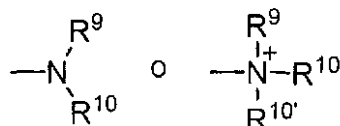
El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos enlazados covalentemente mediante un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un

25 alquilo que convierte al alquilo en un éter es o se parece a un alcoxi.

La expresión "alcoxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alcoxi, formando de esta manera un éter.

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

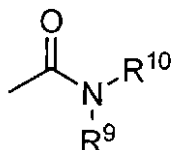
30 Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas sin sustituir como sustituidas y a sales de las mismas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las fórmulas generales:



35 en las que cada uno de R⁹, R¹⁰ y R^{10'} representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, -(CH₂)_m-R⁸, o R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo; R⁸ representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo o un policiclilo; y m es cero o un número entero de

- 1 a 8. En realizaciones preferidas, sólo uno de R^9 o R^{10} puede ser un carbonilo, por ejemplo, R^9 , R^{10} y el nitrógeno juntos no forman una imida. En realizaciones incluso más preferidas, cada uno de R^9 y R^{10} (y opcionalmente R^{10}) representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R^8$. En
- 5 ciertas realizaciones, el grupo amino es básico, lo que significa que la forma protonada tiene un valor $pK_a \geq 7,00$.

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



10

en la que R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente. Las realizaciones preferidas de la amida no incluirán imidas que puedan ser inestables.

- El término "arilo" como se usa en este documento incluye grupos aromáticos de un solo anillo, sustituidos o sin sustituir, de 5, 6 y 7 miembros, en los que cada átomo del anillo es carbono. El término "arilo" también incluye
- 15 sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos.
- 20 Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina, y similares.

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

- 30 El término "carbonilo" está reconocido en la técnica e incluye restos como los que pueden representarse por la fórmula general:



- en la que X es un enlace o representa un oxígeno o un azufre y R^{11} representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R^8$ o una sal farmacéuticamente
- 35 aceptable, $R^{11'}$ representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R^8$, donde m y R^8 son como se han definido anteriormente. Cuando X es un oxígeno y R^{11} o $R^{11'}$ no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X es un

oxígeno y R¹¹ es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico".

El término "heteroarilo" incluye estructuras de anillos aromáticos, sustituidos o sin sustituir, de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, donde dichas estructuras de anillos incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, ariilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, isoxazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

El término "heteroátomo", como se usa en este documento, significa un átomo de cualquier otro elemento distinto de carbono o hidrógeno. Son heteroátomos preferidos nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Los términos "heterociclico" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos, sustituidos o sin sustituir, de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, donde dichas estructuras de anillos incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los términos "heterociclico" o "grupo heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, ariilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heterociclico incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactones, lactamas, y similares.

La expresión "heterocicloalquilo C₁₋₆", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo heterociclico. La expresión "hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxil.

Como se usa en este documento, el término "inhibidor" pretende describir un compuesto que bloquea o reduce una actividad de una enzima (por ejemplo, inhibición de la escisión proteolítica de sustratos peptídicos fluorogénicos convencionales tales como suc-LLVY-AMC, Box-LLR-AMC y Z-LLE-AMC, inhibición de diversas actividades catalíticas del proteasoma 20S). Un inhibidor puede actuar con inhibición competitiva, acompetitiva o no competitiva. Un inhibidor puede unirse de forma reversible o irreversible, y por lo tanto el término incluye compuestos que son sustratos suicida de una enzima. Un inhibidor puede modificar uno o más sitios sobre o cerca del sitio activo de la enzima, o puede provocar un cambio conformacional en cualquier sitio de la enzima.

Como se usa en este documento, la expresión "biodisponible por vía oral"

pretende describir un compuesto administrado a un ratón a 40 mg/kg o menos, 20 mg/kg o menos, o incluso 10 mg/kg o menos, donde media hora después de la administración oral dicho compuesto muestra una inhibición de al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 75% o incluso al menos aproximadamente el 90% de la actividad de proteasoma CT-L en la sangre.

Como se usa en este documento, el término "péptido" incluye no sólo enlace de amidas convencional con sustituyentes α convencionales, sino peptidomiméticos utilizados habitualmente, otros enlaces modificados, cadenas laterales que no se encuentran de forma natural, y modificaciones de cadena lateral, como se detalla a continuación.

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

El término "proteasoma", como se usa en este documento, pretende incluir inmuno-proteasomas y proteasomas constitutivos.

La expresión "sustancialmente puro", como se usa en este documento, se refiere a un polimorfo cristalino que tiene una pureza mayor del 90%, lo que significa que contiene menos del 10% de cualquier otro compuesto, incluyendo el compuesto amorfo correspondiente. Preferiblemente, el polimorfo cristalino tiene una pureza mayor del 95%, o incluso una pureza mayor del 98%.

El término "prevenir" está reconocido en la técnica, y cuando se usa con respecto a una afección, tal como una recurrencia local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como cáncer, un síndrome complejo tal como insuficiencia cardíaca o cualquier otra afección médica, se conoce bien en la técnica, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa el comienzo de, síntomas de una afección médica en un sujeto con respecto a un sujeto que no recibe la composición. Por lo tanto, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que recibe un tratamiento profiláctico con respecto a una población de control no tratada, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población de control no tratada, por ejemplo, con una cantidad estadística y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada, y/o retrasar el comienzo de los síntomas de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o como alternativa retrasar, las sensaciones de dolor experimentadas por sujetos

en una población tratada frente a una población de control no tratada.

El término "profármaco" incluye compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en agentes terapéuticamente activos. Un método común para preparar un profármaco es incluir restos seleccionados que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para producir la molécula deseada. En otras realizaciones, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal hospedador.

La expresión "tratamiento profiláctico o terapéutico" está reconocida en la técnica e incluye administración al hospedador de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección indeseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado indeseado del animal hospedador), entonces el tratamiento es profiláctico, (es decir, protege al hospedador frente al desarrollo de la afección indeseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección indeseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, se pretende disminuir, mejorar o estabilizar la afección indeseada existente o sus efectos secundarios).

El término "proteasoma", como se usa en este documento, pretende incluir inmuno-proteasomas y proteasomas constitutivos.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos de la estructura. Se entenderá que la "sustitución" o "sustitución con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta de forma espontánea una transformación tal como por redistribución, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en este documento, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en este documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, un amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por los

expertos en la materia que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos por sí mismos, si es apropiado.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto o compuestos en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferiblemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una afección, o atrasa el comienzo de patologías de acuerdo con patrones clínicamente aceptables para el trastorno o afección a tratar o el propósito cosmético, por ejemplo, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

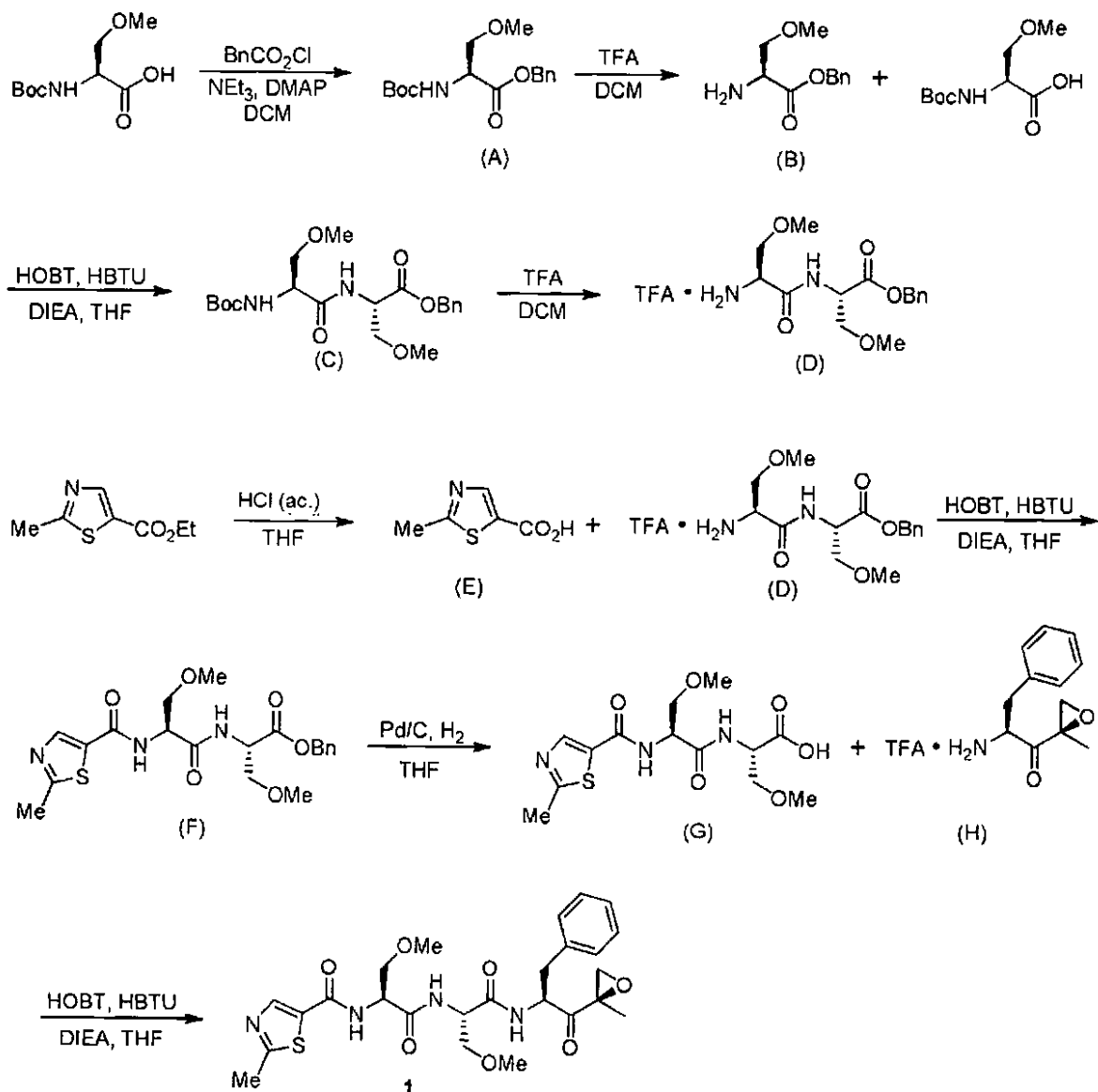
El término "tioéter" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un grupo azufre unido al mismo. En realizaciones preferidas, el "tioéter" se representa por -S-alquilo. Los grupos tioéter representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

Como se usa en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" incluye invertir, reducir o detener los síntomas, signos clínicos y patología subyacente de una afección, de manera que se mejore o estabilice una afección de un sujeto.

Ejemplificación

Ejemplo 1

Síntesis del Compuesto 1



Síntesis de (A)

A una solución a 0°C de *N*-Boc serina (éter metílico) (43,8 g, 200 mmol), trietilamina (26,5 g, 260 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina en diclorometano (1,2 l) se le añadió una solución de cloroformiato de bencilo (41 g, 240 mmol) en diclorometano (250 ml) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas más. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), la capa orgánica se separó y la mezcla residual se extrajo con diclorometano (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron a través de Celite-545. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano y acetato de etilo). El compuesto (A) (54 g) se aisló y se caracterizó por LC/MS (LRMS (MH) *m/z*: 310,16).

Síntesis de (B)

A una solución a 0°C del Compuesto (A) (54 g) en diclorometano (200

ml) se le añadió ácido trifluoroacético (200 ml) durante 10 minutos y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas más. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se puso a alto vacío durante una noche, dando la sal TFA del Compuesto (B), que se caracterizó por LC/MS (LRMS (MH) m/z : 210,11).

Síntesis de (C)

A una solución a 0°C del Compuesto (B) (43,8 g, 200 mmol), *N*-Boc serina (éter metílico) (36,7 g, 167 mmol), HOBT (27 g, 200 mmol) y HBTU (71,4 g, 200 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 l) se le añadió una solución de *N,N*-dietilisopropilamina (75 g, 600 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) durante 10 minutos, el pH de la mezcla resultante fue ~8. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas más. La mayor parte del disolvente se retiraron a presión reducida a temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (400 ml). Después, se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml) y se lavó con bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron a través de Celite-545. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano y acetato de etilo). El compuesto (C) (65 g) se aisló y se caracterizó por LC/MS (LRMS (MH) m/z : 411,21).

Síntesis de (D)

A una solución a 0°C del Compuesto (C) (18 g) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (80 ml) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas más. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se puso a alto vacío durante una noche, dando la sal TFA del intermedio (D), que se caracterizó por LC/MS (LRMS (MH) m/z : 311,15).

Síntesis de (E)

A una solución a 0°C de 2-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (15 g, 88 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (5 N, 50 ml) durante 10 minutos y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. Después, se acidificó con ácido clorhídrico (2 N) a pH = 1 y se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La mayor parte de los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se liofilizó para producir el Compuesto (E) (14 g).

Síntesis de (F)

A una solución a 0°C del Compuesto (D) (41 mmol) y ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (E) (6,0 g, 42 mmol), HOBT (7,9 g, 50 mmol) y HBTU (18,0 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml) se le añadió una solución de *N,N*-dietilisopropilamina (~50 g) en tetrahidrofurano (200 ml) durante 5 minutos hasta

que su pH alcanzó aproximadamente 8,5 La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), y la mayor parte de los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron a través de Celite-545. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo con metanol al 2%). El Compuesto (F) (17,1 g) se aisló y se caracterizó por LC/MS (LRMS (MH) m/z : 436,15).

Síntesis de (G)

A una solución del Compuesto (F) (17,1 g, 95 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió Pd al 10%/C (3 g). La mezcla resultante se dejó en agitación a 1 atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de Celite 545 y la torta de filtro se lavó con metanol (~200 ml). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida y se pusieron a alto vacío para producir el Compuesto (G), que se caracterizó por LC/MS (LRMS (MH) m/z : 346,1).

Síntesis de (H)

Se diluyó N-Boc fenilalanina-cetoepóxido (140 mg, 0,46 mmol) con DCM (2 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 1 hora, momento en el que el análisis por TLC mostró el consumo completo del material de partida. La solución resultante se concentró a presión reducida y se puso a alto vacío para producir la sal TFA del Compuesto (H).

Síntesis del Compuesto 1

A una solución a 0°C de los Compuestos (H) (131 mg, 0,38 mmol) y (J) (0,46 mmol) mencionados anteriormente, HOBT (75 mg, 0,48 mmol) y HBTU (171 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió gota a gota *N,N*-dietilisopropilamina (1 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas más. Después, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mayor parte de los disolventes se retiraron a presión reducida. Después, la mezcla residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron a través de Celite-545. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC (acetato amónico acuoso 0,02 M y acetonitrilo (66/34) para producir el Compuesto 1 (92 mg), que se liofilizó y se caracterizó por LC/MS (LRMS (MH) m/z : 533,2).

Ejemplo 2

El Compuesto amorfo 1 (50 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 ml), después se añadió agua desionizada (2 ml) y la solución se levó a supersaturación

mediante retirada lenta por evaporación de 1 ml durante aproximadamente 1-2 semanas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 1 ml de 1:2 de acetonitrilo-agua y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar un polimorfo cristalino del Compuesto 1 (25 mg) con un punto de fusión de 148°C.

- 5 La curva de DSC característica de la muestra se muestra en la Figura 1 tal como se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido 2920 de TA Instruments a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto.

Ejemplo 3

- 10 El Compuesto amorfo 1 (611 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), seguido de la adición de hexanos (5 ml) y la solución se pipeteó con el Compuesto polimorfo cristalino 1 que se ha preparado en el Ejemplo 2 y la solución se llevó a supersaturación mediante retirada lenta por evaporación de 5 ml durante aproximadamente 17 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 1 ml de 1:1 de tetrahidrofurano-hexanos y se secaron al vacío
- 15 durante 12 horas para proporcionar un polimorfo cristalino del Compuesto 1 (150 mg) con un punto de fusión de 147°C.

Ejemplo 4

- 20 El Compuesto amorfo 1 (176 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y después se añadió tolueno (25 ml). La solución se pipeteó con el Compuesto polimorfo cristalino 1 que se ha preparado en el Ejemplo 2 y la solución se llevó a supersaturación mediante retirada lenta por evaporación de 20 ml durante aproximadamente 2 días. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 15 ml de tolueno y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar un polimorfo cristalino del Compuesto 1 (88 mg) con un punto de fusión de 149°C.

Ejemplo 5

- 25 El Compuesto amorfo 1 (312 mg) se disolvió en tolueno (50 ml), se calentó a aproximadamente 100°C para completar la disolución, después se añadieron hexanos (50 ml) y la solución se pipeteó con el Compuesto polimorfo cristalino 1 que se ha preparado en el Ejemplo 2 y la solución se llevó a
- 30 supersaturación mediante retirada lenta por evaporación de 60 ml durante aproximadamente 2 días. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 10 ml de tolueno y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar un polimorfo cristalino del Compuesto 1 (156 mg) con un punto de fusión de 149°C.

Ejemplo 6

- 35 El Compuesto amorfo 1 (1,4 g) se disolvió en tolueno (25 ml), se calentó a aproximadamente 50°C para completar la disolución y después se llevó a supersaturación por refrigeración a 22°C y dejando que el compuesto cristalizara durante 12 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 5 ml hexanos y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar un polimorfo
- 40 cristalino del Compuesto 1 (0,94 g) con un punto de fusión de 149°C.

Ejemplo 7

*Síntesis del Compuesto 1**Síntesis de (H)*

Se disolvió N-Boc fenilalanina-cetoepóxido (1,0 equivalente) en DCM (3 l/kg de N-Boc fenilalanina-cetoepóxido) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas en una atmósfera inerte y la solución se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió TFA (5,0 equivalentes) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura interna por debajo de 10°C. Después, la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20°C y se agitó durante 1 a 3 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió MTBE (3,6 l/kg de N-Boc fenilalanina-cetoepóxido) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 25°C. Después, se añadió heptano (26,4 l/kg de N-Boc fenilalanina-cetoepóxido) y la reacción se enfrió a entre -5 y 0°C durante 2 a 3 horas para permitir la cristalización del Compuesto (H). El sólido de color blanco se filtró y se aclaró con heptano (3 l/kg de N-Boc fenilalanina-cetoepóxido). Después, el sólido de color blanco se secó al vacío durante 12 horas a 22°C. El rendimiento obtenido fue del 86%, con una pureza de HPLC del 99,4%.

Síntesis del Compuesto 1

El Compuesto (H) (1,2 equivalentes), el Compuesto (G) (1,0 equivalente), HBTU (1,2 equivalentes), HOBT (1,2 equivalentes) y N-metil pirrolidinona (8 l/kg del Compuesto (G)) se añadieron a un matraz seco en una atmósfera inerte y la mezcla se agitó a 23°C para completar la disolución. Después, la reacción se enfrió entre -5 y 0°C y se añadió diisopropiletilamina (2,1 equivalentes) durante 15 minutos, mientras se mantenía una temperatura interna de la reacción de menos de 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 12 horas.

El Compuesto 1 en bruto se precipitó vertiendo la mezcla de reacción sobre bicarbonato sódico al 8% (40 l/kg del Compuesto (G)) y la suspensión del Compuesto 1 en bruto se agitó durante 12 horas de 20 a 25°C, seguido de agitación de 0 a 5°C durante 1 hora. El sólido de color blanco se filtró y se aclaró con agua (5 l/kg del Compuesto (G)). Después, el sólido de color blanco se suspendió de nuevo en agua (15 L/kg) durante 3 horas de 20 a 25°C, se filtró y se aclaró con agua (5 l/kg del Compuesto (G)) y acetato de isopropilo (2 x 2 l/kg del Compuesto (G)). El sólido de color blanco se secó al vacío a 45°C hasta alcanzar un peso constante. El rendimiento del Compuesto 1 en bruto fue del 65%, con una pureza de HPLC del 97,2%.

El Compuesto 1 en bruto se disolvió completamente en acetato de isopropilo (20 l/kg del Compuesto 1 en bruto) por agitación y calentamiento a 85°C. Después, la solución se filtró en caliente para retirar cualquier materia particulada y la solución se calentó de nuevo a 85°C para proporcionar una solución transparente. La solución transparente se dejó enfriar a 10°C por hora hasta 65°C antes de añadir cristales seminales. La solución se dejó enfriar a 10°C por hora hasta 20°C, momento en el que se produjo una cristalización

sustancial del Compuesto 1. La suspensión se agitó a 20°C durante 6 horas, seguido de agitación de 0 a 5°C durante un mínimo de 2 horas y filtración, aclarando con acetato de isopropilo (1 l/kg del Compuesto 1 en bruto). El Compuesto 1 purificado se secó al vacío a 45°C durante un mínimo de 24 horas hasta alcanzar un peso constante. El rendimiento del Compuesto 1 fue del 87%, con una pureza de HPLC del 97,2%.

Ejemplo 8

Síntesis del Compuesto 1

El Compuesto (H) (1,1 equivalentes), el Compuesto (G) (1,0 equivalente), HBTU (1,5 equivalentes), HOBT (1,5 equivalentes) y DMF (8 l/kg del Compuesto (G)) se añadieron a un matraz seco en una atmósfera inerte y la mezcla se agitó a 23°C para completar la disolución. Después, la reacción se enfrió entre -5 y 0°C y se añadió diisopropiletilamina (2,1 equivalentes) durante 15 minutos, manteniendo una temperatura interna de la reacción de menos de 0°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado enfriado previamente (94 l/kg del Compuesto (G)), mientras se mantenía una temperatura interna de menos de 10°C. Después, el contenido se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (24 l/kg del Compuesto (G)) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (12 l/kg del Compuesto (G)) y con cloruro sódico saturado (12 l/kg del Compuesto (G)).

La capa orgánica se concentró a presión reducida con una temperatura del baño de menos de 30°C a 15 l/kg del Compuesto (G), seguido de co-destilación con acetato de isopropilo (2 x 24 l/kg de PR-022). El volumen final se ajustó a 82 l/kg del Compuesto (G) con acetato de isopropilo antes de calentarse a 60°C para obtener una solución transparente. La mezcla de solución transparente se dejó enfriar a 50°C antes de añadir cristales seminales. La solución se dejó enfriar a 20°C, cuando se produjo una cristalización sustancial del Compuesto 1. La suspensión se agitó a 0°C durante 12 horas antes de la filtración, aclarando con acetato de isopropilo (2 l/kg del Compuesto 1). El Compuesto 1 se secó al vacío a 20°C durante 12 horas hasta alcanzar un peso constante. El rendimiento del Compuesto 1 fue del 48%, con una pureza de HPLC del 97,4%.

Equivalentes

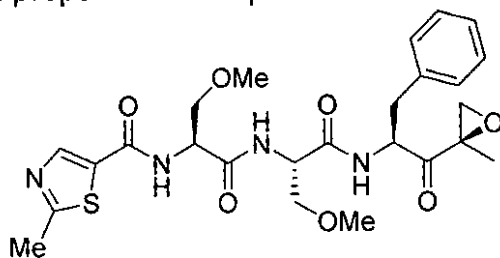
Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar usando sólo la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes para los compuestos y métodos de uso de los mismos descritos en este documento. Dichos equivalentes se consideran dentro del alcance de esta invención y se incluyen por las siguientes reivindicaciones.

Todas las referencias y publicaciones citadas anteriormente se incorporan en

este documento como referencia.

REIVINDICACIONES

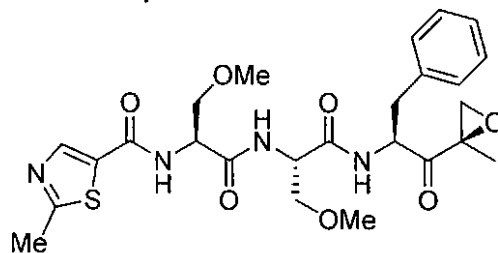
1. Un método para preparar un compuesto cristalino de Fórmula (II)



(II)

- 5 que comprende (i) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en un disolvente orgánico; (ii) llevar la solución a supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales.
2. Un método de la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico se
10 selecciona entre acetonitrilo, acetato de etilo, heptanos, hexanos, acetato de isopropilo, metanol, metiletil cetona, tetrahidrofurano, tolueno y agua, o cualquier combinación de los mismos.
3. Un método de la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico se
15 selecciona entre acetonitrilo, heptanos, hexanos, metanol, tetrahidrofurano y tolueno.
4. Un método de la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico se
20 selecciona entre hexanos, tetrahidrofurano y tolueno.
5. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que llevar la solución a supersaturación comprende la adición de un anti-disolvente, dejar que la solución se enfríe, reducir el volumen de la solución, o cualquier combinación de los mismos.
25
6. Un método de la reivindicación 5, en el que llevar la solución a supersaturación comprende añadir un anti-disolvente, enfriar la solución a temperatura ambiente y reducir el volumen de la solución.
- 30 7. Un método de la reivindicación 5, en el que el anti-disolvente se añade lentamente.
8. Un método de la reivindicación 5, en el que el anti-disolvente se selecciona entre hexanos, tolueno y agua.
35
9. Un método de la reivindicación 5, en el que el volumen reducción se realiza por evaporación.

10. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente sembrar la solución.
- 5 11. Un método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente lavar los cristales.
12. Un método de la reivindicación 11, en el que el lavado comprende lavar con un líquido seleccionado entre anti-disolvente, acetonitrilo, heptanos, hexanos, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, agua, o una combinación de los mismos.
- 10 13. Un método de la reivindicación 12, en el que el lavado comprende lavar con una combinación de un anti-disolvente y el disolvente orgánico.
- 15 14. Un método de la reivindicación 13, en el que el anti-disolvente son hexanos o heptanos.
15. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que
- 20 aislar los cristales comprende filtrar los cristales.
16. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende adicionalmente secar los cristales a presión reducida.
- 25 17. Un compuesto cristalino que tiene una estructura de Fórmula (II)



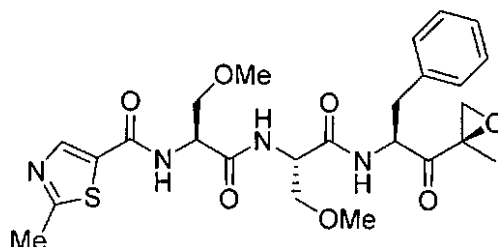
(II)

18. Un compuesto cristalino de la reivindicación 17, que tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
- 30 19. Un compuesto cristalino de la reivindicación 17, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 140 a aproximadamente 155°C.
20. Un compuesto cristalino de la reivindicación 19, que tiene un punto de
- 35 fusión de aproximadamente 145 a aproximadamente 150°C.
21. Un compuesto cristalino de la reivindicación 17, que tiene un patrón de

XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

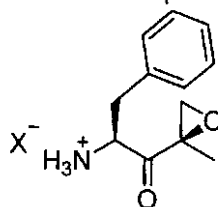
22. Un compuesto cristalino de la reivindicación 17 que tiene valores 2θ de 8,94; 9,39; 9,76; 10,60; 11,09; 12,74; 15,27; 17,74; 18,96; 20,58; 20,88; 21,58; 21,78; 22,25; 22,80; 24,25; 24,66; 26,04; 26,44; 28,32; 28,96; 29,65; 30,22; 30,46; 30,78; 32,17; 33,65; 34,49; 35,08; 35,33; 37,85; 38,48.

23. Un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (II),



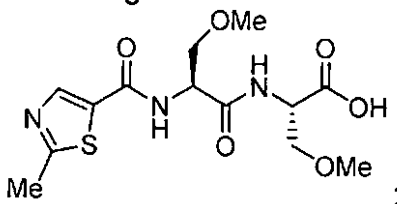
(II)

que comprende (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III)



(III)

- 15 en la que X es cualquier contraión adecuado, con un compuesto de Fórmula (IV) en un segundo disolvente orgánico



(IV)

- (ii) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en el segundo disolvente orgánico; (iii) llevar la solución a supersaturación para permitir la formación de cristales; y (iv) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de Fórmula (II).

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos ceto epóxido de tripéptidos cristalinos, a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas
5 relacionadas.

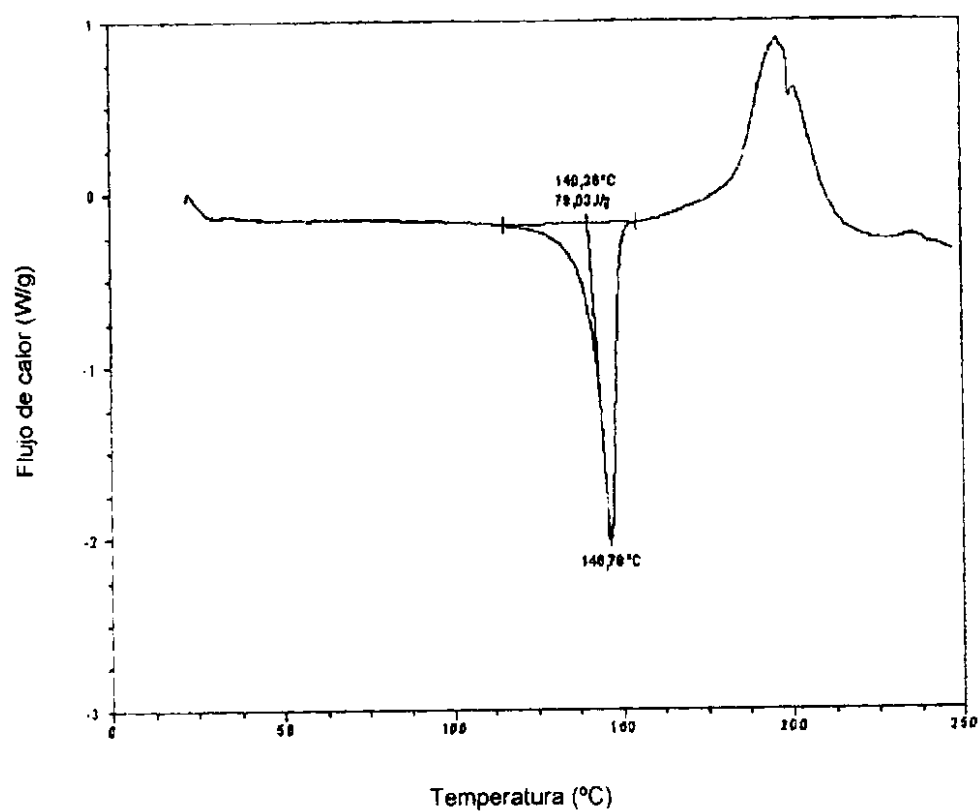


FIGURA 1

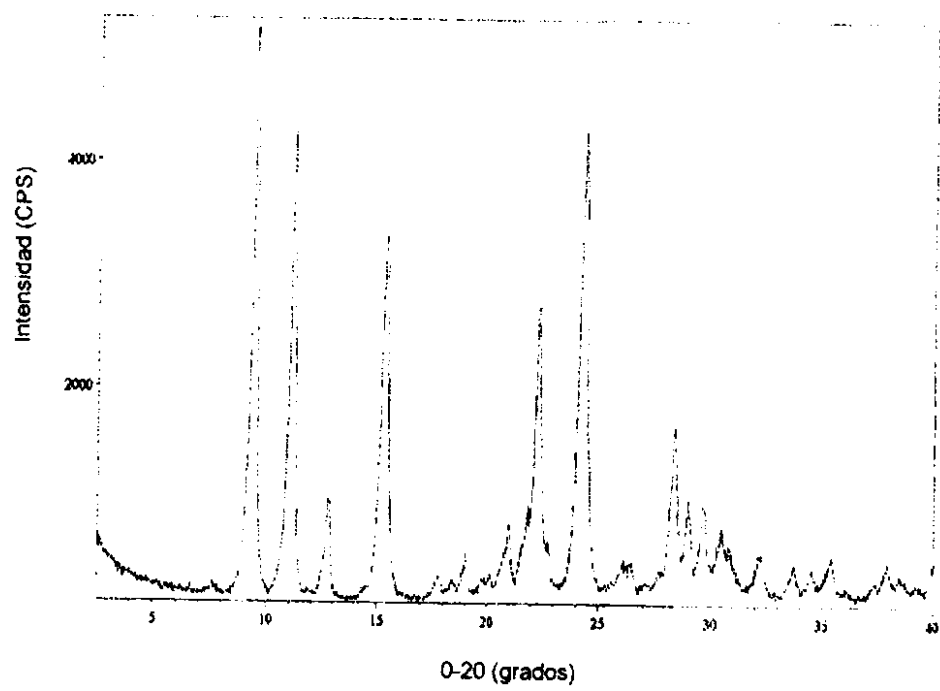


FIGURA 2

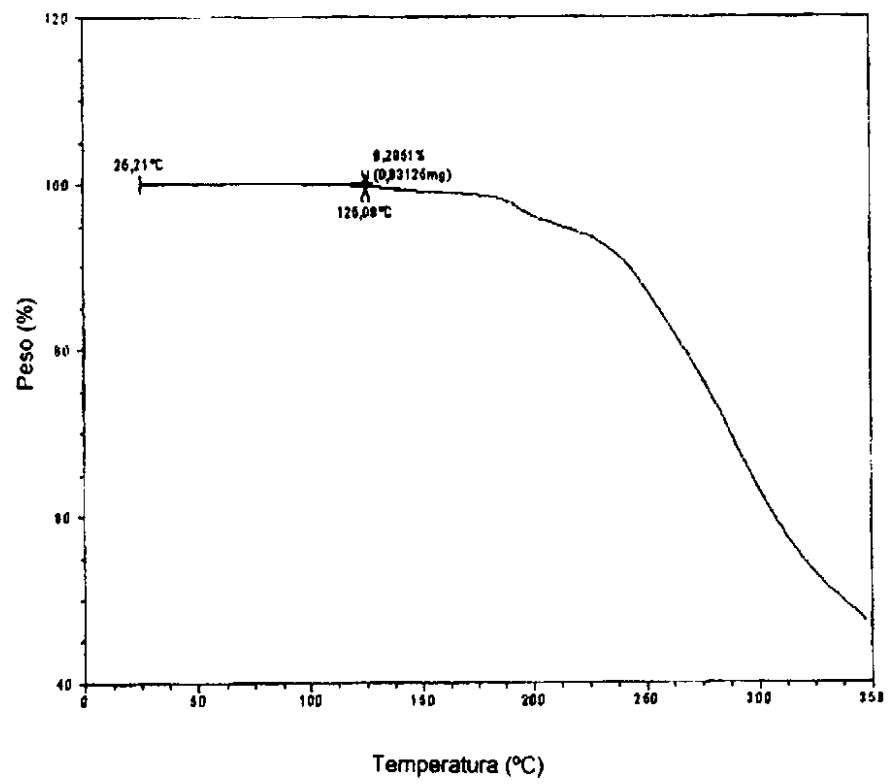


FIGURA 3

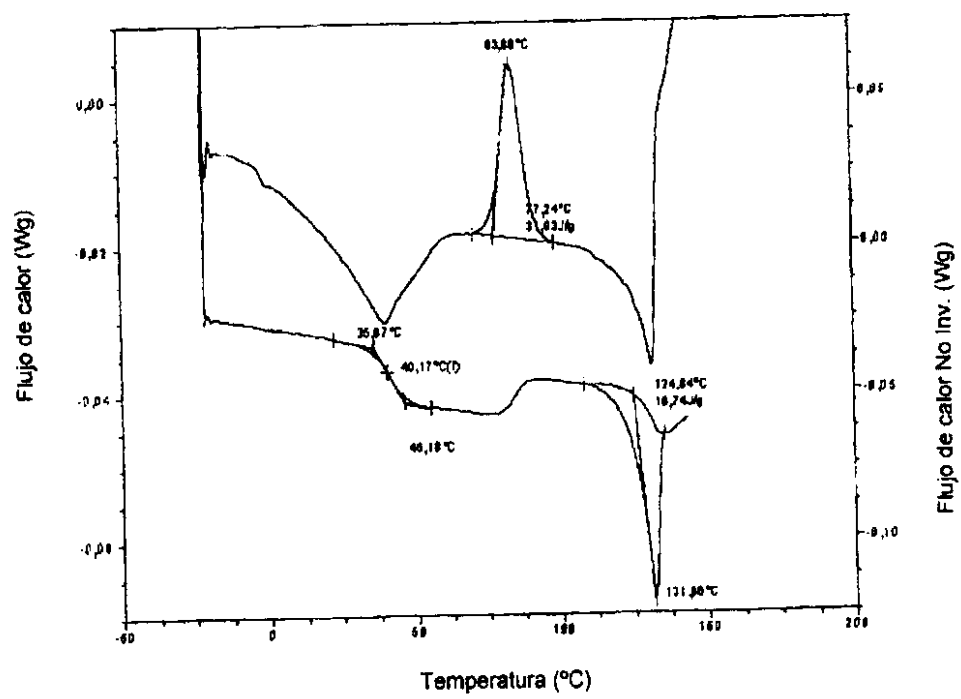


FIGURA 4

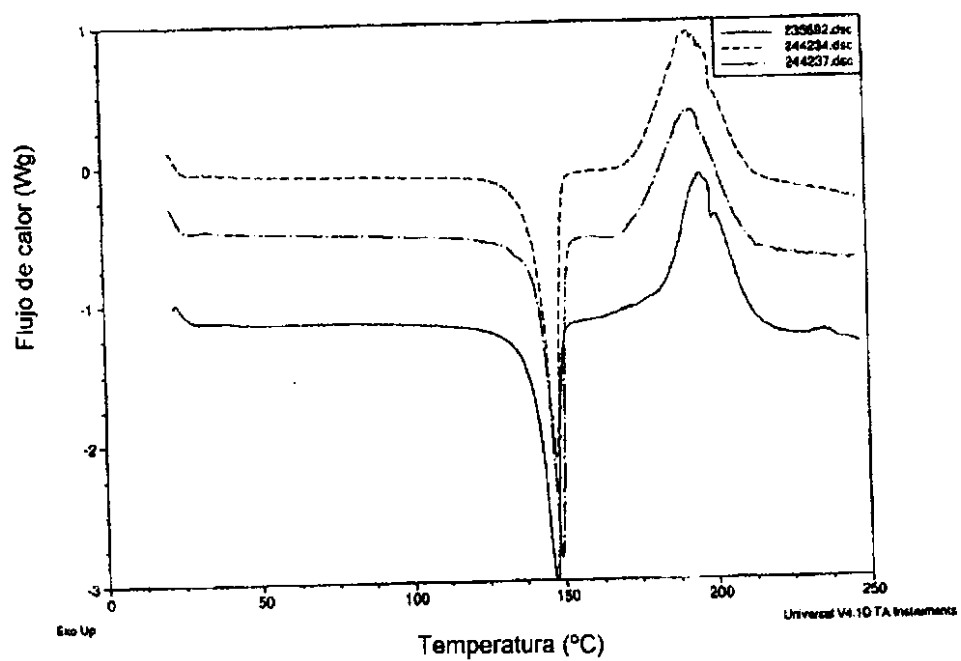


FIGURA 5

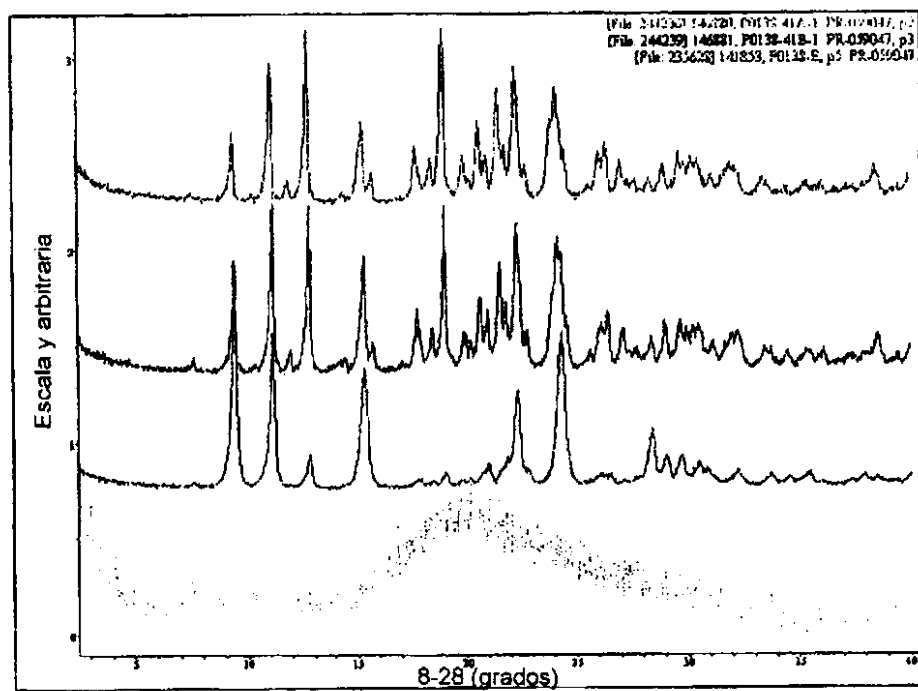


FIGURA 6

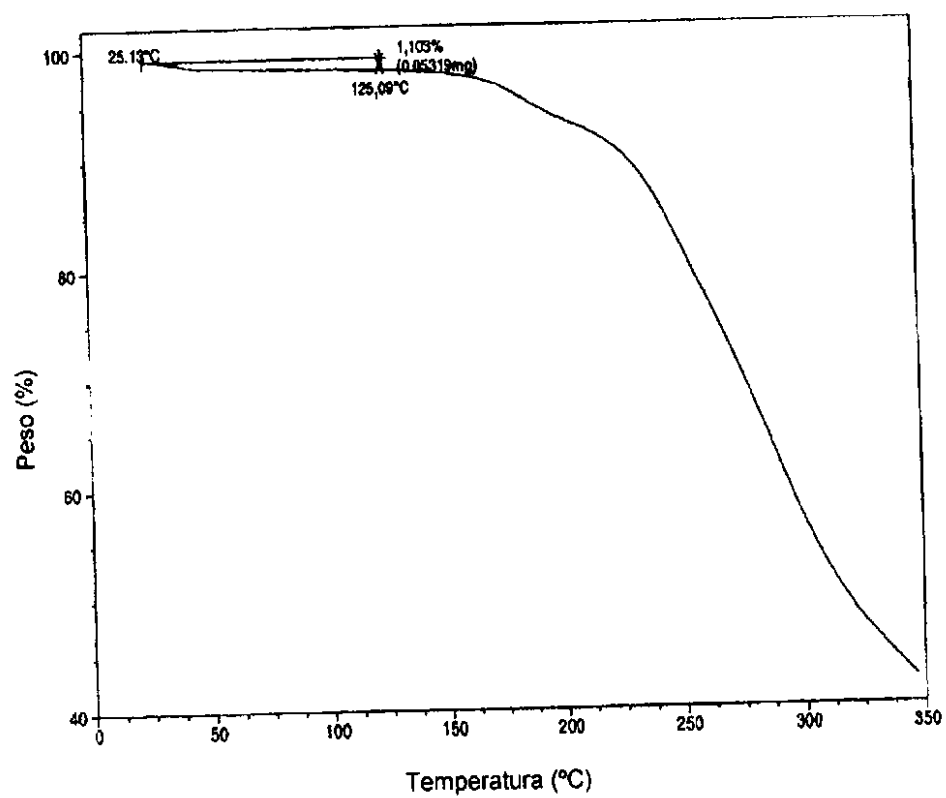
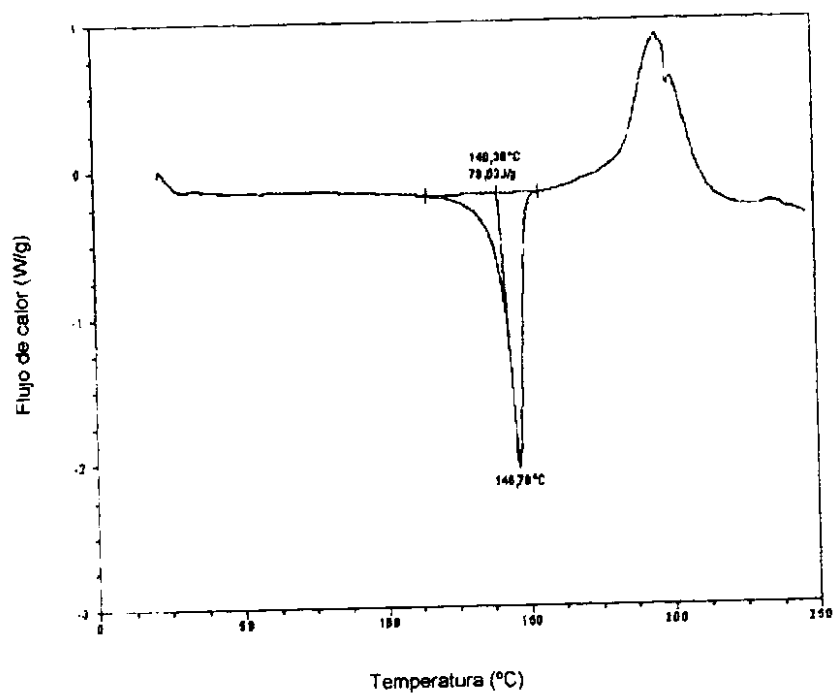
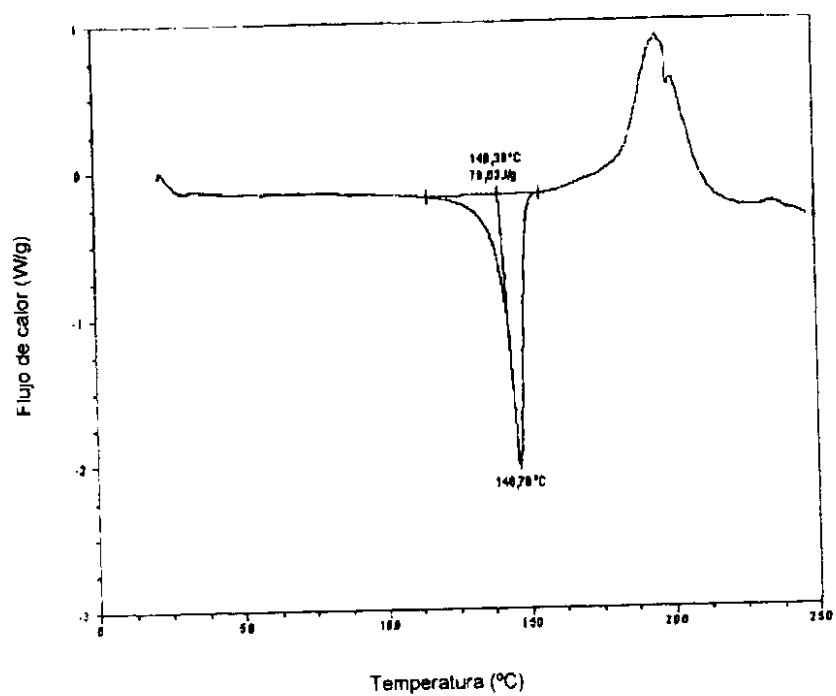


Figura 7



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71)Solicitante(s) ONYX THERAPEUTICS, INC.			
(72) Inventor(es) Pasit PHIASIVONGSA; Louis C. SEHL			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
ESTADOUNIDENSE	61/162,196	20/03/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADOUNIDENSE	61/180,561	22/05/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/09/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 22/03/2010		N° publicación: WO 2010/108172	
No. de solicitud: PCT/US2010/028126			
(54) Titulo: INHIBIDORES DE EPOXICETONA PROTEASA DE TRIPEPTIDOS CRISTALINOS			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:				
(51) Clasificación Internacional:				
(71) Solicitante(s) ONYX THERAPEUTICS, INC.				
(72) Inventor(es) Pasit PHIASIVONGSA; Louis C. SEHL				
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO				
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
ESTADOUNIDENSE		61/162,196	20/03/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADOUNIDENSE		61/180,561	22/05/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/09/2010		
Fecha de presentación de la solicitud: 22/03/2010		No. de publicación: WO 2010/108172		
No. de solicitud: PCT/US2010/028126				

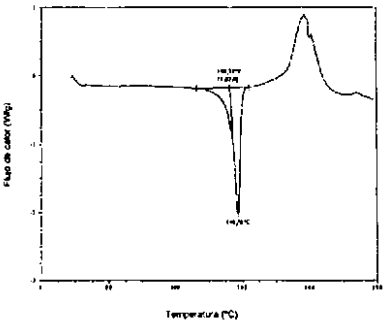
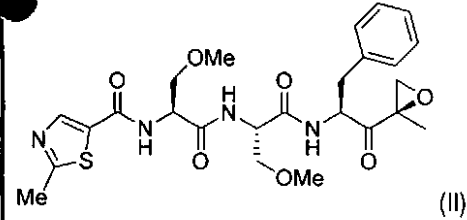


FIGURA 1

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE EPOXICETONA PROTEASA DE TRIPEPTIDOS CRISTALINOS**

Resumen:
Un método para preparar un compuesto cristalino de Fórmula (II)



que comprende (i) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en un disolvente orgánico; (ii) llevar la solución a supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales.



No. 11-120506- -00000-0000

Fecha: 2011-09-16 13:19:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO ☐

- ☐ 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 INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ 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 ☐