

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 122014008753-5 A2



(22) Data do Depósito: 16/06/2009

(43) Data da Publicação:

(RPI null)

(54) Título: COMPOSTOS DE ÉSTER
BORONATO E COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07F 5/02; A61K 38/05; A61P 29/00

(30) Prioridade Unionista: 17/06/2008 US
61/132,244, 31/03/2009 US 61/211,499

(73) Titular(es): MILLENNIUM
PHARMACEUTICALS, INC.

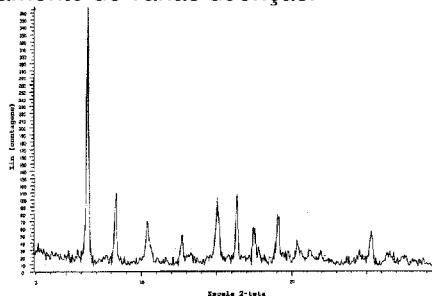
(72) Inventor(es): ERIC L. ELLIOTT, PETER N.
ZAWANEH, CSANAD M. VARGA, NOBEL T.
TRUONG, RAYMOND D. SKWIERCZYNKI,
VAITHIANATHAN PALANIAPPAN, PHOUNG M.
NGUYEN, QUENTIN J. MCCUBBIN, DEBRA L.
MAZAIK, SONJA A. KOMAR, MICHAEL J.
KAUFMAN, ABU J. FERDOUS

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT US2009003602
de 16/06/2009

(87) Publicação Internacional: WO 2009/154737
de 23/12/2009

(57) Resumo: COMPOSTOS DE ÉSTER
BORONATO E COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS DOS MESMOS. A presente
invenção fornece novos compostos úteis como
inibidores do proteassoma. A invenção também
fornecerá composições farmacêuticas que
comprendem os compostos da invenção e
métodos de utilização das composições no
tratamento de várias doenças.



**COMPOSTOS DE ÉSTER BORONATO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS
MESMOS**

PRIORIDADE

[001] Pedido de divisão do PI 0915300-4 depositado em 16/06/2009.

[002] Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº de Série 61/132.244, depositado em 17 de junho de 2008, e do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº de Série 61/211.499, depositado em 31 de março de 2009, ambos aqui incorporados por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[003] A presente invenção está relacionada aos compostos de éster de boronato úteis como inibidores do proteassoma. A invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem os compostos da invenção, e métodos de utilização das composições no tratamento de várias doenças.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[004] Compostos de ácido borônico e de éster de boronato exibem diversas atividades biológicas farmaceuticamente úteis. Shenvi e cols., Pat. U.S. Nº 4.499.082 (1985), revelam que ácidos borônicos peptídicos são inibidores de certas enzimas proteolíticas. Kettner e Shenvi, Pat. U.S. Nº 5.187.157 (1993), Pat. U.S. Nº 5.242.904 (1993) e Pat. U.S. Nº 5.250.720 (1993), descrevem uma classe de ácidos borônicos peptídicos que inibem proteases tripsina-like. Kleeman e cols., Pat. U.S. Nº 5.169.841 (1992), revelam ácidos borônicos peptídicos modificados no terminal N que inibem a ação de renina.

Kinder e cols., Pat. U.S. N° 5.106.948 (1992), revelam que certos compostos de ácido borônico inibem o crescimento de células cancerosas. Magde e cols., WO 04/022070, revelam compostos de ácido borônico peptídico que inibem trombina. Boucher, Publicação de Pedido de Patente U.S. N° 2006/0084592, revela vários sais de adição básica de compostos de ácido borônico peptídico. Bachovchin e cols., WO 07/005991, revelam compostos de ácido borônico peptídico que inibem proteína de ativação de fibroblastos.

[005] Compostos de ácido e éster borônico são particularmente promissores como inibidores do proteassoma, uma protease multicatalítica responsável pela maioria do turnover da proteína intracelular. Adams e cols., Patente U.S. N° 5.780.454 (1998), descrevem compostos peptídicos de éster e ácido borônico úteis como inibidores do proteassoma. A referência também descreve o uso de compostos de éster e ácido borônico para reduzir a taxa de degradação da proteína muscular, para reduzir a atividade de NF-κB em uma célula, para reduzir a taxa de degradação da proteína p53 em uma célula, para inibir a degradação de ciclina em uma célula, para inibir o crescimento de uma célula cancerosa e para inibir a adesão celular NF-κB-dependente. Furet e cols., WO 02/096933, Chatterjee e cols., WO 05/016859 e Bernadini e cols., WO 05/021558 e WO 06/08660, revelam compostos de éster e ácido borônico adicionais que supostamente possuem atividade inibidora do proteassoma.

[006] Ciechanover, *Cell*, 79: 13-21 (1994), revela que o proteassoma é o componente proteolítico da via ubiquitina-proteassoma, na qual as proteínas são visadas para

degradação por conjugação a múltiplas moléculas de ubiquitina. Ciechanover também revela que a via ubiquitina-proteassoma tem um papel fundamental em diversos processos fisiológicos importantes. Rivett e cols., *Biochem. J.* 291: 1 (1993), revela que o proteassoma exibe atividades tripticas, quimiotripticas e de peptidilglutamil-peptidase. Constituindo o núcleo catalítico do proteassoma 26S está o proteassoma 20S. McCormack e cols., *Biochemistry* 37: 7.792 (1998), ensinam que diversos substratos peptídicos, incluindo Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC e Z-Leu-Leu-Glu-2NA, em que Suc é N-succinil, AMC é 7-amino-4-metilcumarina e 2NA é 2-naftilamina, são clivados pelo proteassoma 20S.

[007] A inibição do proteassoma representa uma nova estratégia importante no tratamento do câncer. King e cols., *Science* 274: 1.652-1.659 (1996), descrevem um papel essencial para a via ubiqüitina-proteassoma na regulação do ciclo celular, crescimento neoplásico e metástases. Os autores ensinam que várias proteínas reguladoras cruciais, incluindo ciclinas e as quinases ciclina-dependentes p21 e p27^{KIP1}, são temporalmente degradadas durante o ciclo celular pela via ubiqüitina-proteassoma. A degradação ordenada dessas proteínas é necessária para que a célula progrida através do ciclo celular e passe por mitose.

[008] Além disso, a via ubiqüitina-proteassoma é necessária para a regulação da transcrição. Palombella e cols., *Cell*, 78: 773 (1994), ensinam que a ativação do fator da transcrição NF-κB é regulada pela degradação mediada pelo proteassoma da proteína inibidora IκB. Por sua vez, NF-κB tem um papel central na regulação de genes

envolvidos nas respostas imunes e inflamatórias. Read e cols., *Immunity* 2: 493-506 (1995), ensinam que a via ubiqüitina-proteassoma é necessária para a expressão de moléculas de adesão celular, por exemplo, E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4: 219-229 (1993), ensina que moléculas de adesão celular estão envolvidas em metástases tumorais e angiogênese *in vivo*, por direcionamento da adesão e extravasamento de células tumorais para e da vasculatura até locais de tecidos distantes dentro do corpo. Além disso, Beg e Baltimore, *Science* 274: 782 (1996), ensinam que NF-κB é um fator de controle antiapoptótico, e a inibição da ativação de NF-κB torna as células mais sensíveis ao estresse ambiental e aos agentes citotóxicos.

[009] O inibidor do proteassoma VELCADE® (bortezomib; ácido N-2-pirazinacarbonil-L-fenilalanina-L-leucinaborônico) é o primeiro inibidor do proteassoma a obter aprovação das agências reguladoras. Mitsiades e cols., *Current Drug Targets*, 7: 1.341 (2006), revisa os estudos clínicos que levam à aprovação de bortezomib para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapia anterior. Fisher e cols., *J. Clin. Oncol.*, 30: 4.867 (2006), descrevem um estudo internacional multicêntrico de Fase II que confirma a atividade de bortezomib em pacientes com linfoma da célula do manto recidivado ou refratário. Ishii e cols., *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7: 359 (2007) e Roccato e cols., *Curr. Pharm. Biotech.*, 7: 1.341 (2006), discutem vários mecanismos moleculares que podem contribuir para as atividades antitumorais de bortezomib.

[010] A análise estrutural relatada por Voges e cols., *Annu. Rev. Biochem.*, 68: 1.015 (1999), revela que o proteassoma 20S compreende 28 subunidades, com as subunidades catalíticas β_1 , β_2 e β_5 sendo responsável pela atividade de peptidilglutamil, triptica e quimiotriptica de peptidase, respectivamente. Rivett e cols., *Curr. Protein Pept. Sci.*, 5: 153 (2004), revela que, quando o proteassoma é exposto a certas citocinas, incluindo IFN- γ e TNF- α , as subunidades β_1 , β_2 e β_5 são substituídas com subunidades catalíticas alternativas, β_{1i} , β_{2i} e β_{5i} , para formar uma forma variante do proteassoma conhecida como imunoproteassoma.

[011] Orlowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220 (2005), revela que o imunoproteassoma também é expresso constitutivamente em algumas células derivadas de precursores hematopoiéticos. O autor sugere que inibidores específicos para o imunoproteassoma podem permitir a terapia direcionada contra cânceres que surgem de origens hematológicas, pouRANDO-se potencialmente, dessa forma, tecidos normais, tais como tecidos gastrintestinais e neurológicos, de efeitos colaterais.

[012] Infelizmente, compostos de ácido borônico são de obtenção relativamente difícil em forma analiticamente pura. Por exemplo, Snyder e cols., *J. Am. Chem. Soc.* 80: 3.611 (1958), ensinam que compostos de ácido arilborônico formam rapidamente anidridos triméricos cíclicos sob condições de desidratação. Além disso, ácidos alquilborônicos e suas boroxinas são freqüentemente sensíveis ao ar. Korcek e cols., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 242 (1972), ensinam que ácido butilborônico é

facilmente oxidado pelo ar para gerar 1-butanol e ácido bórico. Essas dificuldades limitam a utilidade farmacêutica de compostos de ácido borônico, complicando a caracterização de agentes farmacêuticos que compreendem compostos de ácido borônico e limitando seu prazo de validade.

[013] Plamondon e cols., WO 02/059131, revelam composições estáveis farmaceuticamente aceitáveis preparadas a partir de compostos de ácido borônico e açúcares. Permanece a necessidade por formulações estáveis adicionais de compostos de ácido borônico.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[014] A **FIGURA 1** é um difratograma de pó de raio-X de ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 1.

[015] A **FIGURA 2** é um perfil de calorimetria por varredura diferencial (DSC)/análise termogravimétrica (TGA) para ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 1.

[016] A **FIGURA 3** é um difratograma de pó de raio-X de ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2.

[017] A **FIGURA 4** é um perfil de calorimetria por varredura diferencial (DSC)/análise termogravimétrica (TGA) para ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2.

[018] A **FIGURA 5** é um difratograma de pó de raio-X de 2,5-dicloro-N-[2-{(1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino]-2-oxoetil]benzamida (**I-7**).

[019] A **FIGURA 6** é um difratograma de pó de raio-X de 2,5-dicloro-N-(2-[(1R)-3-metil-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborininan-2-il)butil]amino)-2-oxoetil)benzamida (**I-13**).

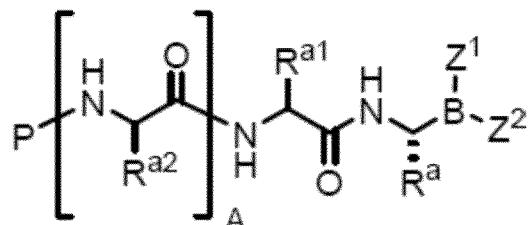
[020] A **FIGURA 7** é um difratograma de pó de raio-X de ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2.

[021] A **FIGURA 8** é um perfil de calorimetria por varredura diferencial (DSC) de ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[022] A presente invenção fornece novos compostos de éster de boronato e composições estáveis farmaceuticamente aceitáveis que os compreendem. Esses compostos e composições são úteis para a inibição da atividade do proteassoma *in vitro* e *in vivo*, e são especialmente úteis para o tratamento de várias doenças celulares proliferativas.

[023] Em um aspecto, a invenção fornece compostos da fórmula geral (**I**):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

A é 0, 1 ou 2;

P é hidrogênio ou uma porção de bloqueio de grupo amino;

R^a é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b} ou -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵;

R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b} ou -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵;

cada R^{a2} é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b} ou -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵;

cada R^B é independentemente um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído;

cada R⁴ é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclico substituído ou não substituído; ou dois R⁴ no mesmo átomo de nitrogênio, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterociclico de 4 a 8 membros substituído ou não substituído que possui, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos no anel selecionados independentemente do grupo que consiste em N, O e S;

cada R⁵ é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;

cada R^{5a} é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;

cada R^{5b} é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;

cada R⁶ é independentemente um grupo alifático, aril ou heteroaril substituído ou não substituído;

Y é hidrogênio, -CN ou -NO₂;

m é 0, 1 ou 2; e

Z¹ e Z² juntos formam uma porção derivada de um ácido alfa-hidróxi carboxílico, em que o átomo anexado ao boro em cada caso é um átomo de oxigênio; ou Z¹ e Z² juntos formam uma porção derivada de um ácido beta-hidróxi carboxílico, em que o átomo anexado ao boro em cada caso é um átomo de oxigênio.

[024] Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste e excipientes adicionais aqui descritos, adequados à produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral.

[025] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste e excipientes adicionais aqui descritos, adequados à produção de uma forma de dosagem farmacêutica em pó liofilizado.

[026] Em outro aspecto, a invenção fornece uma

composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste e excipientes adicionais aqui descritos, adequados à produção de uma forma de dosagem farmacêutica líquida.

[027] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento e, opcionalmente, um lubrificante.

[028] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento, opcionalmente um lubrificante, opcionalmente um facilitador de fluxo e, opcionalmente, um tampão.

[029] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um agente de volume e um tampão.

[030] Em outro aspecto, a invenção fornece processos para a produção das composições farmacêuticas da invenção.

[031] Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para o uso das composições farmacêuticas da invenção, para o tratamento de um paciente que possui, ou em risco de desenvolver ou apresentar uma recorrência de, um distúrbio mediado pelo proteassoma.

[032] Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para o uso das composições farmacêuticas da invenção para o tratamento de câncer.

[033] Definições

[034] A menos que explicitamente definido, o termo "proteassoma" visa se referir tanto ao proteassoma

constitutivo quanto ao imunoproteassoma.

[035] O termo "alifático" ou "grupo alifático", como aqui usado, significa um C₁₋₁₂ hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica substituído ou não substituído, que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático. Por exemplo, grupos alifáticos adequados incluem grupos alquil, alquenil ou alquinil lineares, ramificados ou cílicos substituídos ou não substituídos e híbridos destes, por exemplo, (cicloalquil)alquil, (cicloalquenil)alquil ou (cicloalquil)alquinil. Em várias modalidades, o grupo alifático possui 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 3 carbonos.

[036] Os termos "alquil", "alquenil" e "alquinil", usados isoladamente ou como parte de uma porção maior, referem-se a um grupo alifático de cadeia linear ou ramificada que possui de 1 a 12 átomos de carbono. Para os objetivos da presente invenção, o termo "alquil" será usado quando o átomo de carbono que anexa o grupo alifático ao resto da molécula é um átomo de carbono saturado. No entanto, um grupo alquil pode incluir insaturação em outros átomos de carbono. Dessa forma, grupos alquil incluem, sem limitação, metil, etil, propil, alil, propargil, butil, pentil e hexil.

[037] Para os objetivos da presente invenção, o termo "alquenil" será usado quando o átomo de carbono que anexa o grupo alifático ao resto da molécula forma parte de uma ligação dupla carbono-carbono. Grupos alquenil incluem, sem limitação, vinil, 1-propenil, 1-butenil, 1-pentenil e 1-hexenil.

[038] Para os objetivos da presente invenção, o termo "alquinil" será usado quando o átomo de carbono que anexa o grupo alifático ao resto da molécula forma parte de uma ligação tripla carbono-carbono. Grupos alquinil incluem, sem limitação, etinil, 1-propinil, 1-butinil, 1-pentinil e 1-hexinil.

[039] O termo "cicloalifático", usado isoladamente ou como parte de uma porção maior, refere-se a um sistema em anel cílico alifático saturado ou parcialmente insaturado que possui de 3 até cerca de 14 membros, em que o sistema em anel alifático é opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o cicloalifático é um hidrocarboneto monocíclico que possui 3-8 ou 3-6 átomos de carbono no anel. Exemplos não limitantes incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil, cicloheptenil, ciclooctil, ciclooctenil e ciclooctadienil. Em algumas modalidades, o cicloalifático é um hidrocarboneto bicíclico em ponte ou fundido que possui 6-12, 6-10 ou 6-8 átomos de carbono no anel, em que qualquer anel individual no sistema em anel bicíclico possui 3-8 membros.

[040] Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes no anel cicloalifático, tomados em conjunto com os átomos intervenientes do anel, formam um anel aromático fundido de 5 a 6 membros ou um anel não aromático de 3 a 8 membros opcionalmente substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Dessa forma, o termo "cicloalifático" inclui anéis alifáticos que estão fundidos a um ou mais anéis aril, heteroaril ou heterociclicl. Exemplos não limitantes

incluem indanil, 5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalinil, decahidronaftil ou tetrahidronaftil, em que o radical ou ponto de adesão está no anel alifático.

[041] Os termos "aril" e "ar-", usados isoladamente ou como parte de uma porção maior, por exemplo, "aralquil", "aralcoxi" ou "ariloxialquil", referem-se a um hidrocarboneto aromático C₆ a C₁₄, que compreende um a três anéis, cada um dos quais sendo opcionalmente substituído. De preferência, o grupo aril é um grupo C₆₋₁₀ aril. Grupos aril incluem, sem limitação, fenil, naftil e antracenil. Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes no anel aril, tomados em conjunto com os átomos intervenientes do anel, formam um anel aromático fundido de 5 a 6 membros ou um anel não aromático de 4 a 8 membros opcionalmente substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Dessa forma, o termo "aril", como aqui usado, inclui grupos nos quais um anel aril está fundido a um ou mais anéis heteroaril, cicloalifático ou heterociclico, em que o radical ou ponto de adesão está no anel aromático. Exemplos não limitantes desse sistema de anéis fundidos incluem indolil, isoindolil, benzotienil, benzofuranil, dibenzofuranil, indazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, quinolil, isoquinolil, cinolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxalinil, carbazolil, acridinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, fluorenil, indanil, fenantridinil, tetrahidronaftil, indolinil, fenoxazinil, benzodioxanil e benzodioxolil. Um grupo aril pode ser mono-, bi-, tri- ou policíclico, preferivelmente mono-, bi- ou tricíclico, mais

preferivelmente mono- ou bicíclico. O termo "aril" pode ser usado de forma intercambiável com os termos "grupo aril", "porção aril" e "anel aril".

[042] Um grupo "aralquil" ou "arilalquil" compreende um grupo aril anexado covalentemente a um grupo alquil, um dos quais sendo independentemente opcionalmente substituído. De preferência, o grupo aralquil é C₆₋₁₀ aril(C₁₋₆)alquil, C₆₋₁₀ aril(C₁₋₄)alquil ou C₆₋₁₀ aril(C₁₋₃)alquil, incluindo, sem limitação, benzil, fenetil e naftilmetyl.

[043] Os termos "heteroaril" e "heteroar-", usados isoladamente ou como parte de uma porção maior, por exemplo, heteroaralquil ou "heteroaralcoxi", referem-se aos grupos que possuem 5 a 14 átomos no anel, preferivelmente 5, 6, 9 ou 10 átomos no anel; que possuem 6, 10 ou 14 elétrons π compartilhados em um arranjo cíclico; e que possuem, além dos átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos. O termo "heteroátomo" refere-se a nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio ou enxofre, e qualquer forma quaternizada de um nitrogênio básico. Dessa forma, quando usado em referência a um átomo no anel de um heteroaril, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio oxidado (como em N-óxido de piridina). Certos átomos de nitrogênio de grupos heteroaril de 5 membros também são substituíveis, como ainda definido abaixo. Grupos heteroaril incluem, sem limitação, radicais derivados de tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indolizina, naftiridina, pteridina, pirrolopiridina, imidazopiridina, oxazolopiridina,

tiazolopiridina, triazolopiridina, pirrolopirimidina, purina e triazolopirimidina. Como aqui usada, a frase "radical derivado de" significa um radical monovalente produzido por remoção de um radical hidrogênio do sistema em anel heteroaromático parente. O radical (ou seja, o ponto de adesão do heteroaril ao resto da molécula) pode ser criado em qualquer posição substituível em qualquer anel do sistema em anel heteroaril parente.

[044] Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes no heteroaril, tomados em conjunto com os átomos intervenientes do anel, formam um anel aromático fundido de 5 a 6 membros ou um anel não aromático de 4 a 8 membros opcionalmente substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Dessa forma, os termos "heteroaril" e "heteroar-", como aqui usado, também incluem grupos nos quais um anel heteroaromático está fundido a um ou mais anéis aril, cicloalifático ou heterociclico, em que o radical ou ponto de adesão está no anel heteroaromático. Exemplos não limitantes incluem indolil, isoindolil, benzotienil, benzofuranoil, dibenzofuranoil, indazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinolil, isoquinolil, cinolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxalinil, 4H-quinolizinil, carbazolil, acridinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil e pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Um grupo heteroaril pode ser mono-, bi-, tri- ou policíclico, preferivelmente mono-, bi- ou tricíclico, mais preferivelmente mono- ou bicíclico. O termo "heteroaril" pode ser usado de forma intercambiável com os termos "anel

heteroaril" ou "grupo heteroaril", e qualquer um dos termos inclui anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquil" refere-se a um grupo alquil substituído por um heteroaril, em que as porções alquil e heteroaril independentemente são opcionalmente substituídas.

[045] Como aqui usados, os termos "anel aromático" e "sistema em anel aromático" referem-se a um grupo mono-, bi- ou tricíclico opcionalmente substituído que possui 0-6, preferivelmente 0-4 heteroátomos no anel, e que possui 6, 10 ou 14 elétrons π compartilhados em um arranjo cílico. Dessa forma, os termos "anel aromático" e "sistema em anel aromático" englobam grupos tanto aril quanto heteroaril.

[046] Como aqui usados, os termos "heterociclo", "heterociclíl", "radical heterocíclico" e "anel heterocíclico" são usados de forma intercambiável e se referem a uma porção monocíclica estável de 3 a 7 membros, ou a uma porção heterocíclica bicíclica fundida de 7 a 10 membros ou em ponte de 6 a 10 membros que é saturada ou parcialmente insaturada, e que possui, além dos átomos de carbono, um ou mais, preferivelmente 1 a 4, heteroátomos, como definido acima. Quando usado em referência a um átomo do anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Como exemplo, em um anel heterociclíl que possui 1-3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-diidro-2H-pirrolil), NH (como em pirrolidinil) ou ^+NR (como em pirrolidinil N-substituído). Um anel heterocíclico pode ser anexado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável, e qualquer um dos

átomos no anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos desses radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetrahidrofuranoil, tetrahidrotienil, pirrolidinil, pirrolidonil, piperidinil, pirrolinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, decahidroquinolinil, oxazolidinil, piperazinil, dioxanil, dioxolanil, diazepinil, oxazepinil, tiazepinil, morfolinil e quinuclidinil.

[047] Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes em um anel heterocíclico, tomados em conjunto com os átomos intervenientes do anel, formam um anel aromático fundido de 5 a 6 membros ou um anel não aromático de 3 a 8 membros opcionalmente substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Dessa forma, os termos "heterociclo", "heterociclíl", "anel heterociclíl", "grupo heterocíclico", "porção heterocíclica" e "radical heterocíclico" são aqui usados de forma intercambiável, e incluem grupos nos quais um anel heterociclíl está fundido a um ou mais anéis aril, heteroaril ou cicloalifático, por exemplo, indolinil, 3H-indolil, cromanil, fenantridinil ou tetrahidroquinolinil, em que o radical ou ponto de adesão está no anel heterociclíl. Um grupo heterociclíl pode ser mono-, bi-, tri- ou policíclico, preferivelmente mono-, bi- ou tricíclico, mais preferivelmente mono- ou bicíclico. O termo "heterociclílalquil" refere-se a um grupo alquil substituído por um heterociclíl, em que as porções alquil e heterociclíl independentemente são opcionalmente substituídas.

[048] Como aqui usado, o termo "parcialmente

"insaturado" refere-se a uma porção do anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla entre átomos no anel. O termo "parcialmente insaturado" visa englobar anéis que possuem múltiplos sítios de insaturação, mas não visa incluir porções aril ou heteroaril, como aqui definidas.

[049] Os termos "haloalifático", "haloalquil", "haloalquenil" e "haloalcoxi" referem-se a um grupo alifático, alquil, alquenil ou alcóxi, como for o caso, que é substituído com um ou mais átomos de halogênio. Como aqui usado, o termo "halogênio" ou "halo" significa F, Cl, Br ou I. O termo "fluoralifático" refere-se a um haloalifático em que o halogênio é flúor, incluindo grupos alifáticos perfluorados. Exemplos de grupos fluoralifáticos incluem, sem limitação, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, 2-fluoretíl, 2,2,2-trifluoretíl, 1,1,2-trifluoretíl, 1,2,2-trifluoretíl e pentafluoretíl.

[050] O termo "grupo vinculador" ou "vinculador" significa uma porção orgânica que conecta duas partes de um composto. Vinculadores tipicamente compreendem um átomo como, por exemplo, oxigênio ou enxofre, uma unidade como, por exemplo, -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, ou uma cadeia de átomos, por exemplo, uma cadeia alquíleno. A massa molecular de um vinculador está tipicamente na faixa de cerca de 14 a 200, preferivelmente na faixa de 14 a 96 com um comprimento de até cerca de seis átomos. Em algumas modalidades, o vinculador é uma cadeia C₁₋₆ alquíleno.

[051] O termo "alquíleno" refere-se a um grupo alquil bivalente. Uma "cadeia alquíleno" é um grupo polimetíleno, ou seja, -(CH₂)_y-, em que y é um número inteiro positivo, preferivelmente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, ou

de 2 a 3. Uma cadeia alquíleno substituída é um grupo polimetíleno no qual um ou mais átomos de hidrogênio do metíleno são substituídos com um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para um grupo alifático substituído. Uma cadeia alquíleno também pode ser substituída em uma ou mais posições com um grupo alifático ou um grupo alifático substituído.

[052] Uma cadeia alquíleno também pode ser opcionalmente interrompida por um grupo funcional. Uma cadeia alquíleno é "interrompida" por um grupo funcional quando uma unidade interna de metíleno é substituída com o grupo funcional. Exemplos de "grupos funcionais de interrupção" adequados incluem $-C(R^*)=C(R^*)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^+)-$, $-N(R^*)-$, $-N(R^+)CO-$, $-N(R^+)C(O)N(R^+)-$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-$, $-N(R^+)-C(=NR^+)-$, $-N(R^+)CO_2-$, $-N(R^+)SO_2-$, $-N(R^+)SO_2N(R^+)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^+)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^+)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-$, $-C(NR^+)=N-$, $-C(=NR^+)-O-$, $-C(OR^*)- =N-$, $-C(R^\circ)=N-O-$ ou $-N(R^+)-N(R^+)-$. Cada R^+ é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclico opcionalmente substituído, ou dois R^+ no mesmo átomo de nitrogênio, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio, formam um anel aromático ou não aromático de 5-8 membros que possui, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em N, O e S. Cada R^* é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclico opcionalmente substituído. Cada R° é independentemente um grupo alifático, aril ou heteroaril opcionalmente substituído.

[053] Exemplos de cadeias C₃₋₆ alquileno que foram "interrompidas" com -O- incluem -CH₂OCH₂- , -CH₂O(CH₂)₂- , -CH₂O(CH₂)₃- , -CH₂O(CH₂)₄- , -(CH₂)₂OCH₂- , -(CH₂)₂O(CH₂)₂- , -(CH₂)₂O(CH₂)₃- , -(CH₂)₃O(CH₂)- , -(CH₂)₃O(CH₂)₂- e -(CH₂)₄O(CH₂)-. Outros exemplos de cadeias de alquileno que são "interrompidas" com grupos funcionais incluem -CH₂Z*CH₂- , -CH₂Z*(CH₂)₂- , -CH₂Z*(CH₂)₃- , -CH₂Z*(CH₂)₄- , -(CH₂)₂Z*CH₂- , -(CH₂)₂Z*(CH₂)₂- , -(CH₂)₂Z*(CH₂)₃- , -(CH₂)₃Z*(CH₂)- , -(CH₂)₃-Z*(CH₂)₂- e -(CH₂)₄Z*(CH₂)-, em que Z* é um dos grupos funcionais de "interrupção" listados acima.

[054] Aqueles habilitados na técnica reconhecerão que, quando uma cadeia alquileno que possui uma interrupção está anexada a um grupo funcional, certas combinações não seriam suficientemente estáveis para uso farmacêutico. Apenas compostos estáveis ou quimicamente factíveis estão dentro do escopo da presente invenção. Um composto estável ou quimicamente factível é aquele que mantém sua integridade por tempo suficiente para ser útil para administração terapêutica ou profilática a um paciente. De preferência, a estrutura química não é substancialmente alterada quando mantida em uma temperatura abaixo de -70°C, abaixo de -50°C, abaixo de -20°C, abaixo de 0°C ou abaixo 20°C, na ausência de umidade ou outras condições quimicamente reativas por pelo menos uma semana.

[055] O termo "substituído", como aqui usado, significa que um radical hidrogênio da porção designada é substituído com o radical de um substituinte especificado, desde que a substituição resulte em um composto estável ou quimicamente factível. O termo "substituível", quando usado em referência a um átomo designado, significa que está anexado

ao átomo um radical hidrogênio, que pode ser substituído com o radical de um substituinte adequado.

[056] A frase "um ou mais substituintes", como aqui usada, refere-se a um número de substituintes que vai de um ao número máximo de substituintes possível, com base no número de sítios de ligação disponíveis, desde que as condições de estabilidade e factibilidade química acima sejam atingidas. A menos que indicado de forma diferente, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e os substituintes podem ser iguais ou diferentes.

[057] Como aqui usados, os termos "independentemente" ou "selecionado independentemente" significam que os mesmos valores ou valores diferentes podem ser selecionados para várias ocorrências de certa variável em um único composto.

[058] Um grupo aril (incluindo a porção aril em aralquil, aralcoxi, ariloxialquil e semelhantes) ou heteroaril (incluindo a porção heteroaril em heteroaralquil e heteroaralcoxi e semelhantes) pode conter um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes adequados no átomo de carbono insaturado de um grupo aril ou heteroaril incluem -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C=C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_3R^*$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-N(R^+)-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R^\circ$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^*$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^*$, $-C(R^\circ)=N-OR^*$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ e $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, em

que R° , R^+ e R^* são como definidos acima, ou dois substituintes adjacentes, tomados em conjunto com seus átomos intervenientes, formam um anel insaturado ou parcialmente insaturado de 5-6 membros que possui 0-3 átomos no anel selecionados do grupo que consiste em N, O e S.

[059] Um grupo alifático ou um anel heterocíclico não aromático pode ser substituído com um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes adequados no carbono saturado de um grupo alifático ou de um anel heterocíclico não aromático incluem, sem limitação, aqueles listados acima para o carbono insaturado de um grupo aril ou heteroaril e os seguintes: =O, =S, =C(R^*)₂, =N-N(R^*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R°, =N-NHSO₂R° ou =N-R*, em que cada R^* e R° é como definido acima.

[060] Substituintes adequados em um átomo de nitrogênio substituível de um anel heteroaril ou heterocíclico não aromático incluem -R*, -N(R^*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R^*)₂, -C(=S)N(R^*)₂, -C(=NH)-N(R^*)₂ e -NR*SO₂R*; em que cada R^* é como definido acima. Um átomo do anel de nitrogênio de um anel heteroaril ou heterocíclico não aromático também pode ser oxidado para formar o composto de *N*-hidróxi ou *N*-óxido correspondente. Um exemplo não limitante desse heteroaril que possui um átomo oxidado do anel de nitrogênio é *N*-oxidopiridil.

[061] O termo "cerca de" é aqui usado para significar aproximadamente, na região de, grosseiramente ou em torno de. Quando o termo "cerca de" é usado em conjunto com uma faixa numérica, ele modifica aquela faixa por extensão dos limites acima e abaixo dos valores numéricos estabelecidos.

Em geral, o termo "cerca de" é aqui usado para modificar um valor numérico acima e abaixo do valor estabelecido por uma variância de 10%.

[062] Como aqui usado, o termo "compreende" significa "inclui, sem limitação".

[063] Ficará evidente para aqueles habilitados na técnica que certos compostos desta invenção podem existir em formas tautoméricas, todas essas formas tautoméricas dos compostos estando dentro do escopo da invenção. A menos que estabelecido de forma diferente, as estruturas aqui reveladas também visam incluir todos os isômeros geométricos (ou conformacionais), ou seja, isômeros de ligação dupla (Z) e (E) e isômeros conformacionais (Z) e (E), além de todas as formas estereoquímicas da estrutura; ou seja, as configurações R e S para cada centro assimétrico. Portanto, isômeros estereoquímicos simples, além de misturas enantioméricas e diastereoméricas dos presentes compostos, estão dentro do escopo da invenção. Quando uma mistura está enriquecida em um estereoisômero em relação a outro estereoisômero, a mistura pode conter, por exemplo, um excesso enantiomérico de pelo menos 50%, 75%, 90%, 99% ou 99,5%.

[064] A menos que estabelecido de forma diferente, as estruturas aqui reveladas também visam incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos que possuem a presente estrutura, exceto quanto à substituição de um átomo de hidrogênio por um deutério ou tritio, ou a substituição de um átomo de carbono por um carbono enriquecido em ^{13}C ou ^{14}C , estão dentro do escopo da

invenção.

[065] Como aqui usado, o termo “semeadura” é usado para se referir à adição de um material cristalino para iniciar a cristalização ou recristalização.

[066] Quando um composto se cristaliza a partir de uma solução ou caldo, ele pode se cristalizar com diferentes arranjos espaciais entrelaçados, uma propriedade denominada “polimorfismo”. Cada uma das formas cristais é um “polimorfo”. Embora os polimorfos de certa substância possuam a mesma composição química, eles podem diferir uns dos outros com relação a uma ou mais propriedades físicas, por exemplo, solubilidade e dissociação, densidade real, ponto de fusão, formato cristal, comportamento à compactação, propriedades de fluxo e/ou estabilidade em estado sólido.

[067] Como aqui usado, o termo “solvato ou solvatado” significa uma associação física de um composto com uma ou mais moléculas solventes. Essa associação física inclui ligação de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas solventes são incorporadas na rede cristal do sólido cristalino. “Solvato ou solvatado” engloba solvatos tanto de fase em solução quanto isoláveis. Solvatos representativos incluem, por exemplo, hidratos, etanolatos ou metanolatos. As propriedades físicas de um solvato tipicamente diferem de outros solvatos, e de formas não solvatadas do composto. Como a composição química também difere entre solvatos, essas formas são denominadas “pseudopolimorfos”.

[068] Como aqui usado, o termo “hidrato” é um solvato

em que a molécula solvente é H₂O que está presente em uma quantidade estequiométrica definida, e pode, por exemplo, incluir hemiidrato, monoidrato, diidrato ou triidrato. Como aqui usado, o termo "anidrato" é um composto da invenção que não contém H₂O incorporada em sua rede cristal.

[069] Como aqui usado, o termo "cristalino" refere-se a um sólido que possui uma estrutura química altamente regular. Em particular, um composto cristalino pode ser produzido como uma ou mais formas cristalinas únicas do composto. Para os objetivos deste pedido, os termos "forma cristalina única" ou "forma cristalina" são usados de forma intercambiável e distinguem entre cristais que possuem propriedades diferentes (por exemplo, diferentes padrões de XRPD, diferentes resultados de varredura de DSC). Dessa forma, cada polimorfo e pseudopolimorfo distinto de um composto são considerados como sendo uma forma cristalina única distinta neste pedido.

[070] "Substancialmente cristalino" refere-se a um composto que pode ser pelo menos um cristalino com percentual de peso em particular. Percentagens de peso particulares são 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% ou qualquer percentagem entre 10% e 100%. Em algumas modalidades, substancialmente cristalino refere-se aos compostos que são pelo menos 70% cristalinos. Em outras modalidades, substancialmente cristalino refere-se aos compostos que são pelo menos 90% cristalinos.

[071] "Substancialmente puro" refere-se a um composto que pode ser pelo menos um percentual de peso em particular

do composto. Percentagens particulares de peso são cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 91%, cerca de 92%, cerca de 93%, cerca de 94%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou cerca de 99,5%.

[072] A menos que explicitamente definido, as estruturas aqui reveladas visam incluir todos os hidratos, anidratos, solvatos e polimorfos destas.

[073] Como aqui usados, os termos "composto (**I-1**)" e "ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido) acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico" são usados de forma intercambiável, e incluem todas as formas cristalinas. Ambos os termos se referem aos compostos produzidos no Exemplo 1 e no Exemplo 1A nos Exemplos abaixo, incluindo tanto a Forma 1 quanto a Forma 2.

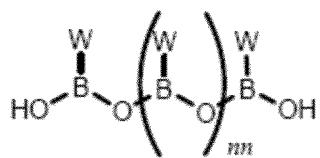
[074] Como aqui usados, os termos "composto (**I-1**) Forma 2" e "ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido) acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2" são usados de forma intercambiável. Ambos os termos se referem à forma cristalina 2 produzida no Exemplo 1 Forma 2 e Exemplo 1A nos Exemplos abaixo.

[075] Como aqui usados, os termos "composto de fórmula (**VIII-1**)" e "ácido (R)-1-((2,5-diclorobenzamido) acetamido)-3-metilbutilborônico" são usados de forma intercambiável. O composto de fórmula (**VIII-1**) é revelado na Pat. U.S. N° 7.442.830 e WO 09/020448.

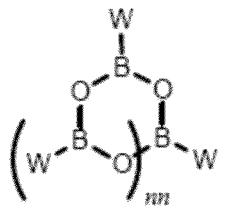
[076] Como aqui usados, os termos "composto de fórmula (**I-15**)", "composto (**I-15**)" e "(**I-15**)" são usados de forma

intercambiável e são usados para se referir ao éster de citrato do composto **(VIII-15)**, e o composto produzido no Exemplo 15 dos Exemplos abaixo.

[077] Como aqui usado, o termo "anidrido", usado em referência a um ácido borônico como, por exemplo, o composto de fórmula **(VIII)**, refere-se a um composto químico formado por combinação de duas ou mais moléculas de um composto de ácido borônico, com perda de uma ou mais moléculas de água. Quando misturado com água, o composto de anidrido de ácido borônico é hidratado para liberar o composto de ácido borônico livre. Em várias modalidades, o anidrido de ácido borônico pode compreender duas, três, quatro ou mais unidades de ácido borônico, e pode ter uma configuração cíclica ou linear. Exemplos não limitantes de anidridos oligoméricos de ácido borônico de compostos peptídicos de ácidos borônicos da invenção são ilustrados abaixo:



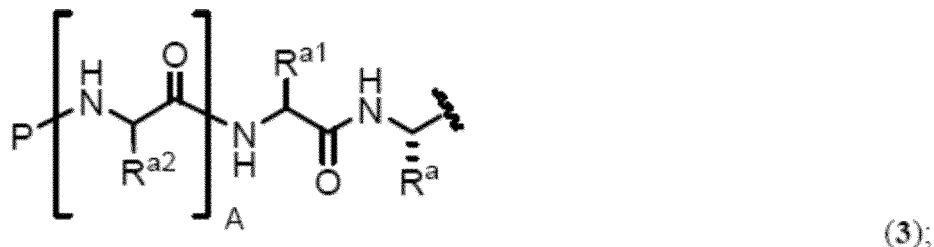
(1)



(2)

[078] Nas fórmulas **(1)** e **(2)**, a variável *nn* é um número inteiro de 0 até cerca de 10, preferivelmente 0, 1, 2, 3 ou 4. Em algumas modalidades, o composto de anidrido de ácido borônico compreende um trímero cíclico ("boroxina") de fórmula **(2)**, em que *nn* é 1. A variável *W* possui a fórmula

(3) :



em que P, R^{a2}, A, R^{a1} e R^a são como aqui definidos.

[079] Como aqui usado, o peso total de uma forma de dosagem farmacêutica oral única é determinado por adição de todos os pesos dos componentes na forma de dosagem farmacêutica oral, e não inclui o peso de quaisquer revestimentos que podem ser opcionalmente aplicados à forma de dosagem farmacêutica oral após ela ser formada. O peso total de uma forma de dosagem farmacêutica oral única é usado como base para o cálculo da percentagem de peso de cada um dos componentes que compreendem a forma de dosagem farmacêutica oral.

[080] Como aqui usado, o termo "baixa umidade", usado em referência a um excipiente como, por exemplo, um enchimento, refere-se a um excipiente que possui um teor de água de cerca de 0,5% até cerca de 4%. O termo "baixa umidade" pode ser usado de forma intercambiável com o termo "água reduzida".

[081] Como aqui usado, o termo "pó liofilizado", "bolo" ou "bolo liofilizado" refere-se a qualquer material sólido obtido por liofilização de uma mistura aquosa.

[082] Como aqui usado, o termo "modificador da tonicidade" refere-se a agentes que contribuem para a osmolaridade de um líquido ou uma solução.

[083] Como aqui usados, os termos "éster de boronato" e

"éster borônico" são usados de forma intercambiável e se referem a um composto químico que contém uma porção - $B(Z^1)(Z^2)$, em que Z^1 e Z^2 juntos formam uma porção na qual o átomo anexado ao boro em cada caso é um átomo de oxigênio.

[084] Em algumas modalidades, a porção de éster de boronato é um anel de 5 membros. Em algumas outras modalidades, a porção de éster de boronato é um anel de 6 membros. Em algumas outras modalidades, a porção de éster de boronato é uma mistura de um anel de 5 membros e um anel de 6 membros.

[085] Como aqui usado, o termo "ácido alfa-hidróxi carboxílico" refere-se a um composto que contém um grupo hidroxila anexado diretamente a um átomo de carbono em uma posição alfa em relação a um grupo ácido carboxílico. Como aqui usado, o termo "ácido alfa-hidróxi carboxílico" não se limita aos compostos que possuem apenas um grupo hidroxila e um grupo ácido carboxílico.

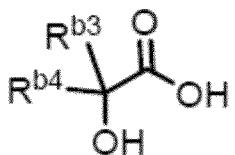
[086] Como aqui usado, o termo "ácido beta-hidróxi carboxílico" refere-se a um composto que contém um grupo hidroxila anexado diretamente a um átomo de carbono em uma posição beta em relação a um grupo ácido carboxílico. Como aqui usado, o termo "ácido beta-hidróxi carboxílico" não se limita aos compostos que possuem apenas um grupo hidroxila e um grupo ácido carboxílico.

[087] Como aqui usado, o termo "porção derivada de um ácido alfa-hidróxi carboxílico" refere-se a uma porção formada por remoção de um átomo de hidrogênio de um ácido carboxílico dentro de um ácido alfa-hidróxi carboxílico e por remoção de um átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila anexado diretamente a um átomo de carbono em uma posição

alfa em relação ao grupo ácido carboxílico. Como aqui usado, o termo "porção derivada de um ácido beta-hidróxi carboxílico" refere-se a uma porção formada por remoção de um átomo de hidrogênio de um ácido carboxílico dentro de um ácido beta-hidróxi carboxílico e por remoção de um átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila anexado diretamente a um átomo de carbono em uma posição beta em relação ao grupo ácido carboxílico.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[088] Em algumas modalidades o ácido alfa-hidróxi é caracterizado pela fórmula (V) :



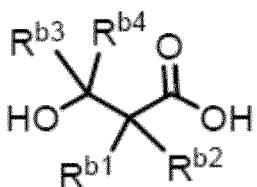
(V)

em que cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio, $-CO_2H$, ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído.

[089] Em algumas modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alifático ou $-(CH_2)_p-CO_2H$, e p é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio ou C_{1-6} alifático. Em algumas dessas modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, metil, etil, isopropil, isobutil, terc-butil e ciclohexil. Em algumas outras modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio ou $-(CH_2)_p-CO_2H$. Em algumas dessas modalidades, p é 1. Em algumas outras modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente $-(CH_2)_p-CO_2H$. Em algumas dessas modalidades, p é 1.

[090] Em algumas modalidades, o ácido alfa-hidróxi carboxílico é selecionado do grupo que consiste em ácido glicólico, ácido málico, ácido hexahidromandélico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido mandélico, ácido lático, ácido 2-hidróxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidróxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocapróico e ácido benzílico. Em algumas outras modalidades, o ácido alfa-hidróxi carboxílico é selecionado do grupo que consiste em ácido glicólico, ácido málico, ácido hexahidromandélico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido mandélico, ácido lático, ácido 2-hidróxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidróxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocapróico, ácido tartárico e ácido benzílico. Em certas modalidades, o ácido alfa-hidróxi carboxílico é ácido cítrico. Alguns outros exemplos não limitantes de ácidos alfa-hidróxi carboxílicos incluem ácido glicoheptônico, ácido maltônico, ácido lactobiônico e ácido galactárico.

[091] Em algumas modalidades, o ácido beta-hidróxi é caracterizado pela fórmula (VI) :



(VI)

em que cada um de R^{b1} e R^{b2} é independentemente hidrogênio, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$, ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído; cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio, $-\text{CO}_2\text{H}$, ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;

ou R^{b2} e R^{b4} são, cada um independentemente, hidrogênio, e R^{b1} e R^{b3} , tomados em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão anexados, formam um anel não aromático de 4 a 8 membros não substituído ou substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode opcionalmente ser fundido a um anel não aromático de 4 a 8 membros não substituído ou substituído ou um anel aromático de 5 a 6 membros que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S;

ou R^{b2} e R^{b4} estão ausentes e R^{b1} e R^{b3} , tomados em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão anexados, formam um anel aromático de 5 a 6 membros não substituído ou substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode opcionalmente ser fundido a um anel não aromático de 4 a 8 membros não substituído ou substituído, ou um anel aromático de 5 a 6 membros que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S.

[092] Em algumas modalidades cada um de R^{b1} e R^{b2} é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alifático, -(CH₂)_p-OH ou -(CH₂)_p-CO₂H, e p é 0, 1 ou 2. Em algumas dessas modalidades, cada um de R^{b1} e R^{b2} é hidrogênio. Em algumas outras dessas modalidades, R^{b1} é -OH e R^{b2} é hidrogênio.

[093] Em algumas modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alifático ou -(CH₂)_p-CO₂H, e p é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio ou C₁₋₆ alifático. Em algumas dessas modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é

selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, metil, etil, isopropil, isobutil, terc-butil e ciclohexil. Em algumas outras modalidades, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente -(CH₂)_p-CO₂H, e p é 0 ou 1.

[094] A variável p é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, p é 0 ou 1. Em certas modalidades, p é 0. Em algumas outras modalidades, p é 1.

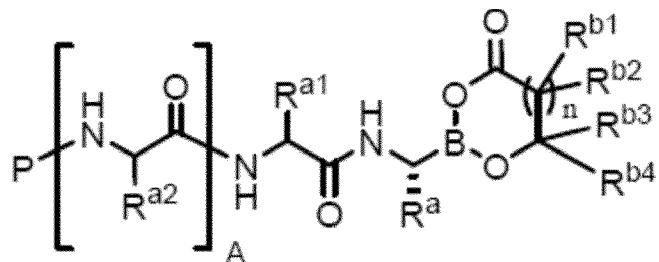
[095] Em algumas modalidades, R^{b2} e R^{b4} estão ausentes e R^{b1} e R^{b3}, tomados em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão anexados, formam um anel fenil substituído ou não substituído.

[096] Em algumas modalidades, o ácido beta-hidróxi carboxílico é selecionado do grupo que consiste em ácido málico, ácido cítrico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido beta-hidroxiisovalérico e ácido salicílico. Em algumas outras modalidades, o ácido beta-hidróxi carboxílico é selecionado do grupo que consiste em ácido málico, ácido cítrico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido beta-hidroxiisovalérico, ácido tartárico e ácido salicílico. Em certas modalidades, o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico. Alguns outros exemplos não limitantes de ácidos beta-hidróxi carboxílicos incluem ácido glicoheptônico, ácido maltônico, ácido lactobiônico e ácido galactárico. Alguns outros exemplos não limitantes de ácidos beta-hidróxi carboxílicos incluem ácido embônico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico e ácido 3-hidróxi-2-naftóico.

[097] Em algumas modalidades, o ácido alfa-hidróxi ou ácido beta-hidróxi é selecionado do grupo que consiste em ácido glicólico, ácido mágico, ácido hexahidromandélico, ácido 2-hidroxibutírico, ácido cítrico, ácido mandélico,

ácido lático, ácido 3-hidroxibutírico, ácido beta-hidroxiisovalérico, ácido 2-hidróxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidróxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocapróico, ácido tartárico, ácido salicílico e ácido benzílico.

[098] Em algumas modalidades, compostos de fórmula geral (**I**) são caracterizados pela fórmula (**II**):

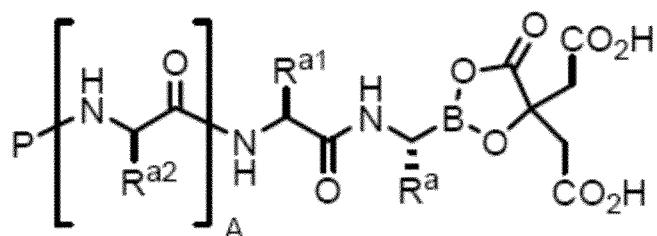


em que:

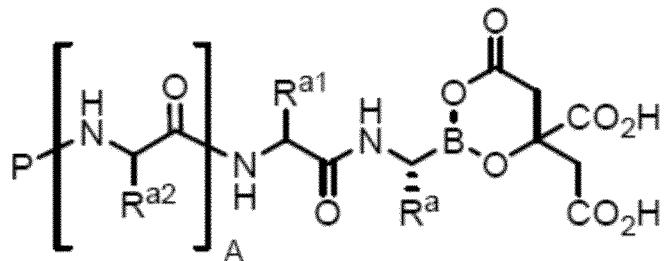
as variáveis P, A, R^a, R^{a1}, R^{a2} e n possuem os valores descritos abaixo, e as variáveis R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} e R^{b4} possuem os valores descritos acima.

[099] Em algumas modalidades, qualquer um de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} e R^{b4} pode conter um grupo funcional que pode formar uma ligação adicional com o átomo de boro. Em certas modalidades, o grupo funcional é um ácido carboxílico. Em algumas outras modalidades, o grupo funcional é um grupo hidroxila.

[100] Em algumas modalidades, nas quais o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico, o composto de fórmula geral (**I**) é caracterizado pela fórmula (**III**) ou (**IV**):



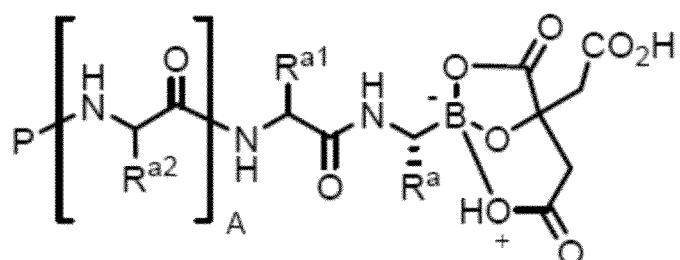
(III)



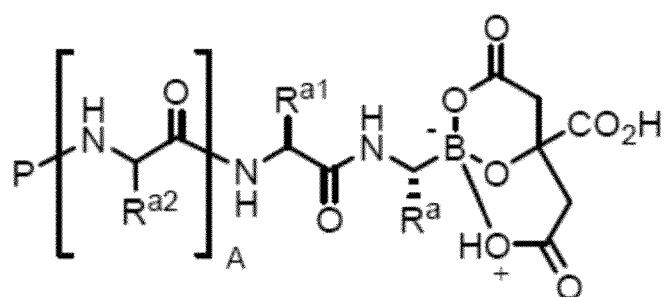
(IV)

ou uma mistura destes, em que as variáveis P, A, R^a, R^{a1} e R^{a2} possuem os valores descritos abaixo.

[101] Em algumas outras modalidades, nas quais o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico, uma ligação adicional pode ser formada entre o ácido carboxílico na fórmula (III) ou (IV) e o átomo de boro. Sem se prender a qualquer teoria de ligação química, nestas modalidades, o composto de fórmula geral (I) pode ser representado pela fórmula (IIIa) ou (IVa) :



(IIIa)



(IVa)

ou uma mistura destes, em que as variáveis P, A, R^a, R^{a1} e R^{a2} possuem os valores descritos abaixo.

[102] Reconhece-se que, sem se limitar a qualquer teoria de ligação química, há outras representações que poderiam ser usadas para representar essa ligação adicional do ácido carboxílico com o átomo de boro nas fórmulas **(IIIa)** e **(IVa)**.

[103] Os seguintes valores são descritos para as variáveis em qualquer uma das fórmulas **(I)**, **(II)**, **(III)**, **(IIIa)**, **(IV)** ou **(IVa)**.

[104] A variável P é hidrogênio ou uma porção de bloqueio de grupo amino. Exemplos não limitantes de porções de bloqueio de grupo amino podem ser encontrados em P.G.M. Wuts e T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (4^a Edição), John Wiley & Sons, NJ (2007), e incluem, por exemplo, grupos acil, sulfonil, oxiacil e aminoacil.

[105] Em algumas modalidades, P é R^c-C(O)-, R^c-O-C(O)-, R^c-N(R^{4c})-C(O)-, R^c-S(O)₂- ou R^c-N(R^{4c})-S(O)₂-, em que R^c é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, -R^D, -T¹-R^D e -T¹-R^{2c}, e as variáveis T¹, R^D, R^{2c} e R^{4c} possuem os valores descritos abaixo.

[106] A variável R^{4c} é hidrogênio, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ fluoralquil ou C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄ alquil), a porção aril da qual é substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, R^{4c} é hidrogênio ou C₁₋₄ alquil. Em certas modalidades, R^{4c} é hidrogênio.

[107] A variável T¹ é uma cadeia alquíleno C₁₋₆ substituída com 0-2 R^{3a} ou R^{3b} selecionados

independentemente, em que a cadeia alquíleno opcionalmente é interrompida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C=C-$ ou $-O-$. Cada R^{3a} é selecionado independentemente do grupo que consiste em $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alquil), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)-(C_{1-4}$ alquil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquil), $-C(O)NH_2$ e $-C(O)-NH(C_{1-4}$ alquil). Cada R^{3b} é independentemente um C_{1-3} alifático opcionalmente substituído com R^{3a} ou R^7 ; ou dois substituintes R^{3b} no mesmo átomo de carbono, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados, formam um anel cicloalifático de 3 a 6 membros. Cada R^7 é um grupo aromático substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, T^1 é uma cadeia C_{1-4} alquíleno.

[108] A variável R^{2c} é halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$ ou $-C(O)N(R^4)_2$, em que:

cada R^4 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclico opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterociclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído que possui, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos no anel selecionados independentemente do grupo que consiste em N, O e S;

cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclico opcionalmente substituído; e

cada R^6 é independentemente um grupo alifático, aril ou heteroaril opcionalmente substituído.

[109] A variável R^D é um anel aromático, heterociclico

ou cicloalifático substituído ou não substituído, qualquer um dos quais é opcionalmente fundido a um anel aromático, heterociclicl ou cicloalifático substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, R^D é substituído nos átomos de carbono substituíveis no anel com 0-2 R^d e 0-2 R^{8d}, e cada átomo substituível do anel de nitrogênio em R^D é não substituído ou é substituído com -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, C₁₋₄ alifático, um C₆₋₁₀ aril substituído ou não substituído ou um C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquil, a porção aril da qual é substituída ou não substituída. As variáveis R⁴, R⁵ e R⁶ possuem os valores descritos acima. Cada R^d é selecionado independentemente do grupo que consiste em C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, halo, -R^{1d}, -R^{2d}, -T²-R^{1d} e -T²-R^{2d}, em que as variáveis T², R^{1d}, R^{2d} e R^{8d} possuem os valores descritos abaixo. Em algumas modalidades, cada R^d é selecionado independentemente do grupo que consiste em C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático e halo.

[110] T² é uma cadeia alquíleno C₁₋₆ substituída com 0-2 R^{3a} ou R^{3b} selecionados independentemente, em que a cadeia alquíleno opcionalmente é interrompida por -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C- ou -O-. As variáveis R^{3a}, R^{3b} e R⁵ possuem os valores descritos acima.

[111] Cada R^{1d} é independentemente um anel aril, heteroaril, heterociclicl ou cicloalifático substituído ou não substituído.

[112] Cada R^{2d} é independentemente -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-

$C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ ou $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$. As variáveis R^4 , R^5 e R^6 possuem os valores descritos acima.

[113] Cada R^{8d} é selecionado independentemente do grupo que consiste em C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluorálifático, halo, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático) e $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$. Em algumas modalidades, cada R^{8d} é independentemente C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluorálifático ou halo.

[114] Em algumas modalidades, R^D é um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, R^D é um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído selecionado do grupo que consiste em furanoil, tienil, pirrolil, isoxazolil, oxazolil, tiazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, fenil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzofuranoil, benzotiofenil, indolil, benzoxazolil, benzisoxazolil, benzimidazolil, indazolil, purinil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, cinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, ftalazinil, naftiridinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinoxalinil e diidrobenzoxazinil. Em algumas modalidades, R^D é um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído selecionado do grupo que consiste em fenil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, naftil, benzimidazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinoxalinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinoxalinil e diidrobenzoxazinil.

[115] Em algumas modalidades, os átomos de carbono substituíveis no anel em R^D estão substituídos nos átomos de carbono substituíveis com 0-1 R^d e 0-2 R^{8d} ; em que:

cada R^d é independentemente C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático ou halo; e cada R^{8d} é independentemente C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoralifático ou halo.

[116] Em algumas modalidades, os átomos de carbono substituíveis no anel em R^D são substituídos com 0-1 R^d e 0-2 R^{8d} , em que:

T^1 é uma cadeia C_{1-3} alquíleno que é não substituída ou é substituída com R^{3a} ou R^{3b} ;

cada R^{1d} é independentemente um anel aril, heteroaril, heterociclíl ou cicloalifático substituído ou não substituído; e

cada R^{2d} é independentemente $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$ ou $-C(O)N(R^4)_2$. As variáveis R^4 , R^5 e R^6 possuem os valores descritos acima.

[117] Em algumas modalidades, a variável R^d possui a fórmula $-Q-R^E$, em que Q é $-O-$, $-NH-$ ou $-CH_2-$, e R^E é um anel aril, heteroaril, heterociclíl ou cicloalifático substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, R^E é um anel fenil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piperidinil, piperazinil ou morfolinil substituído ou não substituído.

[118] Em algumas modalidades, P possui a fórmula $R^c-C(O)-$, em que R^c é C_{1-4} alquil, C_{1-4} fluoralquil ou $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ alquil, a porção aril da qual é substituída ou não substituída. Em algumas dessas modalidades, P é selecionado do grupo que consiste em acetil, trifluoracetil e

fenilacetil.

[119] Em algumas outras modalidades, P possui a fórmula $R^D-C(O)-$, em que R^D é um fenil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, quinolinil ou quinoxalinil substituído ou não substituído. Ainda em algumas outras modalidades, P possui a fórmula $R^D-C(O)$, em que R^D é um fenil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, naftil, quinolinil, quinoxalinil, benzimidazolil ou diidrobenzoxazinil substituído com 0-1 R^d e 0-2 R^{8d} .

[120] Em certas modalidades, P possui a fórmula $R^D-C(O)-$, em que R^D é 2-pirazinil. Em algumas outras modalidades, P possui a fórmula $R^D-C(O)-$, em que R^D é 2,5-diclorofenil. Ainda em certas modalidades, P possui a fórmula $R^D-C(O)-$, em que R^D é 6-fenil-2-piridinil.

[121] Em algumas outras modalidades, P possui a fórmula R^c-SO_2- , em que R^c é $-R^D$ ou $-T^1-R^D$, em que T^1 é C_{1-4} alquíleno, e R^D é um fenil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, naftil, quinolinil, quinoxalinil, benzimidazolil ou diidrobenzoxazinil substituído com 0-1 R^d e 0-2 R^{8d} .

[122] A variável R^a é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, em que as variáveis R^4 , R^5 e R^6 possuem os valores descritos acima, e as variáveis R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y e m possuem os valores descritos abaixo.

[123] Em algumas modalidades, R^a é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático ou $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. Em algumas outras modalidades, R^a é C_{1-6} alifático ou $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. Em

algumas modalidades adicionais, R^a é C₁₋₆ alifático. Ainda em outras modalidades adicionais, R^a é isobutil, 1-naftilmetyl, 2-naftilmetyl, benzil, 4-fluorbenzil, 4-hidroxibenzil, 4-(benziloxi)benzil, benzilnaftilmetyl ou fenetil. Em certas modalidades, R^a é isobutil.

[124] A variável R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b} ou -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵, em que as variáveis R⁴, R⁵ e R⁶ possuem os valores descritos acima, e as variáveis R^{5a}, R^{5b}, R^B, Y e m possuem os valores descritos abaixo.

[125] Em algumas modalidades, R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}. Em algumas outras modalidades, R^{a1} é hidrogênio, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}. Ainda em algumas outras modalidades, R^{a1} é isobutil, 1-naftilmetyl, 2-naftilmetyl, benzil, 4-fluorbenzil, 4-hidroxibenzil, 4-(benziloxi)benzil, benzilnaftilmetyl ou fenetil.

[126] Em certas modalidades, R^{a1} é -CH₂-R^B. Em algumas outras modalidades, R^{a1} é -CH(R^{5a})-OR^{5b}. Ainda em certas modalidades, R^{a1} é hidrogênio.

[127] A variável R^{a2} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoralifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b} ou -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵, em que as variáveis R⁴, R⁵ e R⁶ possuem os valores descritos acima, e as variáveis R^B, R^{5a}, R^{5b}, Y e m possuem os valores descritos abaixo.

[128] Em algumas modalidades, R^{a2} é hidrogênio, C₁₋₆

alifático, C_{1-6} fluoralifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ou $-(CH_2)_m-$
 $CH(R^{5a})-OR^{5b}$. Em algumas outras modalidades, R^{a2} é isobutil,
1-naftilmetil, 2-naftilmetil, benzil, 4-fluorbenzil, 4-
hidroxibenzoil, 4-(benziloxi)benzil, benzilnaftilmetil ou
fenetil.

[129] Cada R^B , independentemente, é um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, cada R^B é independentemente um anel fenil, piridil, indolil, benzimidazolil, naftil, quinolinil, quinoxalinil ou isoquinolinil substituído ou não substituído. Em certas modalidades, R^B é um anel fenil substituído ou não substituído.

[130] A variável Y é hidrogênio, -CN ou -NO₂. Em algumas modalidades, Y é -NO₂.

[131] A variável R^{5a} é hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclico substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, R^{5a} é hidrogênio ou um grupo alifático substituído ou não substituído. Em algumas outras modalidades, R^{5a} é hidrogênio ou C_{1-6} alifático. Nessas modalidades, R^{5a} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metil, etil, isopropil e isobutil. Em algumas dessas modalidades, R^{5a} é metil.

[132] A variável R^{5b} é hidrogênio ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclico substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, R^{5b} é hidrogênio ou um grupo alifático substituído ou não substituído. Em algumas outras modalidades, R^{5b} é hidrogênio ou C_{1-6} alifático. Nessas modalidades, R^{5b} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metil, etil, isopropil e isobutil. Em algumas dessas modalidades, R^{5b} é hidrogênio.

[133] A variável m é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, m é 0 ou 1. Em certas modalidades, m é 0. Em algumas outras modalidades, m é 1.

[134] A variável A é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, A é 0 ou 1. Em certas modalidades, A é 0.

[135] A variável n é 0 ou 1. Em certas modalidades, n é 0. Em algumas outras modalidades, n é 1.

[136] Em algumas modalidades, A é 0; R^a é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático ou $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$; R^{a1} é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P é $R^c-C(O)-$ ou $R^c-S(O)_2-$; R^c é $-R^D$; e m é 0 ou 1.

[137] Em algumas outras modalidades, A é 0; R^a é C_{1-6} alifático ou $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$; R^{a1} é hidrogênio, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P é $R^c-C(O)-$ ou $R^c-S(O)_2-$; R^c é $-R^D$; e m é 0 ou 1.

[138] Em algumas outras modalidades, A é 0; R^a é C_{1-6} alifático; R^{a1} é hidrogênio, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P é $R^c-C(O)-$; R^c é $-R^D$; e m é 0 ou 1.

[139] Em algumas outras modalidades, A é 0; R^a é isobutil; R^{a1} é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P é $R^c-C(O)-$; R^c é $-R^D$; e m é 0 ou 1.

[140] Ainda em algumas outras modalidades, A é 0; R^a é isobutil; R^{a1} é hidrogênio, C_{1-6} alifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P é $R^c-C(O)-$; R^c é $-R^D$; e m é 0 ou 1.

[141] Ainda em outras modalidades, A é 0; R^a é isobutil; R^{a1} é hidrogênio, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P é $R^c-C(O)-$; R^c é $-R^D$; e m é 0 ou 1.

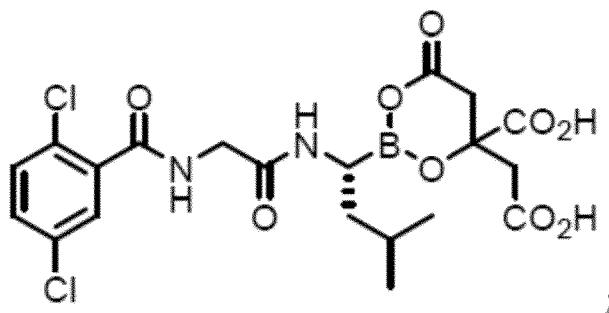
[142] Em certas modalidades, A é 0; R^a é isobutil; R^{a1} é

$-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{B}}$ e R^{B} é fenil; P é $\text{R}^{\text{C}}-\text{C}(\text{O})-$; R^{C} é $-\text{R}^{\text{D}}$; e R^{D} é 2-pirazinil.

[143] Em algumas outras modalidades, A é 0; R^{a} é isobutil; $\text{R}^{\text{a}1}$ é hidrogênio; P é $\text{R}^{\text{C}}-\text{C}(\text{O})-$; R^{C} é $-\text{R}^{\text{D}}$; e R^{D} é 2,5-diclorofenil.

[144] Ainda em certas modalidades, A é 0; R^{a} é isobutil; $\text{R}^{\text{a}1}$ é $-\text{CH}(\text{R}^{\text{5a}})-\text{OR}^{\text{5b}}$; R^{5a} é C_{1-6} alifático; R^{5b} é hidrogênio; P é $\text{R}^{\text{C}}-\text{C}(\text{O})-$; R^{C} é $-\text{R}^{\text{D}}$; e R^{D} é 6-fenil-2-piridinil-.

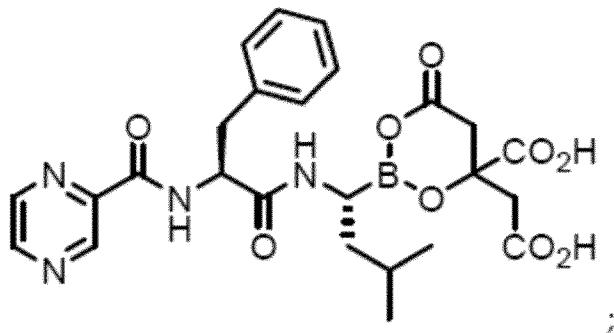
[145] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I**) é caracterizado pela fórmula (**I-1**):



(I-1)

ou uma forma cristalina deste.

[146] Em algumas outras modalidades, o composto de fórmula (**I**) é caracterizado pela fórmula (**I-15**):

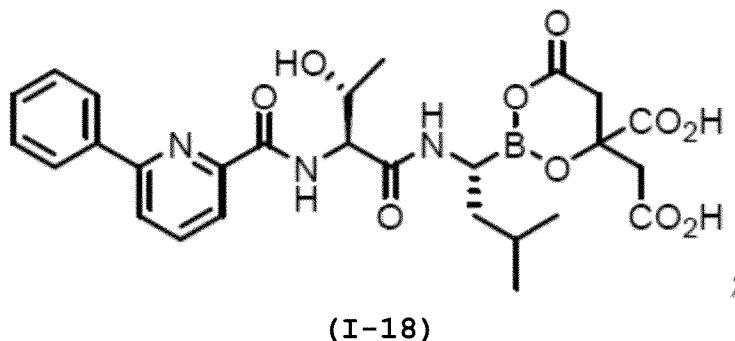


(I-15)

ou uma forma cristalina deste.

[147] Ainda em algumas outras modalidades, o composto

de fórmula (**I**) é caracterizado pela fórmula (**I-18**):

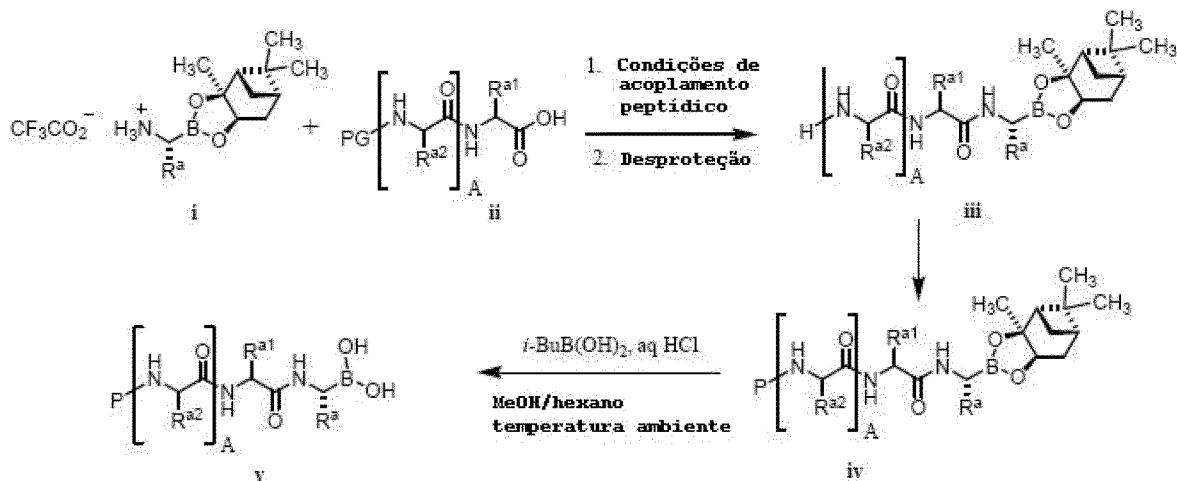


ou uma forma cristalina deste.

Metodologia sintética geral

[148] Os compostos de fórmula (**I**) podem ser preparados por esterificação de ácidos borônicos correspondentes. Esses compostos de ácido borônico podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Veja, por exemplo, Adams e cols., Patente U.S. N° 5.780.454; Pickersgill e cols., Publicação de Patente Internacional WO 2005/097809. Uma via sintética exemplar é apresentada no Esquema 1 abaixo.

Esquema 1:



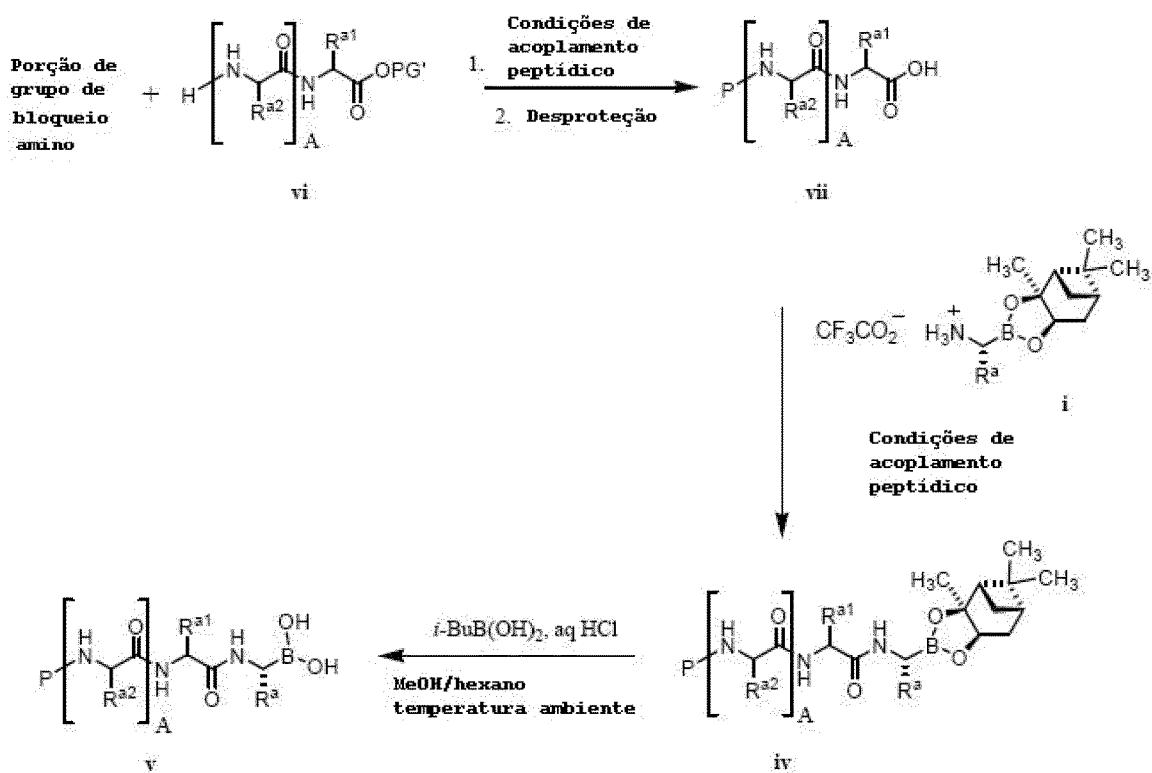
[149] O acoplamento do composto **i** com um aminoácido N-protegido **ii**, seguido por desproteção N-terminal, fornece o composto **iii** ou um sal deste. Exemplos de grupos de

proteção adequados (PG) incluem, sem limitação, grupos de proteção acil, por exemplo, formil, acetil (Ac), succinil (Suc) e metoxissuccinil; e grupos de proteção uretano, por exemplo, *terc*-butoxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz) e fluorenilmoxicarbonil (Fmoc). Opcionalmente, PG é hidrogênio e a desproteção não é necessária. A reação de acoplamento peptídico pode ser realizada por conversão prévia da porção de ácido carboxílico do composto **ii** em um éster ativado ou haleto ácido, por exemplo, um éster de *O*-(*N*-hidroxissuccinimida), seguido por tratamento com o composto **i**. Alternativamente, o éster ativado pode ser gerado *in situ* por contato do ácido carboxílico com um reagente de acoplamento peptídico. Exemplos de reagentes de acoplamento peptídico adequados incluem, sem limitação, reagentes de carbodiimida, por exemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC) ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC); reagentes de fosfônio, por exemplo, (*benzotriazol-1-ilóxi*)tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP); e reagentes de urônio, por exemplo, *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio tetrafluoroborato (TBTU).

[150] O Composto **iii** é então acoplado com uma porção de bloqueio de grupo amino, para gerar o composto **iv**. As condições de acoplamento peptídico descritas acima para o acoplamento de compostos **i** e **ii** também são adequadas ao acoplamento do composto **iii** com a porção de bloqueio de grupo amino. A desproteção da porção de ácido borônico gera então o composto **v**. A etapa de desproteção preferivelmente é obtida por transesterificação em uma mistura bifásica que comprehende o composto de éster borônico **iv**, um acceptor

orgânico de ácido borônico, um alanol inferior, um solvente de C₅₋₈ hidrocarboneto e ácido mineral aquoso. Outros reagentes que podem ser usados para desproteção da porção de ácido borônico incluem, sem limitação, BCl₃, hidreto de lítio alumínio e NaIO₄.

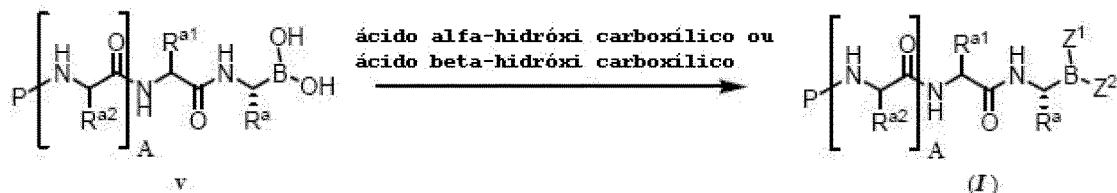
Esquema 2



[151] Alternativamente, a ordem de reações de acoplamento pode ser revertida, como mostrado no Esquema 2. Dessa forma, um aminoácido O-protégido **vi** primeiro é acoplado com uma porção de bloqueio de grupo amino, seguido por hidrólise do éster, para formar composto **vii**. Opcionalmente, PG' é H e a hidrólise do éster não é necessária, levando diretamente ao composto **vii**. O acoplamento com o composto **i** e a desproteção de ácido borônico são então obtidas como descrito acima para o Esquema 1 para gerar o composto **v**.

[152] O Composto **v** é reagido com o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico apropriado para gerar o composto de fórmula (**I**) como mostrado no Esquema 3.

Esquema 3:



[153] A conversão de **v** no composto de fórmula (**I**) pode ser obtida sob condições de esterificação com o emprego aproximadamente de um equivalente molar do ácido alfa-hidróxi carboxílico ou do ácido beta-hidróxi carboxílico em um solvente como, por exemplo, acetato de etila, em uma temperatura entre cerca de 40°C e cerca de 80°C. A conversão de **v** no composto de fórmula (**I**) também pode ser obtida como descrito acima com o emprego de um excesso molar do ácido alfa-hidróxi carboxílico ou do ácido beta-hidróxi carboxílico. Exemplos de outros solventes adequados para essa conversão incluem, sem limitação, metil isobutil cetona, acetona, acetonitrila, 2-metiltetrahidrofurano, anisol, acetato de isopropila, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, heptano, metil-ciclohexano, terc-butilmetyl éter, e misturas destes. A escolha do solvente dependerá parcialmente da solubilidade do ácido alfa-hidróxi carboxílico ou do ácido beta-hidróxi carboxílico usado. A temperatura selecionada para a conversão de **v** no composto de fórmula (**I**) dependerá parcialmente do ponto de ebulação do solvente ou mistura de solvente usado.

[154] A conversão de **v** no composto de fórmula (**I**) pode ser catalisada por uma base de amina orgânica como, por exemplo, sem limitação, trietilamina, trietilenodiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, di-*terc*-butilpiridina, *N*-metilmorfolino, *N*-metilpiperidina, tetrametilguanidina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,5- diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, *N,N'*-diisopropiletilamina, ou uma mistura destes.

[155] O composto de fórmula **v** e o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico são aquecidos juntos no solvente de escolha por um período de tempo. Após esse período de tempo, permite-se que a mistura de reação resfrie por um período de tempo e o composto de fórmula (**I**), que precipita com o resfriamento, é coletado por filtração. O resfriamento pode ser não controlado ou pode ser controlado pelo uso de um aparelho de resfriamento. A mistura de reação pode ser agitada durante esse período de resfriamento. Alternativamente, o composto de fórmula (**I**) também pode ser isolado da mistura de reação por resfriamento, seguido por evaporação do solvente. A mistura de reação pode ser semeada com cristais do composto de fórmula (**I**) a fim de efetuar a precipitação.

[156] Um co-solvente como, por exemplo, sem limitação, heptano, metilciclohexano, tolueno, *terc*-butilmetyl éter, acetato de etila, ou uma mistura destes, pode ser adicionado durante o período de resfriamento. Após a adição do co-solvente, a mistura de reação pode ser resfriada ainda mais, levando à precipitação do composto de fórmula (**I**). Alternativamente, após a adição do co-solvente, a mistura de reação pode então ser aquecida novamente para

gerar uma solução homogênea, que é então resfriada, levando à precipitação do composto de fórmula (I). A mistura de reação pode ser semeada com cristais do composto de fórmula (I) a fim de efetuar a precipitação.

[157] Em outras modalidades, o composto de fórmula (I) é isolado em forma substancialmente pura. Nessas modalidades, a pureza é de cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 91%, cerca de 92%, cerca de 93%, cerca de 94%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou cerca de 99,5%.

[158] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é isolado em forma cristalina. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é isolado em forma substancialmente cristalina. Em algumas outras modalidades, o composto de fórmula (I) é isolado em forma amorfa.

[159] O composto de fórmula (I) também pode ser gerado pela co-liofilização do composto v e do ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico. Isso é obtido submetendo uma solução aquosa que compreende o composto de fórmula v e um excesso molar do ácido alfa-hidróxi carboxílico ou do ácido beta-hidróxi carboxílico a um procedimento de liofilização. Em algumas modalidades, a solução aquosa adicionalmente compreende um co-solvente miscível em água. Exemplos de co-solventes adequados incluem, sem limitação, álcool terc-butílico, metanol, etanol, e misturas destes. A co-liofilização resulta em uma composição que contém o composto de fórmula (I) e o excesso de ácido alfa-hidróxi carboxílico ou de ácido beta-hidróxi carboxílico.

Usos, formulação e administração

[160] A presente invenção fornece compostos que são inibidores potentes do proteassoma. Os compostos podem ser testados *in vitro* ou *in vivo* quanto à sua habilidade para inibir hidrólise peptídica ou degradação de proteína mediada pelo proteassoma.

[161] Em outro aspecto, portanto, a invenção fornece um método para a inibição de uma ou mais atividades de peptidase de um proteassoma em uma célula, que compreende o contato de uma célula na qual a inibição do proteassoma é desejada com um composto aqui descrito, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster borônico ou anidrido de ácido borônico deste.

[162] A invenção também fornece um método para a inibição de proliferação celular, que compreende o contato de uma célula na qual essa inibição é desejada com um composto aqui descrito. A frase "inibição da proliferação celular" é usada para denotar a habilidade de um composto da invenção para inibir o número de células ou o crescimento celular em células contatadas, quando comparadas com células que não tiveram contato com o inibidor. Uma avaliação da proliferação celular pode ser feita por contagem de células com o uso de um contador de células ou por um ensaio de viabilidade celular, por exemplo, um ensaio MTT ou WST. Quando as células estão em um crescimento sólido (por exemplo, um tumor ou órgão sólido), essa avaliação da proliferação celular pode ser feita por medida do crescimento, por exemplo, com compassos, e comparação do tamanho do crescimento de células contatadas com células não contatadas.

[163] De preferência, o crescimento de células

colocadas em contato com o inibidor é retardado em pelo menos cerca de 50%, quando comparado com o crescimento de células não contatadas. Em várias modalidades, a proliferação celular das células contatadas é inibida em pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 90% ou pelo menos cerca de 95%, quando comparadas com células não contatadas. Em algumas modalidades, a frase "inibição da proliferação celular" inclui uma redução no número de células contatadas, quando comparadas com células não contatadas. Dessa forma, um inibidor do proteassoma que inibe a proliferação celular em uma célula contatada pode induzir a célula contatada a passar por retardo do crescimento, a passar por interrupção do crescimento, a passar por morte celular programada (ou seja, apoptose), ou a passar por morte celular necrótica.

[164] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[165] Em algumas modalidades, a composição também compreende o ácido alfa-hidróxi carboxílico livre ou um sal deste, ou o ácido beta-hidróxi carboxílico ou um sal deste. Nessas modalidades, o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou um sal deste ou o ácido beta-hidróxi carboxílico ou um sal deste e o composto de fórmula (I) estão presentes em uma proporção molar que varia de cerca de 2:1 até cerca de 200:1. Em várias modalidades, o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou um sal deste ou ácido beta-hidróxi carboxílico ou um sal deste e o composto de fórmula (I) estão presentes em uma proporção que varia de cerca de 2:1

até cerca de 200:1, de cerca de 15:1 até cerca de 80:1, ou de cerca de 20:1 até cerca de 40:1.

[166] Se um sal farmaceuticamente aceitável do composto da invenção é utilizado nessas composições, o sal preferivelmente é derivado de um ácido ou base inorgânico ou orgânico. Para revisões de sais adequados, veja, por exemplo, Berge e cols., *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) e "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^a Edição, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[167] Exemplos não limitantes de sais de adição ácida adequados incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, cânfora sulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, hidroborometo, hidroiodeto, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, pícrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

[168] Sais de adição básica adequados incluem, sem limitação, sais de amônio, sais de metal alcalino, por exemplo, sais de lítio, sódio e potássio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de cálcio e magnésio; outros sais de metal multivalente, por exemplo, sais de zinco; sais com bases orgânicas, por exemplo, diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etileno diamina, etanolamina e colina; e sais com

aminoácidos como, por exemplo, arginina, lisina, e assim por diante.

[169] O termo “veículo farmaceuticamente aceitável” é aqui usado para se referir a um material que é compatível com um indivíduo receptor, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um ser humano, e é adequado para liberação de um agente ativo ao local-alvo, sem terminar a atividade do agente. A toxicidade ou efeitos adversos, se houver, associados ao veículo, preferivelmente são compatíveis com uma proporção risco/benefício razoável para o uso desejado do agente ativo.

[170] Os termos “transportador”, “excipiente” ou “veículo” são aqui usados de forma intercambiável, e incluem qualquer e todos os solventes, diluentes e outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, modificadores do pH, agentes isotônicos, agentes espessantes ou emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e semelhantes, como for adequado à forma de dosagem desejada em particular. “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, 20^a Edição, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, revela vários veículos usados na formulação de composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a preparação destas. Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004), revisa excipientes farmaceuticamente aceitáveis usados em produtos comerciais para solubilizar compostos para administração oral ou parenteral. Exceto quando qualquer meio de transporte convencional seja incompatível com os compostos da invenção, por exemplo, por produção de qualquer efeito

biológico indesejado ou de algum outro modo que interaja de uma forma deletéria com qualquer outro componente da composição farmaceuticamente aceitável, seu uso é contemplado como estando dentro do escopo desta invenção. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, permutadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas como, por exemplo, albumina sérica humana, substâncias-tampão, tais como fosfatos, carbonatos, hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio, glicina, ácido sórbico ou sorbato de potássio, misturas parciais de glicerídeos de ácidos graxos saturados vegetais, água, água sem pirogênio, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, fosfato de hidrogênio dissódico, hidrogênio fosfato de potássio, cloreto de sódio e sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, lanolina, açúcares como, por exemplo, lactose, glicose, sacarose e manitol, amidos como, por exemplo, amido de milho e amido de batata, celulose e seus derivados como, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, etil celulose e acetato de celulose, tragacanto em pó; malte, gelatina, talco, excipientes como, por exemplo, manteiga de cacau e ceras de supositório, óleos como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja, glicóis como, por exemplo, propileno glicol e polietileno glicol, ésteres como, por exemplo, oleato de etila e laurato de etila, ágar, ácido algínico, solução salina

isotônica, solução de Ringer, alcoóis como, por exemplo, etanol, álcool isopropílico, álcool hexadecílico e glicerol, ciclodextrinas como, por exemplo, hidroxipropil β -ciclodextrina e sulfobutiléter β -ciclodextrina, lubrificantes como, por exemplo, lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, hidrocarbonetos de petróleo como, por exemplo, óleo mineral e vaselina. Agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes na composição, de acordo com a avaliação do formulador.

[171] As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas por métodos bem conhecidos na técnica como, por exemplo, processos convencionais de granulação, mistura, dissolução, encapsulação, liofilização ou emulsificação, entre outros. As composições podem ser produzidas em várias formas, incluindo grânulos, precipitados ou particulados, pós, incluindo pós liofilizados, secos por rotação ou secos por atomização, pós amorfos, comprimidos, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções.

[172] De acordo com uma modalidade preferida, as composições desta invenção são formuladas para administração farmacêutica a um mamífero, preferivelmente um ser humano. Essas composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por spray de inalação, topicalmente, retalmente, nasalmente, por via bucal, vaginal ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral", como aqui usado, inclui técnicas de injeção ou infusão

subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intra-esternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana. De preferência, as composições são administradas oralmente, intravenosamente ou subcutaneamente. As formulações da invenção podem ser projetadas para serem de curta ação, de liberação rápida ou de longa ação. Além disso, os compostos podem ser administrados em um meio local, e não sistêmico, por exemplo, administração (por exemplo, por injeção) e um local de tumor.

[173] Formas de dosagem líquida para administração oral incluem, sem limitação, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquida podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butileno glicol, ciclodextrinas, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e de gergelim), glicerol, tetrahidrofurfural álcool, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes. Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agentes umidificantes, agentes de emulsificação e de suspensão, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes.

[174] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões estéreis injetáveis aquosas ou oleaginosas, podem ser

formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umidificantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade, qualquer mistura de óleo fixo pode ser empregada, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos como, por exemplo, ácido oléico, são usados na preparação de injetáveis. As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriana, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril, antes do uso. As composições formuladas para administração parenteral podem ser injetadas por injeção em bolo ou por *timed push*, ou podem ser administradas por infusão contínua.

[175] Formas de dosagem sólida para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nessas formas de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável inerte, por exemplo, citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou:

- a) enchimentos ou extensores como, por exemplo,

amidos, lactose, celulose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico,

- b) aglutinantes como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e acácia,
- c) umectantes como, por exemplo, glicerol,
- d) agentes desintegrantes como, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, crospovidona, celulose, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio e carbonato de sódio,
- e) agentes de retardo de solução como, por exemplo, parafina,
- f) aceleradores da absorção como, por exemplo, compostos de amônio quaternário,
- g) agentes umidificantes como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol,
- h) absorventes como, por exemplo, caulim e argila de bentonita, e
- i) lubrificantes como, por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, ácido esteárico, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, gliceril beenato, e misturas destes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem também pode compreender agentes de tamponamento, tais como fosfatos ou carbonatos.

[176] Composições sólidas de tipo similar também podem ser empregadas como enchimentos em cápsulas preenchidas de gelatina macia e dura usando excipientes como lactose ou açúcar de leite, além de polietileno glicóis de alto peso

molecular e semelhantes. As formas de dosagem sólida de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas como, por exemplo, revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que libere apenas o(s) ingrediente(s) ativo(s) ou, preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições embebidas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como enchimentos em cápsulas preenchidas de gelatina macia ou dura usando excipientes como, por exemplo, lactose ou açúcar de leite, além de polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes.

[177] Os compostos ativos também podem estar em forma microencapsulada com um ou mais excipientes, como observado acima. As formas de dosagem sólida de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas, por exemplo, revestimentos entéricos, revestimentos de controle da liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Nessas formas de dosagem sólida, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte como, por exemplo, sacarose, lactose ou amido. Essas formas de dosagem também podem compreender, como é prática normal, substâncias adicionais além de diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de formação de comprimidos e outros auxílios para a formação de comprimidos como, por exemplo,

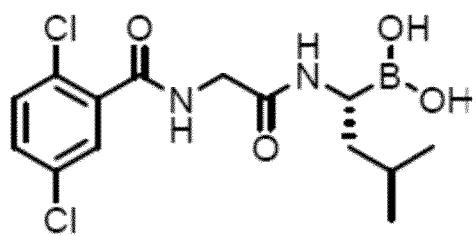
estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes de tamponamento. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que libera apenas o(s) ingrediente(s) ativo(s) ou, preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições embebidas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Em algumas modalidades, os excipientes ou veículos podem incluir, sem limitação, estearil fumarato de sódio, carboximetilcelulose, estearato de magnésio, crospovidona, etilcelulose, talco e celulose microcristalina silicificada.

[178] Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários, como for adequado. Formulações oftálmicas, gotas otológicas e colírios também estão contemplados como incluídos no escopo desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastros transdérmicos, que possuem a vantagem adicional de fornecerem liberação controlada de um composto ao corpo. Essas formas de dosagem podem ser feitas por dissolução ou dispensa do composto no meio adequado. Intensificadores da absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada por fornecimento de uma membrana de controle

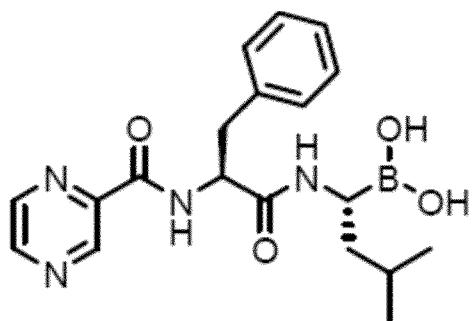
da taxa ou por dispersão do composto em uma matriz de polímero ou gel.

[179] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto de fórmula (I) e excipientes adicionais aqui descritos. Em algumas outras modalidades, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto de fórmula (II) e excipientes adicionais aqui descritos. Ainda em algumas outras modalidades, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto de fórmula (III) ou (IV) e excipientes adicionais aqui descritos.

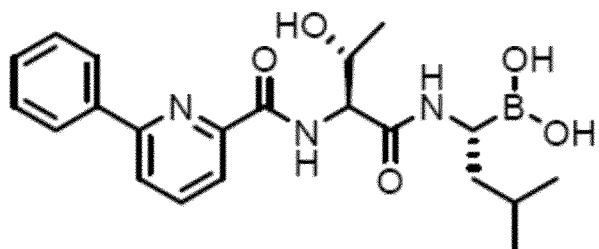
[180] Em modalidades adicionais, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o éster de citrato do composto (VIII-1) e excipientes adicionais aqui descritos. Em outras modalidades adicionais, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o éster de citrato do composto (VIII-15) e excipientes adicionais aqui descritos. Em modalidades adicionais, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o éster de citrato de (VIII-18) e excipientes adicionais aqui descritos.



(VIII-1)



(VIII-15)



(VIII-18)

[181] Em modalidades adicionais, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto (I-1), ou uma forma cristalina deste. Ainda em outras modalidades adicionais, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto (I-15), ou uma forma cristalina deste. Ainda em algumas outras modalidades adicionais, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto (I-18), ou uma forma cristalina deste.

[182] A descrição seguinte de composições farmacêuticas e métodos para a preparação das referidas composições farmacêuticas são aplicáveis aos compostos de fórmulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV) ou (IVa) e várias modalidades dessas fórmulas, como aqui descrito. A descrição seguinte de composições farmacêuticas e os métodos para a preparação

das referidas composições farmacêuticas também são aplicáveis aos compostos (I-1), (I-15) ou (I-18).

[183] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), em que o composto de fórmula (I) é substancialmente cristalino. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% de uma forma cristalina. Ainda em outra modalidade, o composto de fórmula (I) na composição farmacêutica é uma forma cristalina.

[184] Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas da invenção fornecem formas estáveis de dosagem oral sólida de composto ativo, por utilização de excipientes que possuem baixo teor de água ou baixa umidade, e fabricadas por utilização de processos de formulação seca ou não aquosa.

[185] Em uma modalidade, a composição farmacêutica é uma forma de dosagem farmacêutica oral, selecionada do grupo que consiste em cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica oral é uma cápsula, em que a cápsula é uma cápsula à base de polímero selecionada do grupo que consiste em gelatina, hidroxipropilmetil celulose (HPMC), gelatina de peixe e pululana. Ainda em outra modalidade, a cápsula à base de polímero é selecionada do grupo que consiste em gelatina e hidroxipropilmetil celulose. Ainda em outra modalidade, a cápsula à base de polímero é uma cápsula de gelatina dura.

[186] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma

cristalina deste, um enchimento e, opcionalmente, um lubrificante. Em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% até cerca de 3% do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste; cerca de 97% até cerca de 99,8% de um enchimento; e, opcionalmente, até cerca de 1,5% de um lubrificante. Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,25% até cerca de 2% do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste; e cerca de 98% até cerca de 99,75% de um enchimento.

[187] Em outra modalidade, a composição farmacêutica ainda compreende um facilitador de fluxo opcional, e um tampão opcional. Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% até cerca de 3% do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, cerca de 86,5% até cerca de 99,8% de um enchimento, opcionalmente até cerca de 1,5% de um lubrificante, opcionalmente até cerca de 5% de um facilitador de fluxo e, opcionalmente, até cerca de 5% de um tampão, por peso como uma percentagem do peso total.

[188] Em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% até cerca de 12% do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, cerca de 76,5% até cerca de 99,8% de um enchimento, opcionalmente até cerca de 1,5% de um lubrificante, opcionalmente até cerca de 5% de um facilitador de fluxo e, opcionalmente, até cerca de 5% de um tampão, por peso como uma percentagem do peso total.

[189] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, está presente na

composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 0,2% até cerca de 3% por peso como uma percentagem do peso total. Em algumas outras modalidades, o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, está presente na composição farmacêutica, em uma quantidade de cerca de 0,25% até cerca de 2% por peso como uma percentagem do peso total.

[190] Enchimentos adequados incluem, sem limitação, celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina de alta densidade, celulose microcristalina de baixa umidade, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, e misturas destes. Em algumas outras modalidades, o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina de baixa umidade, e misturas destes. Ainda em algumas outras modalidades, o enchimento é celulose microcristalina de baixa umidade. Em algumas modalidades adicionais, o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes.

[191] Em outras modalidades, o enchimento está presente em uma quantidade de cerca de 97% até cerca de 99,8% por peso como uma percentagem do peso total. Em algumas outras modalidades, o enchimento está presente em uma quantidade de cerca de 98% até cerca de 99,75% por peso como uma percentagem do peso total. Ainda em algumas outras modalidades, quando um lubrificante está presente, a quantidade de enchimento é reduzida pela quantidade

percentual correspondente de lubrificante presente. Em algumas modalidades adicionais, o enchimento está presente em uma quantidade de cerca de 86,5% até cerca de 99,8% por peso como uma percentagem do peso total.

[192] Em algumas modalidades, o enchimento compreende um primeiro enchimento e um segundo enchimento. O primeiro enchimento está presente em uma quantidade de 0% até cerca de 99,8% por peso como uma percentagem do peso total, e o segundo enchimento está presente em uma quantidade de 0% até cerca de 99,8% por peso como uma percentagem do peso total, desde que a quantidade total de enchimento seja, no máximo, cerca de 99,8%. Em algumas modalidades, o primeiro enchimento está presente em uma quantidade de cerca de 40% até cerca de 60% por peso como uma percentagem do peso total, e o segundo enchimento está presente em uma quantidade de cerca de 40% até cerca de 60% por peso como uma percentagem do peso total, desde que a quantidade total de enchimento não seja maior do que cerca de 99,8% por peso como uma percentagem do peso total.

[193] Em algumas modalidades, o primeiro enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes. Em algumas modalidades, o segundo enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes.

[194] Lubrificantes adequados incluem, sem limitação, estearato de magnésio, gliceril beenato, óleo vegetal hidrogenado, talco, estearato de zinco, estearato de

cálcio, estearato de sacarose, estearil fumarato de sódio, e misturas destes. Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio. Em outras modalidades, o lubrificante está presente em uma quantidade de até cerca de 1,5% por peso como uma percentagem do peso total. Ainda em algumas outras modalidades, o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 1% por peso como uma percentagem do peso total.

[195] Facilitadores de fluxo adequados incluem, sem limitação, dióxido de silício, talco, e misturas destes. Em algumas modalidades, o facilitador de fluxo é talco. Em outras modalidades, o facilitador de fluxo está presente em uma quantidade de até cerca de 5% por peso como uma percentagem do peso total. Em algumas outras modalidades, o facilitador de fluxo está presente em uma quantidade de cerca de 1% por peso como uma percentagem do peso total. Ainda em algumas outras modalidades, o facilitador de fluxo está presente em uma quantidade de cerca de 2% por peso como uma percentagem do peso total.

[196] Tampões adequados incluem citrato de sódio, ácido cítrico, e misturas destes. Em algumas modalidades, o tampão é citrato de sódio. Em algumas outras modalidades, o tampão está presente em uma quantidade de até cerca de 5% por peso como uma percentagem do peso total. Ainda em algumas outras modalidades, o tampão está presente em uma quantidade de cerca de 2% por peso como uma percentagem do peso total.

[197] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento e, opcionalmente, um

lubrificante; em que:

o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico;

A é 0;

R^a é isobutil;

R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

P é R^c-C(O)-;

R^c é -R^D;

m é 0 ou 1;

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes; e

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio.

[198] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento e, opcionalmente, um lubrificante; em que:

o composto de fórmula (I) é (I-1), (I-15) ou (I-18);

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes; e

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio.

[199] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,25% até cerca de 2% do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste; e cerca de 98% até cerca de 99,75% de um enchimento; em que:

o composto de fórmula (I) é (I-1), (I-15) ou (I-18); e

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes.

[200] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento, opcionalmente um lubrificante; opcionalmente um facilitador de fluxo; e, opcionalmente, um tampão; em que:

o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico;

A é 0;

R^a é isobutil;

R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

P é R^c-C(O)-; R^c é -R^D;

m é 0 ou 1;

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio;

o facilitador de fluxo, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio.

[201] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento, opcionalmente um lubrificante; opcionalmente um facilitador de fluxo; e, opcionalmente, um tampão, em que:

o composto de fórmula (I) é (I-1), (I-15) ou (I-18);

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em

celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio; o facilitador de fluxo, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio.

[202] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% até cerca de 3% do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, cerca de 86,5% até cerca de 99,8% de um enchimento, opcionalmente até cerca de 1,5% de um lubrificante, opcionalmente até cerca de 5% de um facilitador de fluxo e, opcionalmente, até cerca de 5% de um tampão, por peso como uma percentagem do peso total, em que:

o composto de fórmula (I) é (I-1), (I-15) ou (I-18);

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio; o facilitador de fluxo, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio.

[203] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento e, opcionalmente, um lubrificante; em que o composto de fórmula (I) é (I-1). Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, um enchimento e, opcionalmente, um lubrificante; em que o composto de fórmula (I) é (I-1); o

enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes; e o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio.

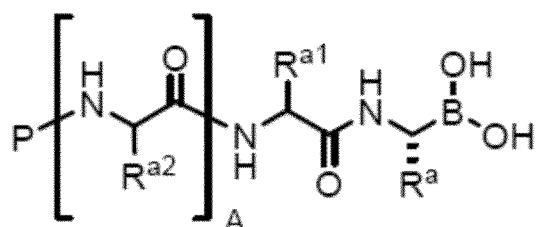
[204] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I)**, ou uma forma cristalina deste; em que o composto de fórmula **(I)** é **(I-1)**; e a forma cristalina é a Forma 2.

[205] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2, e celulose microcristalina de baixa umidade. Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2, e celulose microcristalina silicificada. Ainda em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2, celulose microcristalina de baixa umidade e estearato de magnésio. Ainda em algumas outras modalidades adicionais, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

[206] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2, celulose microcristalina de baixa umidade e talco. Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2 e amido pré-gelatinizado. Ainda em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2, amido pré-gelatinizado, talco e estearato de magnésio. Ainda em outras modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I-1)** Forma 2, celulose

microcristalina de baixa umidade, talco e estearato de magnésio. Em algumas modalidades adicionais, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I-1) Forma 2, celulose microcristalina de baixa umidade, talco, estearato de magnésio e citrato de sódio. Em algumas outras modalidades adicionais, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I-1) Forma 2, celulose microcristalina de baixa umidade, talco, estearato de magnésio e amido pré-gelatinizado. Ainda em algumas outras modalidades adicionais, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I-1) Forma 2, celulose microcristalina de baixa umidade, talco, estearato de magnésio e amidoglicolato de sódio.

[207] Quando o composto de fórmula (I) é submetido às condições hidrolíticas, a porção éster da molécula é hidrolisada para gerar o composto de fórmula (VIII) em uma proporção molecular de 1:1.



(VIII)

[208] Usando um método analítico que envolve condições hidrolíticas para preparação de amostra, a quantidade do composto de fórmula (VIII) presente em uma amostra de teste é medida (veja, por exemplo, Método analítico de teste 1, abaixo), por comparação com um padrão de referência de pureza conhecida. Usando um método analítico que não submete a amostra às condições hidrolíticas, a quantidade

do composto de fórmula **(VIII)** presente na amostra do composto de fórmula **(I)** é medida por comparação com um padrão de referência de pureza conhecida (veja, por exemplo, Método analítico de teste 2 abaixo). Portanto, a quantidade do composto de fórmula **(VIII)** medida no Método analítico de teste 1 menos a quantidade do composto de fórmula **(VIII)** medida no Método analítico de teste 2 dá a quantidade do composto de fórmula **(VIII)** na amostra que é derivada da hidrólise do composto de fórmula **(I)**. Com base em uma proporção molecular de 1:1 para a conversão do composto de fórmula **(I)** no composto de fórmula **(VIII)**, uma conversão do peso molecular dá a quantidade do composto de fórmula **(I)** presente na amostra de teste.

[209] Será reconhecido que esses métodos analíticos descritos diretamente acima, e na seção Experimental abaixo, são aplicáveis de forma similar a qualquer um dos compostos de fórmulas **(I)**, **(II)**, **(III)**, **(IIIa)**, **(IV)** ou **(IVa)** e várias modalidades dessas fórmulas, como aqui descrito. Esses métodos analíticos descritos diretamente acima e na seção Experimental abaixo são aplicáveis de forma similar aos compostos **(I-1)**, **(I-15)** ou **(I-18)**.

[210] Em algumas modalidades, a quantidade do composto de fórmula **(VIII)** presente em uma composição farmacêutica é determinada por medida da quantidade do composto de fórmula **(VIII)** que está presente após submissão da amostra às condições sob as quais o composto de fórmula **(I)** é hidrolisado no composto de fórmula **(VIII)**.

[211] Em algumas modalidades, a quantidade do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, presente em uma composição farmacêutica, é expressa como a

quantidade equivalente com base no peso molar do composto de fórmula **(VIII-1)**.

[212] Em algumas modalidades, a invenção está relacionada a uma composição farmacêutica de dose unitária que compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste.

[213] Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente em uma quantidade equivalente a uma base de peso molar de cerca de 0,1 mg até cerca de 3,0 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente em uma quantidade equivalente a uma base de peso molar de cerca de 0,15 mg até cerca de 2,2 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda em outras modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente em uma quantidade equivalente a uma base de peso molar de cerca de 0,18 mg até cerca de 0,22 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Em algumas modalidades adicionais, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente em uma quantidade equivalente a uma base de peso molar de cerca de 0,46 mg até cerca de 0,54 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda em algumas outras modalidades adicionais, a

composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente em uma quantidade equivalente a uma base de peso molar de cerca de 1,80 mg até cerca de 2,20 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**.

[214] Em algumas modalidades, a quantidade do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, presente em uma composição farmacêutica, é expressa como a quantidade equivalente do composto de fórmula **(VIII-1)**, com base nos pesos moleculares relativos do composto de fórmula **(I-1)** e do composto de fórmula **(VIII-1)**.

[215] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,143 mg até cerca de 4,3 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, medida como cerca de 0,1 mg até cerca de 3,0 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, em termos de peso por peso.

[216] Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,214 mg até cerca de 3,15 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, medida como cerca de 0,15 mg até cerca de 2,2 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, em termos de peso por peso.

[217] Ainda em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,258 mg até cerca de 0,315 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina deste, medida como cerca de 0,18 mg até cerca de 0,22 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, em termos de peso por peso.

[218] Ainda em outras modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,659 mg até cerca de 0,773 mg do composto de fórmula (I-1), ou uma forma cristalina deste, medida como cerca de 0,46 mg até cerca de 0,54 mg do composto de fórmula (VIII-1), em termos de peso por peso.

[219] Em algumas modalidades adicionais, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 2,58 mg até cerca de 3,15 mg do composto de fórmula (I-1), ou uma forma cristalina deste, medida como cerca de 1,80 mg até cerca de 2,20 mg do composto de fórmula (VIII-1), em termos de peso por peso.

[220] Em algumas modalidades, a invenção fornece um processo para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, em que a forma de dosagem farmacêutica oral é uma cápsula, que compreende as etapas de:

(a-1) mistura em conjunto de enchimento peneirado e composto peneirado de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, em uma bolsa;

(a-2) passagem da mistura resultante da etapa (a-1) através de uma tela, e depois mistura;

(a-3) peneiramento de enchimento adicional através da mesma tela, passando-o através da mesma bolsa e misturando no mesmo aparelho de mistura;

(a-4) repetição da etapa (a-3) até duas vezes;

(a-5) retirada da mistura resultante da etapa (a-4) e sua encapsulação usando um sistema de preenchimento de cápsulas; e

(a-6) separação por peso das cápsulas resultantes da

etapa (a-5).

[221] Em algumas modalidades, a etapa (a-3) pode ser repetida três ou mais vezes.

[222] Quando um lubrificante está presente na composição farmacêutica, a invenção fornece um processo para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, em que a forma de dosagem farmacêutica oral é uma cápsula, que compreende as etapas de:

(b-1) mistura em conjunto de enchimento peneirado e composto peneirado de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, em uma bolsa;

(b-2) passagem da mistura resultante da etapa (b-1) através de uma tela, e depois mistura;

(b-3) peneiramento de enchimento adicional através da mesma tela, passando-o através da mesma bolsa e misturando no mesmo aparelho de mistura;

(b-4) repetição da etapa (b-3) até duas vezes;

(b-5) mistura em conjunto da mistura da etapa (b-4) e do lubrificante peneirado;

(b-6) retirada da mistura resultante da etapa (b-5) e sua encapsulação usando um sistema de preenchimento de cápsulas; e

(b-7) separação por peso das cápsulas resultantes da etapa (b-6).

[223] Em algumas modalidades, a etapa (b-3) pode ser repetida três ou mais vezes. Quando componentes adicionais estão presentes na composição farmacêutica como, por exemplo, um tampão, um segundo enchimento ou um facilitador de fluxo, eles podem ser adicionados em qualquer uma das

etapas (b-1) ou (b-3). A quantidade total de cada componente da composição farmacêutica pode ser adicionada em uma etapa ou pode ser dividida em várias quantidades, que podem ou não ser de peso igual, e adicionadas em ocorrências individuais das etapas (b-1) ou (b-3).

[224] Em algumas modalidades, a invenção fornece um processo para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, em que a forma de dosagem farmacêutica oral é uma cápsula, que comprehende as etapas de:

(c-1) passagem do enchimento através de uma tela, e depois sua colocação em um aparelho de mistura de alto cisalhamento;

(c-2) passagem do composto de fórmula (I), ou uma forma cristalina deste, através de uma tela, e depois colocação no mesmo aparelho de mistura de alto cisalhamento;

(c-3) passagem do enchimento através de uma tela, e depois colocação no mesmo aparelho de mistura de alto cisalhamento;

(c-4) mistura usando o mesmo aparelho de mistura de alto cisalhamento por menos de 10 minutos;

(c-5) retirada da mistura resultante da etapa (c-4) e sua encapsulação usando um sistema de preenchimento de cápsulas; e

(c-6) separação por peso das cápsulas resultantes da etapa (c-5).

[225] Em algumas modalidades, quando se utiliza o aparelho de mistura de alto cisalhamento, componentes adicionais que estão presentes na composição farmacêutica

podem ser adicionados por repetição da etapa (c-1) ou da etapa (c-3).

[226] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) usado nos processos para preparação de formas de dosagem oral sólida descritas acima é selecionado do grupo que consiste em (I-1), (I-15) e (I-18). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) usado nos processos para preparação de formas de dosagem oral sólida descritas acima é (I-1).

[227] As etapas do processo apresentadas acima podem ocorrer com o uso de aparelhos e equipamentos convencionais. Para uma revisão, veja, por exemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21^a Edição, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[228] As etapas de mistura apresentadas acima podem ocorrer em qualquer aparelho de mistura convencional. Em algumas modalidades, o tempo de mistura para cada etapa de mistura individual está entre cerca de 1 minuto e cerca de 45 minutos. Em algumas outras modalidades, o tempo de mistura para cada etapa de mistura individual está entre cerca de 1 minuto e cerca de 20 minutos. Ainda em algumas outras modalidades, o tempo de mistura para cada etapa de mistura individual está entre cerca de 2 minutos e cerca de 15 minutos.

[229] A etapa de mistura apresentada acima pode ocorrer em qualquer bolsa de polietileno convencional. Em algumas modalidades, a etapa de mistura dura entre cerca de 30 segundos e 5 minutos. Em algumas modalidades, a etapa de mistura apresentada acima pode ocorrer em um recipiente de aço inoxidável.

[230] A etapa de mistura que utiliza o aparelho de mistura de alto cisalhamento pode ocorrer em qualquer aparelho de mistura de alto cisalhamento convencional. Um exemplo de um aparelho de mistura de alto cisalhamento desse tipo é vendido como "Lab High Shear Granulator" (Key International, Inc., Englishtown, NJ). Em algumas modalidades, a mistura é realizada por menos de cerca de 10 minutos. Em algumas outras modalidades, a mistura é realizada por menos de cerca de 5 minutos.

[231] A etapa de preenchimento de cápsulas apresentada acima pode ocorrer em qualquer sistema ou aparelho de preenchimento de cápsulas convencional. Em algumas modalidades, o sistema de preenchimento de cápsulas é semi-automatizado, e pode manipular bateladas de tamanhos pequenos. Um exemplo de um sistema de preenchimento de cápsulas desse tipo é vendido como "In-Cap" (Isopak Limited, Lincolnshire, Stamford, Reino Unido). Em algumas modalidades, o sistema de preenchimento de cápsulas é manual. Um exemplo de um aparelho de preenchimento de cápsulas desse tipo é vendido como "ProFill 100" (Torpac, Inc., Fairfield, NJ, EUA).

[232] Em algumas modalidades, as cápsulas são cápsulas de gelatina dura, vendidas como "Coni-Snap®" (Capsugel, Peapack, NJ). Aqueles habilitados na técnica serão capazes de selecionar o tamanho e a cor apropriados das cápsulas. Em algumas modalidades, as cápsulas possuem um peso de preenchimento de 85 mg, 120 mg ou 150 mg.

[233] A etapa de separação por peso apresentada acima pode ocorrer com o uso de qualquer aparelho ou máquina de separação por peso convencional. Um exemplo de um aparelho

ou máquina de separação por peso desse tipo é vendido como o "SADE SP Bench Top Tablet and Capsule Weight Sorter" (AC Compacting LLC, North Brunswick, NJ, EUA).

[234] Em algumas modalidades, as cápsulas são embaladas em garrafas, bolsas de folha metálica ou embalagens em blister. Em algumas outras modalidades, as cápsulas são embaladas em garrafas de polietileno de alta densidade (HDPE) lacradas por indução térmica. Em outra modalidade, as cápsulas são embaladas em bolsas hermeticamente lacradas de folha metálica. Ainda em outra modalidade, as cápsulas são embaladas em embalagens em blister *foil-foil*. Em algumas outras modalidades, as cápsulas são embaladas com a dessecante.

[235] A estabilidade física e química da forma de dosagem farmacêutica oral pode ser testada de forma convencional, por exemplo, por medida de dissolução, tempo de desintegração, ensaio quanto aos produtos de degradação do composto de fórmula (I), após armazenamento em diferentes temperaturas por diferentes períodos de tempo.

[236] Em algumas outras modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas para uso parenteral. Ainda em algumas outras modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas líquidas para uso parenteral ou oral.

[237] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é formulado como um pó liofilizado, de uma forma análoga àquela descrita em Plamondon e cols., WO 02/059131, aqui incorporado por referência em sua totalidade. Nessas modalidades, uma mistura aquosa que compreende um ácido alfa-hidróxi carboxílico ou um ácido beta-hidróxi carboxílico é liofilizada para formar o composto de fórmula

(I) .

[238] Em algumas modalidades, o pó liofilizado também compreende ácido alfa-hidróxi carboxílico ou ácido beta-hidróxi carboxílico livre. De preferência, o composto de ácido alfa-hidróxi carboxílico ou de ácido beta-hidróxi carboxílico livre e o composto de fórmula (I) estão presentes na mistura em uma proporção molar que varia de cerca de 0,5:1 até cerca de 100:1, mais preferivelmente de cerca de 5:1 até cerca de 100:1. Em várias modalidades nas quais o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico composto é ácido cítrico, o pó liofilizado compreende ácido cítrico livre e o éster de boronato correspondente em uma proporção molar que varia de cerca de 10:1 até cerca de 100:1, de cerca de 20:1 até cerca de 100:1 ou de cerca de 40:1 até cerca de 100:1.

[239] Em algumas modalidades, o pó liofilizado compreende ácido cítrico e um composto de fórmula (I), substancialmente livre de outros componentes. No entanto, a composição pode ainda compreender um ou mais outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis, veículos, diluentes, enchimentos, sais, tampões, agentes de volume, estabilizantes, solubilizantes e outros materiais bem conhecidos na técnica. A preparação de formulações farmaceuticamente aceitáveis contendo esses materiais é descrita, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^a Edição, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ou última edição, e em Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004).

[240] Com a dissolução em meio aquoso, é estabelecido equilíbrio entre o composto de éster de boronato de fórmula

(I) e o composto de ácido borônico livre correspondente. Em algumas modalidades, o equilíbrio é alcançado rapidamente, por exemplo, em até 1-15 minutos, após a adição de meio aquoso. As concentrações relativas de éster de boronato, ácido borônico e qualquer espécie intermediária presente no equilíbrio dependem de parâmetros como, por exemplo, o pH da solução, temperatura, a natureza do ácido alfa-hidróxi carboxílico ou do ácido beta-hidróxi carboxílico, e a proporção do ácido alfa-hidróxi carboxílico ou do ácido beta-hidróxi carboxílico para composto de éster de boronato de fórmula (I) presente no pó liofilizado.

[241] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), um agente de volume e um tampão. Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), um agente de volume e um tampão em um pó liofilizado.

[242] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é pré-formado. Em algumas outras modalidades, o composto de fórmula (I) é formado *in situ*, a partir do ácido borônico de fórmula (VIII) correspondente. Ainda em algumas outras modalidades, o composto (I-1) é pré-formado. Ainda em outras modalidades, o composto (I-15) é formado *in situ* a partir do composto (VIII-15).

[243] Agentes de volume adequados incluem glicina. Em algumas modalidades, a quantidade do agente de volume presente é de cerca de 1% de peso/volume (p/v) até cerca de 5% de p/v. Em algumas outras modalidades, a quantidade do agente de volume presente é de cerca de 3% de p/v.

[244] Tampões adequados incluem citrato de sódio, ácido cítrico, e misturas destes. Em algumas modalidades, o

tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

[245] Em algumas modalidades, o tampão está presente em uma concentração de cerca de 45 mM até cerca de 65 mM. Em algumas outras modalidades, o tampão está presente em uma concentração de cerca de 50 mM até cerca de 60 mM.

[246] Em algumas modalidades, a proporção do tampão para o composto de fórmula (I) é de cerca de 50:1 até cerca de 10:1. Em algumas outras modalidades, a proporção do tampão para o composto de fórmula (I) é de cerca de 30:1 até cerca de 10:1. Ainda em algumas outras modalidades, a proporção do tampão para o composto de fórmula (I) é de cerca de 20:1.

[247] Em algumas modalidades, o pH da composição farmacêutica é entre cerca de pH 4,7 e pH 6,1. O pH da composição farmacêutica pode ser ajustado usando qualquer ácido inorgânico ou ácido orgânico adequado.

[248] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (I), um agente de volume e um tampão; em que:

o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico;

A é 0;

R^a é isobutil;

R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

P é R^c-C(O)-; R^c é -R^D;

m é 0 ou 1;

o agente de volume é glicina; e

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

[249] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica

compreende o composto de fórmula (I), um agente de volume e um tampão; em que:

- o composto de fórmula (I) é representado por compostos (I-1), (I-15) ou (I-18);

- o agente de volume é glicina; e

- o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

[250] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica comprehende o composto de fórmula (I), um agente de volume e um tampão em um pó liofilizado; em que:

- o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico;

- A é 0;

- R^a é isobutil;

- R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

- P é R^c-C(O)-;

- R^c é -R^D;

- m é 0 ou 1;

- o agente de volume é glicina; e

- o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

[251] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica comprehende o composto de fórmula (I), um agente de volume e um tampão em um pó liofilizado; em que:

- o composto de fórmula (I) é representado por compostos (I-1), (I-15) ou (I-18);

- o agente de volume é glicina; e

- o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

[252] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica comprehende o composto (I-1) em um pó liofilizado. Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica

compreende o composto (**I-1**), glicina, citrato de sódio e ácido cítrico em um pó liofilizado. Ainda em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica comprehende o composto (**I-15**) em um pó liofilizado. Ainda em outras modalidades, a composição farmacêutica comprehende o composto (**I-15**), glicina, citrato de sódio e ácido cítrico em um pó liofilizado.

[253] Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica de dose unitária que comprehende o composto de fórmula (**I-1**), um agente de volume e um tampão em um pó liofilizado. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária comprehende o composto de fórmula (**I-1**), glicina, citrato de sódio e ácido cítrico em um pó liofilizado.

[254] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I-1**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 1 mg até cerca de 10 mg do composto de fórmula (**VIII-1**). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I-1**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 1 mg até cerca de 5 mg do composto de fórmula (**VIII-1**). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I-1**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 1,0 mg, cerca de 1,5 mg, cerca de 2,0 mg, cerca de 2,5 mg, cerca de 3,5 mg, cerca de 4,0 mg, cerca de 4,5 mg ou cerca de 5,0 mg do composto de fórmula (**VIII-1**). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I-1**) está presente na composição farmacêutica de dose

unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 3,5 mg do composto de fórmula (**VIII-1**).

[255] Em algumas modalidades, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,01 g até cerca de 0,50 g. Em algumas modalidades, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,03 g até cerca de 0,250 g. Em algumas modalidades, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,06 g até cerca de 0,125 g.

[256] Em algumas modalidades, o citrato de sódio e o ácido cítrico estão presentes na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente até cerca de 0,005 g até cerca de 0,250 g de íon citrato. Em algumas modalidades, o citrato de sódio e o ácido cítrico estão presentes na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente até cerca de 0,025 g até cerca de 0,125 g de íon citrato.

[257] Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica de dose unitária que compreende o composto de fórmula (**I-15**), um agente de volume e um tampão em um pó liofilizado. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula (**I-15**), glicina, citrato de sódio e ácido cítrico em um pó liofilizado.

[258] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I-15**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 1 mg até cerca de 10 mg do composto de fórmula (**VIII-15**). Em algumas modalidades, o composto de

fórmula (**I-15**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 1 mg até cerca de 5 mg do composto de fórmula (**VIII-15**). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I-15**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 1,0 mg, cerca de 1,5 mg, cerca de 2,0 mg, cerca de 2,5 mg, cerca de 3,5 mg, cerca de 4,0 mg, cerca de 4,5 mg ou cerca de 5,0 mg do composto de fórmula (**VIII-15**). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (**I-15**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente com base no peso molar de cerca de 3,5 mg do composto de fórmula (**VIII-15**).

[259] Em algumas modalidades, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,01 g até cerca de 0,50 g. Em algumas modalidades, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,03 g até cerca de 0,250 g. Em algumas modalidades, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,06 g até cerca de 0,125 g.

[260] Em algumas modalidades, o citrato de sódio e o ácido cítrico estão presentes na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente até cerca de 0,005 g até cerca de 0,250 g de íon citrato. Em algumas modalidades, o citrato de sódio e o ácido cítrico estão presentes na composição farmacêutica de dose unitária em uma quantidade equivalente até cerca de 0,025 g até cerca de 0,125 g de íon citrato.

[261] Em outro aspecto, a invenção fornece um método

para preparação do composto de fórmula (I) como um pó liofilizado; o método compreendendo as etapas de:

(d-1) combinação de:

- i. uma mistura solvente aquosa;
 - ii. o composto de fórmula (I);
 - iii. um agente de volume; e
 - iv. um tampão; para formar uma mistura; e
- (d-2) liofilização da mistura.

[262] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é formado *in situ* a partir do composto de fórmula (VIII) correspondente. Dessa forma, a invenção também fornece um método para preparação do composto de fórmula (I) como um pó liofilizado; o método compreendendo as etapas de:

(e-1) combinação de:

- i. uma mistura solvente aquosa;
 - ii. o composto de fórmula (VIII);
 - iii. um agente de volume; e
 - iv. um ácido alfa-hidróxi carboxílico, ou um sal deste; ou um ácido beta-hidróxi carboxílico, ou um sal deste; ou uma combinação destes; para formar uma mistura; e
- (e-2) liofilização da mistura.

[263] Em algumas modalidades, a mistura solvente aquosa compreende um ou mais co-solventes além de água. Em algumas modalidades, o co-solvente é miscível com água. Em algumas outras modalidades, o co-solvente é um álcool, incluindo, sem limitação, etanol, álcool terc-butílico e misturas destes. Em algumas outras modalidades, o co-solvente é álcool terc-butílico.

[264] Em algumas modalidades, a mistura solvente aquosa compreende cerca de 1% de v/v até cerca de 40% de v/v

álcool. Em algumas outras modalidades, a mistura solvente aquosa compreende cerca de 3% de v/v até cerca de 10% de v/v de álcool. Em algumas outras modalidades, a mistura solvente aquosa compreende cerca de 3% de v/v até cerca de 6% de v/v de álcool. Ainda em algumas outras modalidades, a mistura solvente compreende cerca de 3% de v/v até cerca de 6% de v/v de álcool terc-butílico. Ainda em outras modalidades, a mistura solvente compreende cerca de 5% de v/v de álcool terc-butílico.

[265] Em algumas modalidades, é fornecido um método para preparação do composto (**I-1**) como um pó liofilizado, o método compreendendo as etapas de:

(f-1) combinação de:

- i. água;
 - ii. o composto (**I-1**);
 - iii. glicina;
 - iv. citrato de sódio; e
 - v. ácido cítrico; para formar uma mistura; e
- (f-2) liofilização da mistura.

[266] Em algumas modalidades, é fornecido um método para preparação do composto (**I-15**) como um pó liofilizado, o método compreendendo as etapas de:

(g-1) combinação de:

- i. uma mistura solvente aquosa que compreende água e álcool terc-butílico;
 - ii. o composto (**VIII-15**);
 - iii. glicina;
 - iv. citrato de sódio; e
 - v. ácido cítrico; para formar uma mistura; e
- (g-2) liofilização da mistura.

[267] Em algumas outras modalidades, para o método descrito diretamente acima, a quantidade de álcool terc-butílico presente na mistura solvente aquosa é de cerca de 3% de v/v até cerca de 6% de v/v.

[268] A liofilização ou secagem por congelamento pode ser realizada usando qualquer liofilizador ou secador por congelamento convencional. Em algumas modalidades, a liofilização compreende as etapas: (i) carga da mistura líquida preparada acima, e congelamento; (ii) anelamento; (iii) segundo ciclo de congelamento; (iv) secagem sob vácuo; e (v) secagem secundária. As temperaturas e os tempos para cada etapa dependerão do liofilizador ou secadora por congelamento empregado.

[269] Em algumas modalidades, o pó liofilizado resultante possui um teor de umidade residual de menos do que cerca de 2%. Em algumas outras modalidades, o pó liofilizado resultante possui um teor de umidade residual de menos do que cerca de 1%.

[270] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto de fórmula (I) como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, o referido método compreendendo a etapa de reconstituição de um pó liofilizado do composto de fórmula (I) com um solvente aquoso adequado à administração farmacêutica. Solventes de reconstituição adequados incluem, sem limitação, água, solução salina, solução salina tamponada com fosfato (PBS), e misturas destes. Em algumas modalidades, o solvente de reconstituição é água, água para injeção, solução salina, e misturas destes. Em algumas outras modalidades, o solvente de reconstituição é

água para injeção. Após reconstituição, a forma de dosagem farmacêutica líquida pode conter concentrações do composto de fórmula (I), como aqui descrito.

[271] Em algumas modalidades, é fornecido um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (I-1) como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, o referido método compreendendo a etapa de reconstituição de um pó liofilizado do composto (I-1), como aqui descrito, com um solvente aquoso adequado à administração farmacêutica. Em algumas modalidades, é fornecido um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (I-1) como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, o referido método compreendendo a etapa de reconstituição de um pó liofilizado do composto (I-1), como aqui descrito, com água para injeção ou solução salina normal. Em algumas modalidades, é fornecido um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (I-1) como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, o referido método compreendendo a etapa de reconstituição de um pó liofilizado do composto (I-1), como aqui descrito, com água para injeção.

[272] Em algumas modalidades, é fornecido um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (I-15) como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, o referido método compreendendo a etapa de reconstituição de um pó liofilizado do composto (I-15), como aqui descrito, com um solvente aquoso adequado à administração farmacêutica. Em algumas modalidades, é fornecido um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (I-15) como uma forma de dosagem

farmacêutica líquida, o referido método compreendendo a etapa de reconstituição de um pó liofilizado do composto (**I-15**), como aqui descrito, com água para injeção ou solução salina normal. Em algumas modalidades, é fornecido um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (**I-15**) como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, o referido método compreendendo a etapa de reconstituição de um pó liofilizado do composto (**I-15**), como aqui descrito, com água para injeção.

[273] Após reconstituição em um solvente de reconstituição, é estabelecido um equilíbrio entre o composto de fórmula (**I**) e o ácido borônico de fórmula (**VIII**) correspondente. Tipicamente, o equilíbrio é alcançado rapidamente em até cerca de 10-15 minutos após a adição do solvente de reconstituição. As concentrações relativas do éster de boronato e do ácido borônico presentes no equilíbrio dependem do pH da solução, da temperatura e da proporção do composto de ácido alfa-hidróxi ou beta-hidróxi para o composto de ácido borônico.

[274] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica líquida que compreende o composto de fórmula (**I**) e excipientes adicionais aqui descritos. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica líquida é adequada para uso parenteral. Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica líquida é adequada para uso oral.

[275] Nessas modalidades, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (**I**), um tampão e, opcionalmente, um modificador da tonicidade.

[276] Em algumas modalidades, a proporção do tampão

para o composto de fórmula (I) é de cerca de 50:1 até cerca de 10:1. Em algumas outras modalidades, a proporção do tampão para o composto de fórmula (I) é de cerca de 30:1 até cerca de 10:1. Ainda em algumas outras modalidades, a proporção do tampão para o composto de fórmula (I) é de cerca de 20:1.

[277] Em algumas modalidades, o tampão está presente em uma concentração de cerca de 45 mM até cerca de 65 mM. Em algumas outras modalidades, o tampão está presente em uma concentração de cerca de 50 mM até cerca de 60 mM.

[278] Tampões adequados incluem citrato de sódio, ácido cítrico, e misturas destes. Em algumas modalidades, o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

[279] Modificadores da tonicidade adequados incluem, sem limitação, aminoácidos como, por exemplo, arginina, histidina e glicina; sais como, por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de potássio, citrato de sódio, propilenoglicol; e misturas destes. Em algumas modalidades, o modificador da tonicidade é propilenoglicol. Em algumas outras modalidades, o modificador da tonicidade é cloreto de sódio.

[280] Após dissolução em uma mistura solvente aquosa, é estabelecido um equilíbrio entre o composto de fórmula (I) e o ácido borônico de fórmula (VIII) correspondente. Dessa forma, um composto de fórmula (I) ou um composto de fórmula (VIII) pode ser usado na preparação da composição farmacêutica líquida. Tipicamente, o equilíbrio é alcançado rapidamente em até cerca de 10-15 minutos após a adição da mistura solvente aquosa. As concentrações relativas do éster de boronato e do ácido borônico presentes no

equilíbrio dependem do pH da solução, da temperatura e da proporção do composto de ácido alfa-hidróxi ou beta-hidróxi para composto de ácido borônico. Em algumas modalidades, o ácido alfa-hidróxi ou beta-hidróxi em excesso pode atuar como um estabilizante, que pressiona o equilíbrio em direção ao éster de boronato. Em algumas modalidades, o modificador da tonicidade também pode atuar como um estabilizante.

[281] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica líquida opcionalmente ainda compreende um conservante.

[282] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (I), um tampão e, opcionalmente, um modificador da tonicidade; em que:

- o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico;

A é 0;

R^a é isobutil;

R^{a1} é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

P é R^c-C(O)-;

R^c é -R^D;

m é 0 ou 1;

- o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico; e

- o modificador da tonicidade, quando presente, é cloreto de sódio.

[283] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (I), um tampão e, opcionalmente, um modificador da tonicidade; em que:

- o composto de fórmula (I) é representado por compostos (I-1), (I-15) ou (I-18);

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico; e o modificador da tonicidade, quando presente, é cloreto de sódio.

[284] Em algumas modalidades, nas quais o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico, a composição farmacêutica líquida do composto de fórmula (I) comprehende o composto de fórmula (I), água, ácido cítrico, citrato de sódio e cloreto de sódio. Em algumas outras modalidades, nas quais o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico, a composição farmacêutica líquida comprehende o composto de fórmula (I), água, ácido cítrico e propileno glicol. Ainda em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica líquida comprehende o composto de fórmula (I), em que o composto de fórmula (I) é o composto (I-1), água, ácido cítrico, citrato de sódio e cloreto de sódio.

[285] Nessas modalidades, nas quais o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico, a forma de dosagem farmacêutica líquida do composto de fórmula (I) possui um pH entre cerca de pH 3 e cerca de pH 7. Em algumas dessas modalidades, o pH está entre cerca de pH 4,9 e cerca de pH 6,7. Em outras dessas modalidades, o pH está entre cerca de pH 5,5 e cerca de pH 6,5.

[286] Em algumas modalidades, nas quais o ácido alfa-hidróxi carboxílico ou o ácido beta-hidróxi carboxílico é ácido cítrico, a composição farmacêutica líquida do composto de fórmula (I) é preparada *in situ* a partir de uma solução de estoque de veículo e do composto de fórmula

(VIII). Em algumas modalidades, a solução de estoque de veículo comprehende água, ácido cítrico, citrato de sódio e propileno glicol. Nessas modalidades, a solução resultante pode ainda ser diluída com solução de estoque de veículo ou com uma solução de cloreto de sódio para gerar composições farmacêuticas líquidas do composto de fórmula **(I)** de concentrações desejadas.

[287] Em outro aspecto a invenção fornece uma composição farmacêutica líquida de dose unitária, que comprehende o composto de fórmula **(I)**, um tampão e, opcionalmente, um modificador da tonicidade. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica líquida de dose unitária comprehende o composto de fórmula **(I)**, um tampão e, opcionalmente, um modificador da tonicidade, em que o composto de fórmula **(I)** é o composto **(I-1)**. Em algumas modalidades, o composto de fórmula **(I)** está presente na composição farmacêutica líquida de dose unitária em uma concentração de cerca de 0,5 mg/ml até cerca de 3 mg/ml do composto de fórmula **(VIII)**. Em algumas outras modalidades, o composto de fórmula **(I)** está presente na composição farmacêutica líquida de dose unitária em uma concentração de cerca de 1 mg/ml do composto de fórmula **(VIII)**. Em algumas outras modalidades, em que o composto de fórmula **(I)** é o composto **(I-1)**, o composto **(I-1)** na composição farmacêutica líquida de dose unitária está presente em uma concentração de cerca de 0,5 mg/ml até cerca de 3 mg/ml do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda em outras modalidades, nas quais o composto de fórmula **(I)** é o composto **(I-1)**, o composto **(I-1)** na composição farmacêutica líquida de dose unitária está presente em uma concentração de cerca de 1

mg/ml do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda em outras modalidades, em que o composto de fórmula **(I)** é o composto **(I-15)**, o composto **(I-15)** na composição farmacêutica líquida de dose unitária está presente em uma concentração de cerca de 1 mg/ml do composto de fórmula **(VIII-15)**.

[288] Em algumas modalidades na composição farmacêutica líquida de dose unitária, o citrato de sódio e o ácido cítrico estão presentes em uma quantidade equivalente até cerca de 0,005 g até cerca de 0,250 g de íon citrato. Em algumas modalidades na composição farmacêutica líquida de dose unitária, o citrato de sódio e o ácido cítrico estão presentes em uma quantidade equivalente até cerca de 0,025 g até cerca de 0,125 g de íon citrato.

[289] Em algumas modalidades na composição farmacêutica líquida de dose unitária, o cloreto de sódio está presente em uma quantidade de cerca de 0,0045 g até cerca de 0,09 g. Em algumas modalidades na composição farmacêutica líquida de dose unitária, o cloreto de sódio está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 g até cerca de 0,04 g.

[290] Em algumas modalidades na composição farmacêutica líquida de dose unitária, a composição farmacêutica é armazenada congelada até ser utilizada.

[291] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para preparação do composto de fórmula **(I)**, como uma composição farmacêutica líquida de dose unitária, o método compreendendo as etapas de:

- (h-1) dissolução do tampão em um solvente aquoso;
- (h-2) dissolução do composto de fórmula **(I)**, ou de uma forma cristalina deste, na mistura obtida na etapa (h-1);
- (h-3) dissolução do modificador da tonicidade na

mistura obtida na etapa (h-2);

(h-4) adição de solvente aquoso adicional ao volume de batelada necessário; e

(h-5) preenchimento dos frascos com uma quantidade da mistura obtida na etapa (h-4).

[292] Em algumas modalidades, os frascos são tampados após a etapa (h-5). Em algumas outras modalidades, nitrogênio é borbulhado através da mistura antes da etapa (h-5). Ainda em algumas outras modalidades, após a etapa (h-5), o líquido nos frascos pode ser coberto com nitrogênio antes de serem tampados.

[293] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é formado *in situ* a partir do composto de fórmula (VIII). Nessas modalidades, na etapa (h-2), o composto de fórmula (VIII), ou uma forma cristalina deste, é adicionado à mistura. Em algumas modalidades, o ácido alfa-hidróxi ou o ácido beta-hidróxi é adicionado na etapa (h-2). Em algumas outras modalidades, o ácido alfa-hidróxi ou o ácido beta-hidróxi está presente na etapa (h-1) como o tampão.

[294] As composições farmacêuticas da invenção preferivelmente são formuladas para administração a um paciente que possui, ou em risco de desenvolver ou apresentar uma recorrência de, um distúrbio mediado pelo proteassoma. O termo "paciente", como aqui usado, significa um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um ser humano. Composições farmacêuticas da invenção preferidas são aquelas formuladas para administração oral, intravenosa ou subcutânea. No entanto, qualquer uma das formas de dosagem acima que contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da

invenção está dentro dos limites da experimentação de rotina e, portanto, dentro do escopo da presente invenção. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da invenção pode ainda compreender outro agente terapêutico. Em algumas modalidades, esse outro agente terapêutico é aquele que é normalmente administrado aos pacientes com a doença ou condição sendo tratada.

[295] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade suficiente para causar uma diminuição detectável na atividade do proteassoma ou na gravidade de um distúrbio mediado pelo proteassoma. A quantidade de inibidor do proteassoma necessária dependerá da eficácia do inibidor para certo tipo de célula e pela duração de tempo necessária para tratar o distúrbio. Deve-se também entender que uma dosagem e um regime de tratamento específicos para certo paciente em particular dependerão de diversos fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo e a dieta do paciente, o momento da administração, a taxa de excreção, combinações farmacológicas, a avaliação do médico assistente e a gravidade da doença em particular sendo tratada. A quantidade de agente terapêutico adicional presente em uma composição desta invenção tipicamente será, no máximo, a quantidade que seria normalmente administrada em uma composição que compreende aquele agente terapêutico como o único agente ativo. De preferência, a quantidade de agente terapêutico adicional irá variar de cerca de 50% até cerca de 100% da quantidade normalmente presente em uma composição que compreende aquele agente como o único agente

terapeuticamente ativo.

[296] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para o tratamento de um paciente que possui, ou em risco de desenvolver ou apresentar uma recorrência de, um distúrbio mediado pelo proteassoma. Como aqui usado, o termo "distúrbio mediado pelo proteassoma" inclui qualquer distúrbio, doença ou condição que é causada ou caracterizada por um aumento na expressão ou atividade do proteassoma, ou que necessita de atividade do proteassoma. O termo "distúrbio mediado pelo proteassoma" também inclui qualquer distúrbio, doença ou condição em que a inibição da atividade do proteassoma é benéfica.

[297] Por exemplo, compostos e composições farmacêuticas da invenção são úteis no tratamento de distúrbios mediados por proteínas (por exemplo, NF κ B, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) que são reguladas por atividade do proteassoma. Distúrbios relevantes incluem distúrbios inflamatórios (por exemplo, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), osteoartrite, dermatose (por exemplo, dermatite atópica, psoriase)), distúrbios vasculares proliferativos (por exemplo, aterosclerose, re-estenose), distúrbios oculares proliferativos (por exemplo, retinopatia diabética), distúrbios proliferativos benignos (por exemplo, hemangiomas), doenças autoimunes (por exemplo, esclerose múltipla, rejeição de tecido e órgão), além de inflamação associada à infecção (por exemplo, respostas imunes), distúrbios neurodegenerativos (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de neurônios motores, dor neuropática, distúrbios de

repetição tripla, astrocitoma e neurodegeneração em consequência de doença hepática alcoólica), lesão isquêmica (por exemplo, acidente vascular cerebral) e caquexia (por exemplo, degradação acelerada da proteína muscular que acompanha vários estados fisiológicos e patológicos (por exemplo, lesão nervosa, jejum, febre, acidose, infecção por HIV, câncer e algumas endocrinopatias)).

[298] Os compostos e as composições farmacêuticas da invenção são particularmente úteis para o tratamento de câncer. Como aqui usado, o termo "câncer" refere-se a um distúrbio celular caracterizado por proliferação celular descontrolada ou desregulada, diferenciação celular diminuída, habilidade inadequada para invadir tecido circundante e/ou habilidade para estabelecer novo crescimento em locais ectópicos. O termo "câncer" inclui, sem limitação, tumores sólidos e tumores de origem hematológica. O termo "câncer" engloba doenças da pele, tecidos, órgãos, ossos, cartilagens, sangue e vasos. O termo "câncer" ainda engloba cânceres primários e metastáticos.

[299] Exemplos não limitantes de tumores sólidos que podem ser tratados com os inibidores do proteassoma ou composições farmacêuticas reveladas incluem câncer pancreático; câncer da bexiga; câncer cólon-retal; câncer de mama, incluindo câncer de mama metastático; câncer de próstata, incluindo câncer de próstata androgênio-dependente e androgênio-independente; câncer renal, incluindo, por exemplo, carcinoma de célula renal metastático; câncer hepatocelular; câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de célula não

pequena (NSCLC), carcinoma bronquiolo-alveolar (BAC), e adenocarcinoma do pulmão; câncer ovariano, incluindo, por exemplo, câncer epitelial progressivo ou peritoneal primário; câncer cervical; câncer gástrico; câncer do esôfago; câncer da cabeça e pescoço, incluindo, por exemplo, carcinoma de célula escamosa da cabeça e pescoço; melanoma; câncer neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos metastáticos; tumores cerebrais, incluindo, por exemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme do adulto, e astrocitoma anaplásico do adulto; câncer ósseo; e sarcoma de tecido mole.

[300] Exemplos não limitantes de malignidades hematológicas que podem ser tratadas com os inibidores do proteassoma ou composições farmacêuticas reveladas incluem leucemia mielóide aguda (AML); leucemia mielógena crônica (CML), incluindo fase blástica acelerada de CML e CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crônica (CLL); doença de Hodgkin (HD); linfoma não Hodgkin (NHL), incluindo linfoma folicular e linfoma da célula do manto; linfoma de célula B; linfoma de célula T; mieloma múltiplo (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicas (MDS), incluindo anemia refratária (RA), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), anemia refratária com blastos em excesso (RAEB) e RAEB em transformação (RAEB-T); e síndromes mieloproliferativas.

[301] Em algumas modalidades, o composto ou as composições farmacêuticas da invenção são usados para tratar um paciente que possui ou em risco de desenvolver ou apresentar uma recorrência em um câncer selecionado do

grupo que consiste em mieloma múltiplo e linfoma da célula do manto.

[302] Em algumas modalidades, o inibidor do proteassoma ou as composições farmacêuticas da invenção são administrados em conjunto com outro agente terapêutico. O outro agente terapêutico também pode inibir o proteassoma, ou pode operar por um mecanismo diferente. Em algumas modalidades, o outro agente terapêutico é aquele que é normalmente administrado aos pacientes com a doença ou condição sendo tratada. O inibidor do proteassoma da invenção pode ser administrado com o outro agente terapêutico em uma forma de dosagem única ou como uma forma de dosagem separada. Quando administrado como uma forma de dosagem separada, o outro agente terapêutico pode ser administrado antes, ao mesmo tempo ou após a administração do inibidor do proteassoma da invenção.

[303] Em algumas modalidades, um inibidor do proteassoma de fórmula (I), ou composição farmacêutica do composto de fórmula (I), é administrado em conjunto com um agente anticâncer. Como aqui usado, o termo "agente anticâncer" refere-se a qualquer agente que é administrado a um indivíduo com câncer com o objetivo de tratar o câncer.

[304] Exemplos não limitantes de agentes quimioterápicos que danificam o DNA incluem inibidores da topoisomerase I (por exemplo, irinotecan, topotecan, camptotecina e análogos ou metabólitos desta, e doxorrubicina); inibidores da topoisomerase II (por exemplo, etoposida, teniposida e daunorrubicina); agentes alquilantes (por exemplo, melfalan, clorambucil, busulfan,

tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C e ciclofosfamida); intercaladores de DNA (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina e carboplatina); intercaladores de DNA e geradores de radical livre como, por exemplo, bleomicina; e miméticos de nucleosídeos (por exemplo, 5-fluoruracil, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidroxiuréia).

[305] Agentes quimioterápicos que interrompem a replicação celular incluem: paclitaxel, docetaxel e análogos relacionados; vincristina, vinblastina e análogos relacionados; talidomida, lenalidomida e análogos relacionados (por exemplo, CC-5013 e CC-4047); inibidores da proteína tirosina quinase (por exemplo, mesilato de imatinib e gefitinib); inibidores do proteassoma (por exemplo, bortezomib); inibidores de NF-κB, incluindo inibidores de IκB quinase; anticorpos que se ligam às proteínas superexpressas em cânceres e, dessa forma, infra-regulam a replicação celular (por exemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab e bevacizumab); e outros inibidores de proteínas ou enzimas que sabidamente estão supra-reguladas, superexpressas ou ativadas em cânceres, cuja inibição infra-regula a replicação celular.

[306] A fim de que esta invenção seja mais plenamente compreendida, serão apresentados os seguintes exemplos preparativos e de teste. Esses exemplos ilustram como fazer ou testar compostos específicos, e não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção de forma alguma.

EXEMPLOS**Abreviações**

DCM	cloreto de metileno
DIPEA	N,N'-diisopropiletil amina
DMF	N,N'-dimetilformamida
EDCI	cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etylcarbodiimida
EtOAc	acetato de etila
h	horas
HPLC	cromatografia líquida de alto rendimento
MIBK	metil isobutil cetona
PES	polietersulfona
TBTU	tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
HOEt	1-hidroxibenzotriazol
LCMS	cromatografia líquida de espectro de massa
min	minutos

Métodos gerais

[307] **¹H RMN:** Os espectros são adquiridos em temperatura ambiente em um espetrômetro de RMN JOEL ECX-400 operando a 400 MHz para ¹H RMN. Os FIDs resultantes são transferidos para um computador pessoal e processados usando o software de processamento de RMN NUTS de Acorn RMN Inc. As mudanças químicas têm como referência o solvente DMSO, 2,50 ppm. Um vazio de solvente é preparado por adição de aproximadamente 0,75 ml de DMSO-d6 ao tubo de RMN. A seguir, um espectro de ¹H é adquirido no vazio de solvente, a amostra é adicionada e completamente dissolvida.

[308] **Espectrometria de massa:** os estudos de espectrometria de massa são executados em um espectrômetro de massa de captura iônica Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP. A fonte de íon de eletrospray foi usada nos modos positivos e negativos com uma voltagem alta de 5 kv, taxa de fluxo de gás coberto de 35 arb, temperatura capilar de 275°C, voltagem capilar de 9 V e deslocamento da lente do tubo de 35 V. O analito foi dissolvido em acetonitrila para gerar uma solução de 0,5 mg/ml. Um sistema de HPLC Agilent 1100 foi usado para análise de fluxo LC-espectrometria de massa. A taxa de fluxo da bomba foi de 1,0 ml/minuto. Dez μ l de cada solução de amostra foram injetados pelo *autosampler* em uma conexão em "T". Cerca de 2% da solução da conexão em "T" foram infundidos no espectrômetro de massa.

[309] **Difratometria da pó de raio-X (XRPD):** padrões de difração de pó de raio-X foram adquiridos em:

i) um difratômetro "Bruker AXS D8Advance". Os dados são coletados em uma amplitude de 2,9° a 29,6° 2 θ em modo de varredura contínua usando um tamanho de etapa de 0,05° 2 θ e um tempo de etapa de 2 segundos. A amostra é processada sob condições ambientes e preparada como um espécime de placa plana usando o pó como recebido sem Trituração; ou

ii) um difratômetro "PANalytical X'Pert Pro". Cada espécime é analisado usando radiação Cu produzida usando uma fonte longa de foco fino Optix. Um espelho multicamadas graduado elipticamente é usado para focalizar os raios-X Cu K α da fonte através do espécime e sobre o detector. O espécime é colocado em sanduíche entre películas com espessura de 3 microns, analisado em geometria de

transmissão, e rodado para otimizar as estatísticas de orientação. Um interruptor de feixe é usado para minimizar o ruído de fundo gerado pela dispersão de ar. Hélio e a extensão antidispersão não são usados. Fendas Soller são usadas para os feixes incidentes e difratados para minimizar a divergência axial. Os padrões de difração são coletados usando uma posição de varredura que minimiza a divergência axial. Os padrões de difração são coletados usando um detector sensível à posição de varredura ("X'Celerator") localizado 240 mm do espécime. Antes das análises, um espécime de silício (material-padrão de referência do NIST 640c) é analisado para verificar a posição do pico de silício 111.

[310] **Calorimetria por varredura diferencial (DSC):** Os dados de calorimetria por varredura diferencial (DSC) são coletados:

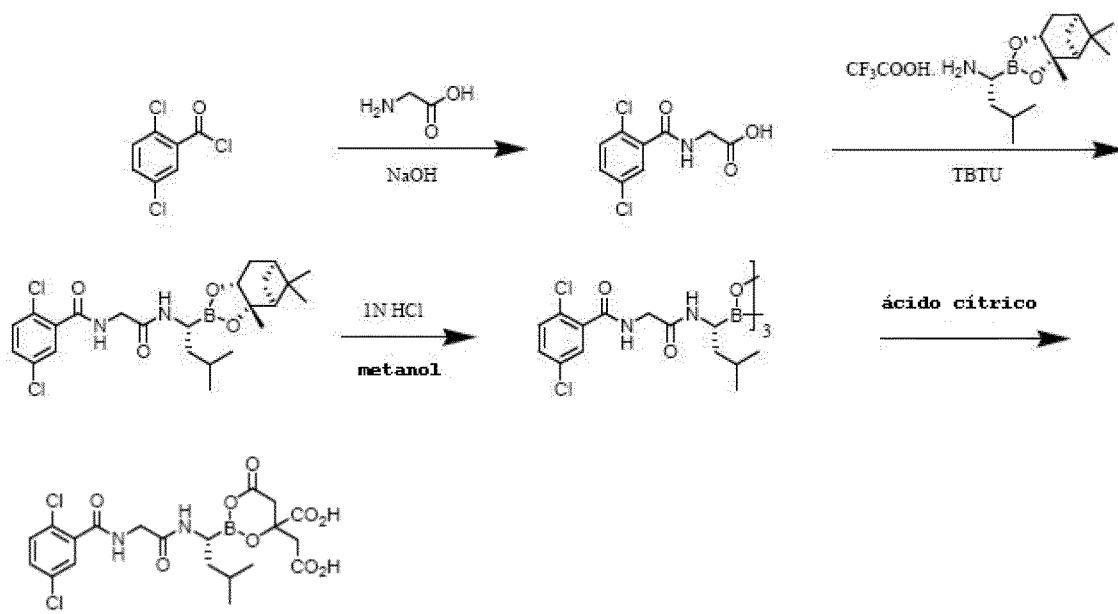
i) um calorímetro de varredura diferencial "TA Instruments Q 100" equipado com um *autosampler* de 50 posições. O padrão de calibração de energia e temperatura é índio. As amostras são aquecidas em uma taxa de 10°C por minuto entre 25°C e 300°C. Um jato de nitrogênio fluindo a 50 ml por minuto é mantido sobre a amostra durante uma varredura. Entre 1 mg e 3 mg de amostra são analisados. Todas as amostras são lacradas em um recipiente de alumínio hermeticamente fechado com um orifício puntiforme para aliviar a pressão acumulada pelo vapor do solvente; ou

ii) um calorímetro de varredura diferencial "TA Instruments 2920". A amostra é colocada em um recipiente de alumínio DSC e o peso é registrado com precisão. O recipiente aberto é coberto com uma tampa e depois lacrado.

A célula da amostra é equilibrada a 25 °C, e aquecida sob um jato de nitrogênio em uma taxa de 10°C/min. O metal índio foi usado como o padrão de calibração.

[311] Análise termogravimétrica (TGA): Os dados da análise termogravimétrica (TGA) são coletados em um analisador termogravimétrico "TA Instruments Q500", calibrado com Níquel/Alumel e funcionando em uma taxa de varredura de 10°C por minuto. Um jato nitrogênio com fluxo de 60 ml por minuto é mantido sobre a amostra durante as medidas. Tipicamente 5 mg a 15 mg de amostra são carregados sobre um cadinho de platina pré-tarado.

**[312] Exemplo 1: Síntese de ácido 4-(R,S)-
(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-
diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-
dioxaborinano-4-carboxílico (I-1)**



[313] Etapa 1: ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético

[314] A uma mistura de NaOH (12 g, 300 mmol) e glicina (18 g, 239 mmol) em água (120 ml), foi adicionada gota a gota ao longo de 45 min uma solução de 2,5-diclorobenzoil

cloreto (10 g, 48 mmol) em THF (15 ml) mantendo a temperatura interna abaixo de cerca de 25°C. Após 1 h, a mistura foi acidificada com 2,0 M de HCl (125 ml) mantendo a temperatura interna abaixo de cerca de 5°C. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo. O produto bruto foi recristalizado da água para gerar ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético como um sólido branco cristalino (6,1 g, 52%). Ponto de fusão (p.f.) 173,3°C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,72 (bs, 1H), 8,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,0 Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, δ): 41,6, 129,3, 129,6, 131,4, 132,2, 138,2, 171,4, 165,9. MS (m/z): [M+H] calculado para C₉H₈Cl₂NO₃, 248,0; encontrado, 248,0; [M+Na] calculado para C₉H₇Cl₂NNaO₃, 270,0; encontrado 270,2.

[315] Ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético também foi preparado por meio do seguinte procedimento: a uma mistura de glicina (21,5 g, 286 mmol) em água (437 ml), foram adicionados 2,0 M de NaOH (130 ml) e a solução resultante foi resfriada até 0°C. Uma solução de 2,5-diclorobenzoil cloreto (50,0 g, 239 mmol) em THF (75 ml) foi adicionada gota a gota em uma taxa tal que a temperatura interna foi mantida em 0 ± 1°C. Durante a adição, o pH foi controlado em 11,0 ± 0,2 usando um controlador de pH titulado com 2,0 M de NaOH. Após o término da adição, a mistura foi agitada a 0 ± 1°C por mais 2 h. A mistura foi então acidificada com 2,0 M de HCl (176 ml) até um pH final de 2,5. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água fria (125 ml) e seco a 45°C em um forno a vácuo para gerar o ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético como um sólido branco (57,6

g, 97,3%).

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

[317] A uma solução de ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético (6,10 g, 24,6 mmol) e TBTU (8,34 g, 26,0 mmol) em DMF (40 ml) com uma temperatura interna abaixo de cerca de 5°C, foi adicionada (1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butan-1-amina•TFA (9,35 g, 24,7 mmol). DIPEA (13 ml, 75 mmol) foi então adicionado gota a gota ao longo de 2 h mantendo a temperatura interna abaixo de cerca de 5°C. Após 40 min, a mistura foi diluída com EtOAc (90 ml), lavada com NaCl 5% (150 ml), duas vezes com NaCl 10% (2 x 40 ml), uma vez com K₂CO₃ 2% (1 x 40 ml), uma vez com H₃PO₄ 1% (1 x 40 ml) e uma vez com NaCl 10% (1 x 40 ml). A camada orgânica resultante foi concentrada até um óleo espesso, diluída com heptano (40 ml) e evaporada para gerar 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida como um sólido branco que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[318] Etapa 3: N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida)

[319] A uma solução de 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida (12,2 g, 24,6 mmol) em metanol/hexano (1:1) (250 ml), foram

adicionados HCl 1 N (30 ml, 30 mmol) e ácido (2-metilpropil)borônico (6,5 g, 64 mmol). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro. As fases foram separadas e a camada de metanol foi lavada duas vezes com heptano adicional (2 x 55 ml). A camada orgânica resultante foi concentrada até cerca de 10 ml e dividida entre 2,0 M de NaOH (30 ml) e DCM (25 ml). A camada de DCM foi lavada uma vez com 2,0 M de NaOH adicionais (5 ml). As camadas aquosas básicas foram então combinadas, lavadas duas vezes com DCM (2 x 25 ml) e acidificadas com 1 M de HCl (60 ml). A mistura resultante foi diluída com DCM (40 ml), as camadas foram separadas, e a camada aquosa resultante foi lavada três vezes com DCM (3 x 10 ml). Os extratos de DCM combinados foram secos sobre MgSO₄ (25 g) e evaporados até um óleo espesso. O produto foi precipitado com heptano (50 ml) e resfriado por filtração para gerar N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino}tris(2,5-diclorobenzamida) como um sólido branco (6,6 g, 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (bs, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,00 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,81 (d, J = 5,9 Hz, 6H). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆, δ): 23,2, 25,8, 40,1, 40,7, 43,0, 129,0, 130,0, 131,0, 137,5, 165,0, 172,5. MS (m/z) em CH₃CN: [M+H] calculado para C₄₂H₅₂B₃Cl₆N₆O₉, 1027,2; encontrado, 1027,3; [M+Na] calculado para C₄₂H₅₁B₃Cl₆N₆NaO₉, 1049,2; encontrado 1049,5.

[320] Etapa 4: ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-(R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1)

[321] **Forma 1:** A uma solução de ácido cítrico (2,75 g, 14,3 mmol) em EtOAc (85 ml) com uma temperatura interna de cerca de 74°C, foi adicionada N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (5,00 g, 4,87 mmol) como um sólido. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C e a mistura foi agitada de um dia para o outro. O precipitado resultante foi coletado por filtração para gerar ácido 2,2'-{2-[(1R)-1-(([(2,5-diclorobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-diil}diacético Forma 1 como um sólido cristalino (6,65 g, 88%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , δ 110°C): 10,08 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,70 (q, J = 14,5 Hz, 4H), 2,70 (bs, 1H), 1,72 (sept, J = 6,5 Hz, 1 H), 1,42 (ddd, J = 5,2 Hz, J = 8,6 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 1,28 (ddd, J = 5,3, J = 9,4 Hz, J = 14,3 Hz, 1H), 0,91 (dd, J = 3,3 Hz, J = 6,6 Hz, 6H). MS (m/z) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉, 539,1; encontrado, 539,1.

[322] Os dados de XRPD para **I-1 Forma 1** são mostrados na FIGURA 1 e na Tabela 1.

Ângulo 2-θ°	Intensidade %
6,441	100
8,304	29,5
10,35	19
11,619	5,1
12,695	13,6
15,077	28,2
16,352	28,7

17,504	16,3
18,231	6
19,086	21,4
20,405	11,7
21,231	7,6
21,916	7,6
25,371	15,2
27,588	6,2

Tabela 1: Dados de XRPD para I-1 Forma 1

[323] Os dados da calorimetria por varredura diferencial (DSC) para **I-1** Forma 1 são mostrados na FIGURA 2. O perfil é caracterizado por uma transição endotérmica com uma temperatura inicial de 191,8°C com uma fusão de 198,8°C. Uma segunda transição endotérmica correspondendo à decomposição possui uma temperatura inicial de 225°C. Essas temperaturas possuem um erro de $\pm 5^\circ\text{C}$.

[324] Os dados da análise termogravimétrica (TGA) para **I-1** Forma 1 são mostrados na FIGURA 2. O perfil representa a perda de peso percentual da amostra em função da temperatura, a mudança da taxa de temperatura sendo de cerca de 10°C/min. A perda de peso representa uma perda de cerca de 0,72% do peso da amostra à medida que a temperatura é alterada de 50°C para 200°C. Essas temperaturas possuem um erro de $\pm 5^\circ\text{C}$.

[325] **Forma 2:** A uma solução de ácido cítrico (10,1 g, 52,6 mmol) em EtOAc (300 ml) com uma temperatura interna de cerca de 74°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino (2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (20,0 g, 19,5 mmol) em EtOAc (60 ml). A solução foi resfriada

lentamente (cerca de 0,33°C/min) até que a temperatura interna fosse de cerca de 60°C, e a mistura foi agitada por 3 h. O caldo resultante foi resfriado lentamente (taxa de cerca de 0,12°C/min) até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e a mistura foi agitada de um dia para o outro. O precipitado resultante foi coletado por filtração para gerar ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 como um sólido cristalino (26,7 g, 98%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ 110°C): 10,08 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,70 (q, J = 14,5 Hz, 4H), 2,70 (bs, 1H), 1,72 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 1,42 (ddd, J = 5,2 Hz, J = 8,6 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 1,28 (ddd, J = 5,3, J = 9,4 Hz, J = 14,3 Hz, 1H), 0,91 (dd, J = 3,3 Hz, J = 6,6 Hz, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆, δ 100°C): 21,65, 23,34, 25,09, 38,39, 38,98, 42,07, 76,25, 128,97, 129,14, 130,94, 131,48, 131,73, 137,05, 165,44, 170,23, 175,74, 177,43. MS (m/z) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉, 539,1; encontrado, 539,1.

[326] Ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 também foi preparado por adição de uma solução de ácido cítrico (21 g, 0,11 mmol) em THF (80 ml) a uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[1*R*]-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (40 g, 0,11 mmol) em THF (80 ml) a 60°C. A solução foi então semeada com cristais da Forma 2 (400 mg). Após agitação por 30 min a 60°C, EtOAc (400 ml) foi adicionado ao longo de um

período de 9 h. Após a adição completa do EtOAc, a temperatura foi reduzida para 20°C ao longo de 5 h. A suspensão resultante foi filtrada para coletar ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 como um sólido cristalino (40 g, 70%).

[327] Ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 também foi preparado da mesma forma geral usando as condições descritas na Tabela 2.

Solvente	Temperatura inicial	Temperatura de semeadura	Rendimento isolado I-1 Forma 2
Acetonitrila	80°C	Sem semeadura	77%
MIBK	80°C	Sem semeadura	80%
2-metiltetrahidrofurano	80°C	60°C	72%

Tabela 2: Condições adicionais para a preparação de I-1 Forma 2

[328] Ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 também foi preparado por dissolução em acetona, seguida por adição de EtOAc como um anti-solvente.

[329] Os dados de XRPD para I-1 Forma 2 são mostrados na FIGURA 3 e na Tabela 3.

Ângulo 2-θ°	Intensidade %
5,817	100
7,614	93,4
11,575	71,1
11,896	67,1
12,571	24,3
14,43	32,2
16,689	65,8
17,362	17,8
18,232	53,9
19,596	77,6
19,959	63,8
20,376	36,2
20,998	32,2
21,5	40,1
21,764	43,4
22,407	77,6
23,12	33,6
23,901	26,3
24,402	20,4
24,882	19,7
25,764	19,1
26,464	39,5
27,347	21,7
27,65	17,1
27,979	16,4
29,41	20,4

Tabela 3: Dados de XRPD I-1 Forma 2

[330] Os dados da calorimetria por varredura

diferencial (DSC) para **I-1** Forma 2 são mostrados na FIGURA 4. O perfil é caracterizado por uma transição endotérmica com uma temperatura inicial de 206,5°C com uma fusão de 219,9°C. Uma segunda transição endotérmica correspondendo à decomposição possui uma temperatura inicial de 225°C. Essas temperaturas possuem um erro de $\pm 5^\circ\text{C}$.

[331] Os dados da análise termogravimétrica (TGA) para **I-1** Forma 2 são mostrados na FIGURA 4. O perfil representa a perda de peso percentual da amostra em função da temperatura, a mudança da taxa de temperatura sendo de cerca de 10°C/min. A perda de peso representa uma perda de cerca de 1,1% do peso da amostra à medida que a temperatura é alterada de 50°C para 200°C. Essas temperaturas possuem um erro de $\pm 5^\circ\text{C}$.

[332] Exemplo 1A: Síntese alternativa de ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2

[333] Um reator de vidro de 50 l equipado com agitador mecânico, funil de derramamento, indicador de temperatura e unidade de controle de aquecimento/resfriamento (sob nitrogênio) foi carregado com EtOAc filtrado por 1,2 micron (18,9 kg) e ácido cítrico anidro (0,561 kg, 2,9 mol). A mistura foi aquecida até 71°C e uma solução resultou. N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1*R*)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (1,109 kg, 3,1 mol) dissolvida em EtOAc (4,0 kg) foi clarificada usando um filtro *in-line* (1,2 micron), e a solução foi adicionada à mistura de reação sob agitação (193 rpm) ao longo de um período de 20 min, mantendo uma

temperatura de 73 °C a 75 °C. A agitação foi reduzida para 96 rpm e a mistura foi resfriada da seguinte forma: (1) A mistura foi mantida a 73 °C - 75 °C por 25 min; (2) A mistura foi resfriada em etapas até 40 °C na taxa de aproximadamente 5 °C/30 min; (3) A mistura foi resfriada de forma não controlada de um dia para o outro até a temperatura ambiente com agitação. O produto foi então isolado por filtração, lavado no filtro com EtOAc filtrado por 1,2 micron (2 x 1,2 kg), e seco sob vácuo a 40 - 41 °C de um dia para o outro (22 horas) para gerar 1,458 kg (92%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,13 (s, 2H), 10,69 (s, 1H), 9,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,27 (bs, 2H), 2,9 - 2,55 (m, 5H), 1,67 (bs, 1H), 1,4 - 1,15 (bs, 2H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[334] Os dados de XRPD para o composto (**I-1**) Forma 2 são mostrados na FIGURA 7 e na Tabela 6.

Ângulo 2-θ°	Intensidade %
5,69	100
7,64	66
9,66	4
11,22	23
11,42	51
11,79	37
12,41	15
14,23	15
15,60	6
16,53	32
17,15	4
18,07	31

19,39	55
19,79	41
20,24	21
20,79	15
21,36	20
21,61	22
22,23	63
22,55	14
22,97	20
23,22	7
23,67	10
23,90	7
24,19	10
24,74	7
24,97	3
25,64	8
26,31	24
26,64	10
27,21	7
27,40	7
27,88	5
28,25	4
29,27	11
29,72	10

Tabela 6

[335] Os dados da calorimetria por varredura diferencial (DSC) para o composto (**I-1**) Forma 2 são mostrados na FIGURA 8. O perfil é caracterizado por duas transições endotérmicas; a primeira com uma fusão em torno

de 231,3°C, e a segunda com uma fusão em torno de 239,9°C. Essas temperaturas possuem um erro de ± 5°C.

[336] Exemplo 2: Síntese de 2,5-dicloro-N-(2-{{(1R)-3-metil-1-(4-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil]amino}-2-oxoetyl) benzamida (I-2)

[337] A uma solução de ácido glicólico (0,041 g, 0,54 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,199 g, 0,19 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-(2-{{(1R)-3-metil-1-(4-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil]amino}-2-oxoetyl)benzamida como um sólido branco (0,215 g, 95%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₂H₃₅BCl₂N₃O₅, 502,2; encontrado, 502,0. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₆H₁₈BCl₂N₂O₅, 399,1; encontrado, 399,0.

[338] Exemplo 3: Síntese de ácido {{(4S)-2-[(1R)-1-{{[(2,5-diclorobenzoil)amino]-acetil}amino}-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il}acético (I-3)

[339] A uma solução de ácido L-málico (0,0958 g, 0,714 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,239 g, 0,233 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido

por evaporação para gerar ácido {(4S)-2-[(1R)-1-{{(2,5-diclorobenzoil)amino]-acetil} amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il}acético como um sólido branco (0,307 g, 96%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₄H₃₇BCl₂N₃O₇, 560,1; encontrado, 560,1. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₈H₂₀BCl₂N₂O₇, 457,1; encontrado, 457,1.

[340] Exemplo 4: Síntese de 2,5-dicloro-N-[2-{{(1R)-1-[(4S)-4-ciclohexil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil} amino)-2-oxoetil]benzamida (I-4)

[341] A uma solução de ácido (S)-hexahidromandélico (0,0881 g, 0,557 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-[2-{{(1R)-1-[(4S)-4-ciclohexil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil} amino)-2-oxoetil]benzamida como um sólido branco (0,251 g, 93%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₈H₄₅BCl₂N₃O₅, 584,3; encontrado, 584,1. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₂H₂₈BCl₂N₂O₅, 481,1; encontrado 481,1.

[342] Exemplo 5: Síntese de 2,5-dicloro-N-(2-{{(1R)-1-(4,4-dimetil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-metilbutil}amino}-2-oxoetil)benzamida (I-5)

[343] A uma solução de ácido 2-hidroxiisobutírico (0,0567 g, 0,545 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma

temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil] imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-(2-[(1R)-1-(4,4-dimetil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-metilbutil]amino)-2-oxoetil)benzamida como um sólido branco (0,225 g, 96%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅, 530,2; encontrado, 530,0. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅, 427,1; encontrado, 427,0.

[344] Exemplo 6: Síntese de 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-3-metil-1-[5R]-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]benzamida (I-6)

[345] A uma solução de ácido (R)-mandélico (0,168 g, 1,10 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil] imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,382 g, 0,37 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o precipitado resultante foi coletado por filtração para gerar 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-3-metil-1-[5R]-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]benzamida como um sólido branco (0,343 g, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 10,88 (s, 1H), 9,22 (m, 1H), 7,68 - 7,27 (m, 8H), 5,15 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,8 - 2,76 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,50 - 1,28

(m, 2H), 0,89 (m, 6H). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₈H₃₉BCl₂N₃O₅, 578,2; encontrado, 578,1. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₂H₂₂BCl₂N₂O₅, 475,1; encontrado 475,1.

[346] Exemplo 7: Síntese de 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida (I-7)

[347] A uma solução de ácido L-lático (0,675 g, 7,34 mmol) em EtOAc (3,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 70°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)])tris(2,5-diclorobenzamida) (2,50 g, 2,43 mmol) em EtOAc (7,5 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 60°C. Após 30 min, heptano (11,5 ml) foi adicionado até que a solução se tornasse turva. A suspensão foi aquecida até que a temperatura interna estivesse em 70°C ou em torno de 70°C, quando então uma solução homogênea resultava. A solução foi resfriada em uma taxa de 0,17°C/min até que a temperatura interna fosse de cerca de 30°C, e depois foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 0°C. O precipitado resultante foi coletado por filtração para gerar 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida como um sólido branco cristalino (2,32 g, 81%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₃H₃₇BCl₂N₃O₅, 515,9; encontrado, 516,0. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₇H₂₀BCl₂N₂O₅, 413,1; encontrado 413,0.

[348] Os dados de XRPD para I-7 são mostrados na FIGURA

5 e na Tabela 4.

Ângulo 2-θ°	Intensidade %
7,404	46
8,783	63,5
9,402	16,1
11,9	20,6
12,195	100
13,71	7,3
14,594	26,5
15,302	8,3
15,772	31
17,299	26,8
17,859	25,8
18,549	22,7
19,943	55,5
20,214	33,9
20,606	50
21,48	15,6
21,887	23
22,75	30,1
23,028	53,1
23,334	28,9
24,243	18,2
25,2	13,3
25,566	37,7
27,221	10
29,103	9,2
29,383	12,6

Tabela 4: Dados de XRPD I-7

[349] Exemplo 8: Síntese de 2,5-dicloro-N-[2-{{(1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-il]butil}amino}-2-oxoetil]benzamida (I-8)

[350] A uma solução de ácido (S)-3-hidroxibutírico (0,0598 g, 0,566 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-[2-{{(1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-il]butil}amino}-2-oxoetil]benzamida como um sólido branco (0,225 g, 95%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 10,45 (s, 1H), 9,11 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,21 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (dd, J_1 = 19,2 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 2,24 - 2,21 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 1,07 - 1,04 (m, 3H), 0,84 (m, 6H). MS (m/z) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅, 530,2; encontrado, 530,0. MS (m/z) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅, 427,1; encontrado, 427,1.

[351] Exemplo 9: Síntese de 2,5-dicloro-N-(2-{{(1R)-1-(4,4-dimetil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metilbutil}amino}-2-oxoetil)benzamida (I-9)

[352] A uma solução de ácido β -hidroxiisovalérico (0,0841 g, 0,712 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-

metilbutano-1,1-diil]imino (2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,260 g, 0,253 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-[2-[(1R)-1-(4,4-dimetil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metilbutil]amino]-2-oxoetil] benzamida como um sólido branco (0,296 g, 95%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₅H₄₁BCl₂N₃O₅, 544,3; encontrado, 544,0. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅, 441,1; encontrado, 441,0.

[353] Exemplo 10: Síntese de 2,5-dicloro-N-[2-[(1R)-1-[(4S)-4-terc-butil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil]amino]-2-oxoetil]-2,5-diclorobenzamida (I-10)

[354] A uma solução de ácido (S)-2-hidróxi-3,3-dimetilbutírico (0,0712 g, 0,553 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0, 195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-[2-[(1R)-1-[(4S)-4-terc-butil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil]amino]-2-oxoetil]-2,5-diclorobenzamida como um sólido branco (0,245 g, 97%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₆H₄₃BCl₂N₃O₅, 558,3; encontrado, 558,0. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅, 455,1; encontrado, 455,0.

[355] Exemplo 11: Síntese de 2,5-dicloro-N-[2-[(1R)-1-

[(4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil} amino)-2-oxoetil]benzamida (I-11)

[356] A uma solução de ácido (S)-2-hidróxi-3-metilbutírico (0,0659 g, 0,558 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]benzamida como um sólido branco (0,246 g, 99%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₁₉H₂₅BCl₂N₂NaO₅, 465,1; encontrado, 465,1. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅, 441,1; encontrado, 441,0.

[357] Exemplo 12: Síntese de 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isobutil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]benzamida (I-12)

[358] A uma solução de ácido 2-hidroxiisocapróico (0,0752 g, 0,569 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isobutil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-

3-metilbutil}amino)-2-oxoetil] benzamida como um sólido branco (0,253 g, 95%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₀H₂₇BCl₂N₂NaO₅, 479,1; encontrado, 479,1. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅, 455,1; encontrado 455,1.

[359] Exemplo 13: Síntese de 2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-3-metil-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida (I-13)

[360] A uma solução de ácido salicílico (0,0758 g, 0,549 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino (2-oxoetano-2,1-diil)}}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o precipitado resultante foi coletado por filtração para gerar 2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-3-metil-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida como um sólido branco (0,198 g, 78%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₁H₂₁BCl₂N₂NaO₅, 485,1; encontrado, 485,1. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₁H₂₀BCl₂N₂O₅, 461,1; encontrado, 461,0.

[361] Os dados de XRPD para **I-13** são mostrados na FIGURA 6 e na Tabela 5.

Ângulo 2-θ°	Intensidade %
6,784	88,1
8,372	100
11,855	66,6
13,18	85,2
14,118	7,7

14,546	19,3
15,614	9,6
16,123	19,3
16,417	14,1
16,738	7,7
17,29	43,7
19,05	17,4
19,28	28,9
19,726	52,1
20,401	60,8
20,591	37,6
21,233	43,7
21,658	16,7
22,029	18,6
22,718	30,9
23,557	41,5
24,236	22,2
24,717	62,1
25,309	26
25,648	13,5
26,186	69,1
26,653	17,4
26,995	36,3
27,956	25,4
28,898	8,4
29,47	8,7

Tabela 5: Dados de XRPD I-13

[362] Exemplo 14: Síntese de 2,5-dicloro-N-(2-{{(1R)-3-metil-1-(5-oxo-4,4-difenil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il]butil]amino}-2-oxoetil)benzamida (I-14)

[363] A uma solução de ácido benzílico (0,126 g, 0,552 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada uma solução de N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em EtOAc (1,0 ml). A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar 2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-3-metil-1-(5-oxo-4,4-difenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida como um sólido branco (0,291 g, 95%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₈H₂₇BCl₂N₂NaO₅, 575,1; encontrado, 575,2. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₈H₂₆BCl₂N₂O₅, 551,1; encontrado, 551,1.

[364] Exemplo 15: Síntese de ácido 2,2'-{2-[(1R)-3-metil-1-((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil}amino]butil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-diil}diacético (I-15)

[365] A uma solução de ácido cítrico (0,257 g, 1,34 mmol) em EtOAc (7,4 ml) com uma temperatura interna de cerca de 74°C, foi adicionada N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil]}tripirazina-2-carboxamida (0,500 g, 0,455 mmol) como um sólido. A solução resultante foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C e foi evaporada para gerar ácido 2,2'-{2-[(1R)-3-metil-1-((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil}amino]butil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-diil}diacético como um sólido branco

(0,730 g, 99%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₃₁H₄₅BN₅O₉, 642,3; encontrado, 642,2. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₅H₂₈BN₄O₉, 539,2; encontrado, 539,2.

[366] Exemplo 16: Síntese de N-[(1S)-1-benzil-2-((1R)-3-metil-1-[(5R)-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetyl]pirazina-2-carboxamida (I-16)

[367] A uma solução de ácido (R)-mandélico (0,0738 g, 0,485 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino}[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil])tripirazina-2-carboxamida (0,178 g, 0,162 mmol) como um sólido. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o precipitado resultante foi coletado por filtração para gerar N-[(1 S)-1-benzil-2-((1R)-3-metil-1-[(5R)-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetyl]pirazina-2-carboxamida como um sólido branco (0,195 g, 80%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₇H₂₉BN₄NaO₅, 523,2; encontrado, 523,2. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₇H₂₈BN₄O₅, 499,2; encontrado, 499,2.

[368] Exemplo 17: Síntese de N-[(1S)-1-benzil-2-((1R)-3-metil-1-[(5R)-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetyl]pirazina-2-carboxamida (I-17)

[369] A uma solução de ácido (S)-3-hidroxibutírico (0,0509 g, 0,489 mmol) em EtOAc (2,0 ml) com uma temperatura interna de cerca de 60°C, foi adicionada N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino}[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil])tripirazina-2-carboxamida (0,179 g, 0,163 mmol) como

um sólido. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C, e o solvente foi removido por evaporação para gerar N-[(1S)-1-benzil-2-((1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-il]butil)amino)-2-oxoetil]pirazina-2-carboxamida como um sólido branco (0,213 g, 96%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₃H₂₉BN₄NaO₅, 475,2; encontrado, 475,2. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₅, 451,2; encontrado, 451,1.

[370] Exemplo 18: Preparação de formulações de ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) para administração parenteral ou oral

[371] Formulação A: Um vaso foi carregado com 90 ml de água e monoidrato de ácido cítrico (0,08 g) e diidrato de citrato de sódio (1,5 g) foram adicionados e agitados até dissolvidos. A essa solução, ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2 (0,142 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada até que fosse obtida uma solução. A essa solução, foi adicionado cloreto de sódio (0,45 g), e o pH foi ajustado até o pH 5,45 usando HCl 2 N. O volume final da solução resultante foi ajustado até 100 ml com água e filtrado através de uma membrana de PES de 0,2 µm para gerar a Formulação A que foi armazenada a -20°C.

[372] A Formulação B foi preparada da mesma forma que a Formulação A, exceto que o pH foi ajustado até o pH 6,2 usando NaOH 2 N.

[373] Formulação C: Um vaso foi carregado com 90 ml de água, e monoidrato de ácido cítrico (0,08 g), diidrato de citrato de sódio (1,5 g) e propileno glicol (1,0 g) foram adicionados e agitados até dissolvidos. A essa solução, ácido $4-(R,S)-(\text{carboximetil})-2-((R)-1-(2-(2,5-\text{diclorobenzamido})\text{acetamido})-3-\text{metilbutil})-6\text{-oxo-}1,3,2\text{-dioxaborinano-4-carboxílico}$ (**I-1**) Forma 2 (0,142 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada até que fosse obtida uma solução. O pH foi ajustado até 6,2 usando NaOH 2 N, e o volume final da solução resultante foi ajustado até 100 ml com água e filtrado através de uma membrana de PES de 0,2 μm para gerar a Formulação C que foi armazenada a -20°C.

[374] Exemplo 19: Preparação *in situ* de formulações de ácido $4-(R,S)-(\text{carboximetil})-2-((R)-1-(2-(2,5-\text{diclorobenzamido})\text{acetamido})-3-\text{metilbutil})-6\text{-oxo-}1,3,2\text{-dioxaborinano-4-carboxílico}$ (I-1**) para administração parenteral ou oral**

[375] Veículo da formulação de estoque: Um vaso foi carregado com aproximadamente 160 ml de água e monoidrato de ácido cítrico (0,714 g) e diidrato de citrato de sódio (2,24 g) foram adicionados e agitados até dissolvidos. A essa solução, propileno glicol (2,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada até que fosse obtida uma solução homogênea. O pH final foi pH 5,14. O peso final da solução resultante foi ajustado até 200 g (presumindo uma densidade de 1 g/ml) com água e filtrado através de uma unidade de filtro de membrana de PES de 0,2 μm e ela foi armazenada em uma temperatura entre cerca de 2°C e cerca de 8°C.

[376] Estoque de formulação (1 mg/ml): A um vaso, 0,105 grama (aproximadamente 95,4% de pureza) de $N,N',N''-$

{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino (2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) foi adicionado. A essa, foram adicionados aproximadamente 90 g do veículo da formulação de estoque, e a mistura resultante foi agitada por 48 horas protegida da luz. O pH final foi pH 5,12. O peso final da solução resultante foi ajustado até 100 g (presumindo uma densidade de 1 g/ml) com veículo da formulação de estoque e ela foi filtrada através de uma unidade de filtro de membrana de PES de 0,2 µm, e foi armazenada protegida da luz em uma temperatura entre cerca de 2°C e cerca de 8°C.

[377] Formulação D: O estoque de formulação foi diluído até concentrações de 0,05 mg/ml e 0,1 mg/ml com veículo da formulação de estoque antes do uso.

[378] Formulação E: O estoque de formulação foi diluído até concentrações de 0,05 mg/ml e 0,1 mg/ml com uma solução a 0,9% de cloreto de sódio antes do uso.

[379] Exemplo 20: Ensaio de proteassoma 20S

[380] A 1 µl de composto de teste dissolvido em DMSO em uma placa de microtitulação preta de 384 poços, são adicionados 25 µl de tampão de ensaio a 37°C contendo ativador humano PA28 (Boston Biochem, final de 12 nM) com Ac-WLA-AMC (substrato β5-seletivo) (final de 15 µM), seguido por 25 µl de tampão de ensaio a 37°C contendo proteassoma humano 20S (Boston Biochem, final de 0,25 nM). O tampão de ensaio é composto por 20 mM de HEPES, 0,5 mM de EDTA e BSA 0,01%, pH 7,4. A reação é acompanhada em uma leitora de placas BMG Galaxy (37°C, excitação 380 nm, emissão 460 nm, ganho 20). O percentual de inibição é calculado em relação aos controles de 0% de inibição (DMSO)

e 100% de inibição (10 µM de bortezomib).

[381] Exemplo 21: Ensaio antiproliferação

[382] Células HCT-116 (1.000) ou outras células tumorais em 100 µl de meio de cultura de células apropriado (McCoy's 5A para HCT-116, Invitrogen) suplementado com soro bovino fetal 10% (Invitrogen) são semeadas em poços de uma placa de cultura de células de 96 poços e incubadas de um dia para o outro a 37°C. Os compostos de teste são adicionados aos poços e as placas são incubadas por 96 horas a 37°C. Reagente de MTT ou WST (10 µl, Roche) é adicionado a cada placa e incubado por 4 horas a 37°C, como descrito pelo fabricante. Para MTT, o corante metabolizado é solubilizado de um dia para o outro de acordo com as instruções do fabricante (Roche). A densidade óptica para cada poço é lida a 595 nm (primária) e 690 nm (referência) para o MTT, e 450 nm para o WST usando um espectrofotômetro (Molecular Devices). Para o MTT, os valores de referência da densidade óptica são subtraídos dos valores do comprimento de onda primário. O percentual de inibição é calculado usando os valores de um controle DMSO ajustado em 100%.

[383] Exemplo 22: Modelo de eficácia tumoral *in vivo*

[384] Células HCT-116 recém-dissociadas ($2-5 \times 10^6$) ou outras células tumorais em 100 µl de meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) são injetadas assepticamente no espaço subcutâneo no flanco dorsal direito de fêmeas de camundongos CD-1 atípicos (*nude*) (5-8 semanas de idade, Charles River) usando uma agulha de 1 ml de calibre 26 3/8 (Becton Dickinson # de referência 309625). Alternativamente, alguns modelos de xenoenxerto exigem a passagem serial de

fragmentos do tumor. Nesses casos, pequenos fragmentos de tecido tumoral (aproximadamente 1 mm³) são implantados subcutaneamente no flanco dorsal direito de camundongos C.B-17/SCID anestesiados (mistura de isofluorano 3-5%/oxigênio) (5-8 semanas de idade, Charles River) através de um trocar de calibre 13 (Popper & Sons 7927). Começando no 7º dia após inoculação, os tumores são medidos duas vezes por semana usando um compasso Vernier. Os volumes tumoriais são calculados usando procedimentos padronizados ($0,5 \times (\text{comprimento} \times \text{largura}^2)$). Quando os tumores alcançam um volume de aproximadamente 200 mm³, os camundongos são randomizados em grupos de tratamento e começam a receber tratamento com fármaco. A dosagem e as posologias são determinadas para cada experimento com base em resultados prévios obtidos de estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e de dose máxima tolerada. O grupo de controle receberá veículo sem nenhum fármaco. Tipicamente, o composto de teste (100-200 µl) é administrado por via intravenosa (agulha de calibre 27), oral (agulha de engorda oral de calibre 20) ou subcutânea (agulha de calibre 27) em várias doses e posologias. O tamanho do tumor e o peso corporal são medidos duas vezes uma semana e o estudo é terminado quando os tumores de controle alcançam aproximadamente 2.000 mm³.

[385] Exemplo 23: Síntese de N-((S)-1-((R)-3-metil-1-(4-oxo-4H-benzo[d][1,3,2]dioxaborinin-2-il)butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirazina-2-carboxamida (I-19)

[386] Uma mistura de N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil]})tripirazina-2-carboxamida (0,250 g,

0,228 mmol) e ácido salicílico (269,6 mg, 0,68 mmol) foi misturada em EtOAc (10 ml). A mistura foi aquecida para formar uma solução. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C. Heptano (16 ml) foi adicionado. Um sólido branco foi precipitado e o caldo resultante foi agitado em temperatura ambiente por 3 h. O caldo foi filtrado para coletar N-((S)-1-((R)-3-metil-1-(4-oxo-4H-benzo[d][1,3,2]dioxaborolinin-2-il)butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirazina-2-carboxamida sólida (0,249 g, 75%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₆H₂₈BN₄O₅, 487,2153; encontrado, 487,3.

[387] Exemplo 24: Síntese de ácido 2-((S)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético (I-20)

[388] Uma mistura de N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino}[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil])tripirazina-2-carboxamida (0,500 g, 0,455 mmol) e ácido L-málico (213,6 mg, 0,55 mmol) foi misturada em THF (5 ml). A mistura foi aquecida para formar uma solução. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C. Um sólido branco foi precipitado e o caldo resultante foi agitado em temperatura ambiente por 1 h. O caldo foi filtrado para coletar ácido 2-((S)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético sólido (0,625 g, 95%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₇, 483,2051; encontrado, 483,2.

[389] Exemplo 25: Síntese de ácido 2-((R)-2-((R)-3-

metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético (I-21)

[390] Uma mistura de N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil]})tripirazina-2-carboxamida (0,305 g, 0,278 mmol) e ácido D-málico (130,3 mg, 0,33 mmol) foi misturada em acetona (3 ml). A mistura foi aquecida para formar uma solução. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C. Um sólido branco foi precipitado e o caldo resultante foi agitado em temperatura ambiente por 3 h. O caldo foi filtrado para coletar ácido 2-((R)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético sólido (0,410 g, 100%). [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₇, 483,2051; encontrado, 483,2.

[391] Exemplo 26: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-2-((R)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido) butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético (I-22)

[392] Uma mistura de N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil]})tripirazina-2-carboxamida (0,270 g, 0,246 mmol) e ácido L-tartárico (149,5 mg, 0,33 mmol) foi misturada em acetona (3 ml). A mistura foi aquecida para formar uma solução. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C. Heptano (2,5 ml) foi adicionado. Um sólido branco foi precipitado e o caldo resultante foi agitado em temperatura

ambiente por 1,5 h. O caldo foi filtrado para coletar ácido (R)-2-hidróxi-2-((R)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético sólido (0,388 g), que também continha uma espécie dimérica. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₈, 499,2000; encontrado, 499,2.

[393] Exemplo 27: Síntese de ácido (S)-2-hidróxi-2-((S)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético (I-23)

[394] Uma mistura de N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triiltris{[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino}[(2S)-1-oxo-3-fenilpropano-1,2-diil])tripirazina-2-carboxamida (0,180 g, 0,164 mmol) e ácido D-tartárico (147,5 mg, 0,33 mmol) foi misturada em acetona (4 ml). A mistura foi aquecida para formar uma solução. A solução foi resfriada de forma não controlada até que a temperatura interna fosse de cerca de 25°C. Heptano (8 ml) foi adicionado. A mistura foi evaporada para gerar ácido (S)-2-hidróxi-2-((S)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético (0,447 g), que também continha uma espécie dimérica. MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₈, 499,2000; encontrado, 499,2.

[395] Exemplo 28: Composição farmacêutica 1

[396] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 7 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulose microcristalina (baixa	Enchimento	89,71

umidade)		
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		90,00
Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 7: Composição da cápsula**[397] Exemplo 29: Composição farmacêutica 2**

[398] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 8 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulose microcristalina silicificada	Enchimento	109,71
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		110,00
Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 8: Composição da cápsula**[399] Exemplo 30: Composição farmacêutica 3**

[400] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 9 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulose microcristalina (baixa umidade)	Enchimento	88,81
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,90
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		90,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 9: Composição da cápsula

[401] **Exemplo 31: Composição farmacêutica 4**

[402] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 10 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulose microcristalina	Enchimento	78,91
Estearato de magnésio	Lubrificant e	0,80
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		80,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 10: Composição da cápsula

[403] **Exemplo 32: Composição farmacêutica 5**

[404] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 11 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulose microcristalina (baixa umidade)	Enchimento	84,71
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		85,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 11: Composição da cápsula

[405] **Exemplo 33: Composição farmacêutica 6**

[406] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 12 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula

Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,72
Celulose microcristalina (baixa umidade)	Enchimento	119,28
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		120,00
Cápsula de gelatina verde escura de tamanho 3		

Tabela 12: Composição da cápsula

[407] **Exemplo 34: Composição farmacêutica 7**

[408] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 13 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		2,89
Celulose microcristalina (baixa umidade)	Enchimento	147,11
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		150,00
Cápsula de gelatina laranja sueca de tamanho 2		

Tabela 13: Composição da cápsula

[409] **Exemplo 35: Composição farmacêutica 8**

[410] A composição é mostrada na Tabela 14 abaixo.

Item número	Componente	g/batelada	mg/cápsula
1	Composto de fórmula (I-1) Forma 2	7,06	0,30
2	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	100	4,25

3	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	192,9	8,20
4	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	300	12,75
5	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	500	21,25
6	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	900	38,25
	Peso total	2.000,0	85,00
	Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 14: Composição da batelada

[411] A batelada foi preparada de acordo com o seguinte processo:

1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 2) foi peneirada através de uma tela com trama de 40 microns.

2) O material peneirado da etapa (1) foi adicionado ao misturador PK e foi misturado por 2 minutos.

3) O Composto de fórmula (**I-1**) Forma 2 que foi peneirado através de uma tela com trama de 60 microns foi retirado na pesagem (Item # 1).

4) O composto de fórmula (**I-1**) Forma 2 da etapa (3) e a celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 3) foram combinados em uma bolsa de polietileno, e a bolsa de polietileno foi agitada; a

seguir, o conteúdo da bolsa de polietileno foi passado através da mesma tela de 40 microns usada na etapa (1).

5) O material da etapa (4) foi adicionado ao misturador PK e misturado por 15 minutos.

6) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 4) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada na etapa (4) e agitada na bolsa de polietileno.

7) O material da etapa (6) foi adicionado ao misturador PK, que ainda continha o material da etapa (5) e foi misturado por 10 minutos.

8) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 5) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada nas etapas (4) e (6), e agitada na bolsa de polietileno.

9) O material da etapa (8) foi adicionado ao misturador PK, que ainda continha o material das etapas (5) e (7), e foi misturado por 10 minutos.

10) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 6) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada nas etapas (4), (6) e (8), e agitada na bolsa de polietileno.

11) O material da etapa (10) foi adicionado ao misturador PK, que ainda continha o material de etapas (5), (7) e (9), e foi misturado por 10 minutos.

12) O material do misturador foi encapsulado em cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4 usando o

sistema "In-Cap".

13) As cápsulas foram desempoeiradas e separadas por peso.

[412] Exemplo 36: Composição farmacêutica 9

[413] A composição das cápsulas é mostrada na Tabela 15 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Amido pré-gelatinizado (Amido 1500)	Enchimento	122,825
Talco	Auxílio de fluxo	1,25
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,625
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		125,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 15: Composição da cápsula

[414] Exemplo 37: Composição farmacêutica 10

[415] A composição das cápsulas é mostrada na Tabela 16 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Amido pré-gelatinizado (Amido 1500)	Enchimento	124,7
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		125,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 16: Composição da cápsula**[416] Exemplo 38: Composição farmacêutica 11**

[417] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 17 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulose microcristalina (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	Enchimento	124,7
Talco	Auxílio de fluxo	1,25
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		125,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 17: Composição da cápsula**[418] Exemplo 39: Composição farmacêutica 12**

[419] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 18 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulose microcristalina (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	Enchimento	89,25
Estearylato de magnésio	Lubrificante	0,45
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		90,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 18: Composição da cápsula

[420] **Exemplo 40: Composição farmacêutica 13**

[421] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 19 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulose microcristalina (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	Enchimento	88,35
Talco	Auxílio de fluxo	0,9
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,45
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		90,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 19: Composição da cápsula

[422] **Exemplo 41: Composição farmacêutica 14**

[423] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 20 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulose microcristalina (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	Enchimento	51,15
Talco	Auxílio de fluxo	0,98
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,49
Amido pré-gelatinizado (Starcap)		45,08

Peso do conteúdo total da cápsula, mg		98,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 20: Composição da cápsula

[424] **Exemplo 42: Composição farmacêutica 15**

[425] A composição da cápsula é mostrada na Tabela 21 abaixo.

Componente	Função	mg/cápsula
Composto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulose microcristalina (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	Enchimento	61,65
Talco	Auxílio de fluxo	1,18
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,59
Amidoglicolato de sódio (Explatab)		54,28
Peso do conteúdo total da cápsula, mg		118,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 21: Composição da cápsula

[426] **Exemplo 43: Composição farmacêutica 16**

[427] A composição da batelada é mostrada na Tabela 22 abaixo.

Item número	Componente	g/batelada	mg/cápsula
1	Composto de fórmula (I-1) Forma 2	0,33	0,30

2	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	5,00	4,50
3	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	8,17	7,35
4	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	14,00	12,60
5	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	25,00	22,50
6	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	44,00	39,60
7	Talco	1,00	0,90
8	Citrato de sódio	2,00	1,80
9	Estearato de magnésio	0,50	0,45
	Peso total	100,00	90,00
	Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 22: Composição da batelada

[428] A batelada foi preparada de acordo com o seguinte processo:

1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 2) foi peneirada através de uma tela com trama de 40 microns.

2) O material peneirado da etapa (1) foi adicionado ao misturador PK e foi misturado por 2 minutos.

3) Composto de fórmula (**I-1**) Forma 2 que foi peneirado

através de uma tela com trama de 60 microns foi retirado na pesagem (Item # 1).

4) O composto de fórmula (**I-1**) Forma 2 da etapa (3) e a celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 3) foram combinados em uma bolsa de polietileno, e a bolsa de polietileno foi agitada; a seguir, o conteúdo da bolsa de polietileno foi passado através da mesma tela de 40 microns usada na etapa (1).

5) O material da etapa (4) foi adicionado ao misturador PK e misturado por 15 minutos.

6) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 4) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada na etapa (4) e agitada na bolsa de polietileno.

7) Talco (Item #7) e citrato de sódio (Item #8) foram peneirados através da mesma tela com trama de 40 microns.

8) Os materiais das etapas (6) e (7) foram adicionados ao misturador PK, que ainda continha o material da etapa (5) e foi misturado por 10 minutos.

9) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 5) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada nas etapas (4) e (6) e agitada na bolsa de polietileno.

10) O material da etapa (9) foi adicionado ao misturador PK, que ainda continha o material das etapas (5) e (8), e foi misturado por 10 minutos.

11) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 6) foi peneirada através da mesma

tela de trama de 40 microns, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada nas etapas (4), (6) e (9), e agitada na bolsa de polietileno.

12) O material da etapa (11) foi adicionado ao misturador PK, que ainda continha o material das etapas (5), (8) e (10), e foi misturado por 10 minutos.

13) Estearato de magnésio (Item #9) foi peneirado através da mesma tela de trama de 40 microns.

14) O material da etapa (13) foi adicionado ao misturador PK, que ainda continha o material das etapas (5), (8), (10) e (12), e foi misturado por 5 minutos.

15) O material do misturador foi encapsulado em cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4 usando o sistema "Profill".

16) As cápsulas foram desempoeiradas e separadas por peso.

[429] Exemplo 44: Composição farmacêutica 17

[430] A composição da batelada é mostrada na Tabela 23 abaixo.

Item número	Componente	g/batelada	mg/cápsula
1	Composto de fórmula (I-1) Forma 2	7,06	0,30
2	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	4,94	0,21
3	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	25,00	1,06
4	Celulose microcristalina, NF	53,00	2,25

	(Emcocel® XLM90; baixa umidade)		
5	Talco	10,00	0,43
6	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	90	3,83
7	Talco	30	1,28
8	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	170	7,23
9	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	300	12,75
10	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	500	21,25
11	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	800	34
12	Estearato de magnésio	10	0,43
	Peso total	2.000	85
	Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 23: Composição da batelada

[431] A batelada foi preparada de acordo com o seguinte processo:

- 1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 2) foi peneirada através de uma tela com trama de 40 microns.
- 2) O material peneirado da etapa (1) foi adicionado ao

pequeno misturador PK e foi misturado por 2 minutos.

3) Composto de fórmula (**I-1**) Forma 2 que foi peneirado através de uma tela com trama de 60 microns foi retirado na pesagem (Item # 1).

4) O composto de fórmula (**I-1**) Forma 2 da etapa (3) e a celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 3) foram combinados, e depois passados através da mesma tela de 40 microns usada na etapa (1).

5) O material da etapa (4) foi adicionado ao pequeno misturador PK e foi misturado por 30 minutos.

6) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 4) e talco (Item # 5) foram peneirados através da mesma tela com trama de 40 microns.

7) O material da etapa (6) foi adicionado ao pequeno misturador PK, que ainda continha o material da etapa (5) e foi misturado por 15 minutos.

8) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 6) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns, transferida para um segundo misturador PK maior, e foi misturada por 2 minutos.

9) O conteúdo do pequeno misturador PK das etapas (5) e (7) foi esvaziado em uma bolsa de polietileno, e depois transferido para o misturador PK maior da etapa (8).

10) Talco (Item #7) e celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item #8) foram peneirados através da mesma tela com trama de 40 microns.

11) Metade do material da etapa (10) foi adicionada ao pequeno misturador PK das etapas (5) e (7), misturada por 3 minutos, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada na etapa (9), e agitada na bolsa de polietileno.

12) O material da etapa (11) foi adicionado ao misturador PK maior, que ainda continha o material das etapas (8) e (9).

13) A segunda metade do material da etapa (10) foi adicionada ao pequeno misturador PK das etapas (5), (7) e (11), misturada por 3 minutos, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada nas etapas (9) e (11), e agitada na bolsa de polietileno.

14) O material da etapa (13) foi adicionado ao misturador PK maior, que ainda continha o material das etapas (8), (9) e (12), e foi misturado por 10 minutos.

15) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item #9) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns, transferida para a mesma bolsa de polietileno usada nas etapas (9), (11) e (13), e agitada na bolsa de polietileno.

16) O material da etapa (15) foi adicionado ao mesmo misturador PK maior, que ainda continha material das etapas (8), (9), (12) e (14), e foi misturado por 10 minutos.

17) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 10) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns.

18) O material da etapa (17) foi adicionado ao mesmo misturador PK maior, que ainda continha material das etapas (8), (9), (12), (14) e (16), e foi misturado por 10 minutos.

19) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 11) foi peneirada através da mesma tela de trama de 40 microns.

20) O material da etapa (19) foi adicionado ao mesmo

misturador PK maior, que ainda continha material das etapas (8), (9), (12), (14), (16) e (18), e foi misturado por 10 minutos.

21) Estearato de magnésio (Item # 12) foi peneirado através da mesma tela de trama de 40 microns.

22) O material da etapa (21) foi adicionado ao mesmo misturador PK maior, que ainda continha material das etapas (8), (9), (12), (14), (16), (18) e (20), e foi misturado por 5 minutos.

23) O material do misturador foi encapsulado em cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4 usando o sistema "Incap".

24) As cápsulas foram desempoeiradas e separadas por peso.

[432] Exemplo 45: Composição farmacêutica 18

[433] A composição da batelada é mostrada na Tabela 24 abaixo.

Item número	Componente	g/batelada	mg/cápsula
1	Composto de fórmula (I-1) Forma 2	3,53	0,30
2	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	496,5	4,50
3	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade)	500	7,35
	Peso total	1.000	85
	Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Tabela 24: Composição da batelada

[434] A batelada é preparada de acordo com o seguinte processo:

1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 2) é peneirada através de uma tela com trama de 40 microns e adicionada a um misturador de alto cisalhamento.

2) Composto de fórmula (**I-1**) Forma 2 é peneirado através de a tela com trama de 60 microns e retirado por pesagem (Item # 1) e adicionado ao mesmo misturador de alto cisalhamento da etapa (1).

3) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixa umidade) (Item # 3) é peneirada através de da mesma tela com trama de 40 microns, e adicionada ao mesmo misturador de alto cisalhamento das etapas (1) e 2).

4) O misturador de alto cisalhamento das etapas (1), (2) e (3) é acionado por 4 minutos.

5) O material do misturador de alto cisalhamento é encapsulado em cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4 usando o sistema "Incap".

6) As cápsulas são desempoeiradas e separadas por peso.

[435] Exemplo 46: Pó liofilizado 1

[436] Em um recipiente limpo, uma solução de álcool terc-butílico 40%/água para injeção 60% foi preparada por aquecimento da quantidade necessária de álcool terc-butílico até 35°C e adição de água para injeção. A solução foi resfriada até 15-30°C. Uma porção da quantidade necessária (60% da batelada total) da solução de álcool terc-butílico/água foi adicionada a um recipiente de pré-

composição. Aproximadamente 40% da solução foram reservados para uso no enxágue. Ácido cítrico (30% da quantidade da batelada) foi adicionado ao recipiente de pré-composição com agitação. O recipiente foi enxaguado com a solução reservada de álcool terc-butílico/água, e os enxágues foram adicionados ao recipiente de pré-composição. A mistura foi agitada até que o ácido cítrico estivesse completamente dissolvido. Citrato de sódio (30% da quantidade da batelada) foi adicionado ao recipiente de pré-composição com agitação. O recipiente foi enxaguado com a solução reservada de álcool terc-butílico/água, e os enxágues foram adicionados ao recipiente de pré-composição. A mistura foi agitada até que o citrato de sódio estivesse completamente dissolvido. Ácido N-(2-pirazina)carbonil-L-fenil-L-leucina borônico (**VIII-15**) foi adicionado ao recipiente de pré-composição com agitação. O recipiente foi enxaguado com a solução reservada de álcool terc-butílico/água, e os enxágues foram adicionados ao recipiente de pré-composição. A mistura foi agitada até que o ácido borônico estivesse completamente dissolvido. A mistura de ácido cítrico, citrato de sódio e ácido borônico do recipiente de pré-composição foi transferida para o vaso de composição principal. O recipiente de pré-composição foi enxaguado com água para injeção e os enxágues foram adicionados ao vaso de composição principal. Ácido cítrico (70% da quantidade da batelada) foi adicionado ao vaso principal com agitação. O recipiente foi enxaguado com a água, e os enxágues foram adicionados ao vaso principal. A mistura foi agitada até que o ácido cítrico estivesse completamente dissolvido. Citrato de sódio (70% da quantidade da batelada) foi

adicionado ao vaso principal com agitação. O recipiente foi enxaguado com água, e os enxágues foram adicionados ao recipiente de pré-composição. A mistura foi agitada até que o citrato de sódio estivesse completamente dissolvido. Glicina foi adicionada ao vaso principal e a glicina residual foi enxaguada com água, e os enxágues foram adicionados ao vaso principal. A mistura foi agitada até que a glicina estivesse completamente dissolvida. Água suficiente foi adicionada para reduzir o teor total de álcool até 4,7% de v/v. A mistura foi filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Aliquotas da solução filtrada foram colocadas em frascos. Os frascos foram lacrados com tampas de liofilização e foram colocados em prateleiras da câmara do liofilizador mantidas a 20°C. As prateleiras da câmara de liofilização foram resfriadas até -45°C usando a taxa variação apropriada e mantidas naquela temperatura por 200 minutos. A prateleira foi aquecida até -20°C usando uma taxa de variação apropriada e mantida naquela temperatura por 480 minutos. A prateleira foi resfriada novamente até -45°C usando uma taxa de variação apropriada e mantida naquela temperatura. Após 200 minutos, a câmara de liofilização foi evacuada, e a pressão da câmara foi ajustada até 150 microns com nitrogênio. As prateleiras da câmara foram aquecidas até -25°C usando uma taxa de variação apropriada, e mantidas naquela temperatura por 3.000 minutos. Após cada um dos termopares do produto apresentar leitura de -25°C ou maior, a prateleira foi aquecida até 27°C e mantida naquela temperatura por 600 minutos. Ao final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara foi restaurada usando nitrogênio, e os frascos foram

lacrados e removidos. A solução pré-liofilizada continha: 52 mM de citrato, glicina 3%, álcool terc-butílico 4,7% (como mostrado na Tabela 25 abaixo).

Comp. Nº	Componente	Quantidade /ml	mM	Batelada	Quantidade por frasco
1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,300 g	3,5 mg
2.	Monoidrato de ácido cítrico, USP/EP	0,00382 g	18,2	1,147 g	13,37 mg
3.	Diidrato de citrato de sódio, USP/EP	0,00994 g	33,8	2,982 g	34,79 mg
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399, 6	9,0 g	105 mg
5.	Álcool terc- butílico, grau ACS	n/a	n/a	14,1 ml	0,1645 ml
6.	Água para injeção, USP/EP	n/a	n/a	Preencher até o volume de batelada	n/a
7.	Volume total	n/a	n/a	300 ml	3,5 ml
8.	pH final medido	n/a	n/a	5,08	n/a

Tabela 25: Composição da batelada

[437] Exemplo 47: Pó liofilizado 2

[438] Preparado como descrito no Exemplo 46. A solução pré-liofilizada continha: 52 mM de citrato; glicina 3%; e álcool terc-butílico 4,7% (como mostrado na Tabela 26 abaixo).

Comp . N°	Componente	Quantidade /ml	mM	Batelada	Quantidade por frasco
1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,300 g	3,5 mg
2.	Monoidrato de ácido cítrico, USP/EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3.	Diidrato de citrato de sódio, USP/EP	0,0129 g	44,0	3,882 g	45,15 mg
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5.	Álcool terc-butílico, grau ACS	n/a	n/a	14,1 ml	0,1645 ml
6.	Água para injeção, USP/EP	n/a	n/a	Preencher até o volume de batelada	n/a
7.	Volume total	n/a	n/a	300 ml	3,5 ml
8.	pH final	n/a	n/a	5,84	n/a

	medido				
--	--------	--	--	--	--

Tabela 26: Composição da batelada**[439] Exemplo 48: Pó liofilizado 3**

[440] A formulação foi preparada como descrito no Exemplo 46, exceto que o ciclo de liofilização foi modificado. Os frascos foram lacrados com tampas de liofilização e colocados em prateleiras da câmara do liofilizador mantidas a 20°C. As prateleiras da câmara de liofilização foram resfriadas até -45°C usando a taxa variação apropriada e mantidas naquela temperatura por 200 minutos. A prateleira foi aquecida até -20°C usando uma taxa de variação apropriada e mantida naquela temperatura por 480 minutos. A prateleira foi resfriada novamente até -45°C usando uma taxa de variação apropriada e mantida naquela temperatura. Após 200 minutos, a câmara de liofilização foi evacuada, e a pressão da câmara foi ajustada até 150 microns com nitrogênio. As prateleiras da câmara foram aquecidas até -15°C usando uma taxa de variação apropriada, e mantidas naquela temperatura por 2700 minutos. Após cada um dos termopares do produto apresentar leitura de -15°C ou maior, a prateleira foi aquecida até 37°C e mantida naquela temperatura por 300 minutos. Ao final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara foi restaurada usando nitrogênio, e os frascos foram lacrados e removidos. A solução pré-liofilizada continha: 52 mM de citrato; glicina 3%; e álcool terc-butílico 4,7% (como mostrado na Tabela 27 abaixo).

Nº	Componente	Quantidade/ml	mM	Batelada	Quantidade por frasco
1.	Composto	0,001 g	2,6	1,0 g	3,5 mg

	(VIII-15)				
2.	Monoidrato de ácido cítrico, USP/EP	0,00382 g	18,2	3,82 g	13,37 mg
3.	Diidrato de citrato de sódio, USP/EP	0,00994 g	33,8	9,94 g	34,79 mg
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399,6	30,0 g	105 mg
5.	Álcool terc-butílico, grau ACS	n/a	n/a	47,0 ml	0,1645 ml
6.	Água para injeção, USP/EP	n/a	n/a	Preencher até o volume de batelada	n/a
7.	Volume total	n/a	n/a	1000 ml	3,5 ml
8.	pH final medido	n/a	n/a	5,05	n/a

Tabela 27: Composição da batelada**[441] Exemplo 49: Pó liofilizado 4**

[442] Um vaso limpo foi carregado com água para injeção. Ácido cítrico e citrato de sódio foram adicionados e agitados até dissolvidos. A essa solução, ácido N-(2-pirazina)carbonil-L-fenil-L-leucina borônico (**VIII-15**) foi adicionado e agitado até dissolvido. Glicina foi adicionada

ao vaso e a glicina residual foi enxaguada com água, e os enxágues foram adicionados ao vaso principal. A mistura foi agitada até que a glicina estivesse completamente dissolvida. Água suficiente foi adicionada ao volume de batelada. A mistura foi filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Aliquotas da solução filtrada foram colocadas em frascos. Os frascos foram lacrados com tampas de liofilização e foram colocados em prateleiras da câmara do liofilizador mantidas a 20°C. As prateleiras da câmara de liofilização foram resfriadas até -45°C usando a taxa de variação apropriada e mantidas naquela temperatura por 200 minutos. A prateleira foi aquecida até -20°C usando uma taxa de variação apropriada e mantida naquela temperatura por 480 minutos. A prateleira foi resfriada novamente até -45°C usando uma taxa de variação apropriada e mantida naquela temperatura. Após 200 minutos, a câmara de liofilização foi evacuada e a pressão da câmara foi ajustada até 150 microns com nitrogênio. As prateleiras da câmara foram aquecidas até -25°C usando uma taxa de variação apropriada, e mantidas naquela temperatura por 3.000 minutos. Após cada um dos termopares do produto apresentar leitura de -25°C ou maior, a prateleira foi aquecida até 27°C e mantida naquela temperatura por 600 minutos. Ao final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara foi restaurada usando nitrogênio, e os frascos foram lacrados e removidos. A solução pré-liofilizada continha: 52 mM de citrato; e glicina 3% (como mostrado na Tabela 28 abaixo).

Nº	Componente	Quantidade/ml	mM	Batelada	Quantidade por frasco
----	------------	---------------	----	----------	-----------------------

1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg
2.	Monoidrato de ácido cítrico, USP/EP	0,004097 g	19,5	1,229 g	14,34 mg
3.	Diidrato de citrato de sódio, USP/EP	0,009557 g	32,5	2,867 g	33,45 mg
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5.	Água para injeção, USP/EP	n/a	n/a	Preencher até o volume de batelada	n/a
6.	Volume total	n/a	n/a	300 ml	3,5 ml
7.	pH final medido	n/a	n/a	4,90	n/a

Tabela 28: Composição da batelada**[443] Exemplo 50: Pó liofilizado 5**

[444] Preparado como descrito no Exemplo 49. A solução pré-liofilizada continha: 52 mM de citrato; e glicina 3% (como mostrado na Tabela 29 abaixo). Nesse exemplo, o pH da solução pré-liofilizada foi ajustado até o pH final medido pela adição de HCl 2 N.

Nº	Componente	Quantidade/ml	mM	Batelada	Quantidade por frasco
1.	Composto	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg

	(VIII-15)				
2.	Monoidrato de ácido cítrico, USP/EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3.	Diidrato de citrato de sódio, USP/EP	0,01294 g	44,0	3,882 g	45,29 mg
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5.	Água para injeção, USP/EP	N/a	n/a	Preencher até o volume de batelada	n/a
6.	Volume total de batelada	N/a	n/a	300 ml	3,5 ml
7.	pH final medido	N/a	n/a	5,84	n/a

Tabela 29: Composição da batelada**[445] Exemplo 50: Pó liofilizado 6**

[446] Um vaso limpo é carregado com água para injeção. Ácido cítrico e citrato de sódio são adicionados e agitados até dissolvidos. A essa solução, ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) é adicionado e agitado até dissolvido. Glicina é adicionada ao vaso e a glicina residual é enxaguada com água, e os enxágues são adicionados ao vaso principal. A

mistura é agitada até que a glicina esteja completamente dissolvida. Água suficiente é adicionada ao volume da batelada. A mistura é filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Aliquotas da solução filtrada são colocadas em frascos esterilizados. Os frascos são lacrados com tampas de liofilização e são colocados em prateleiras da câmara do liofilizador mantidas a 20°C. As prateleiras da câmara de liofilização são resfriadas até -45°C usando uma taxa de variação apropriada, e depois são mantidas naquela temperatura por 200 minutos. A prateleira é aquecida até -20°C usando uma taxa de variação apropriada, e depois é mantida naquela temperatura por 480 minutos. A prateleira é resfriada novamente até -45°C usando uma taxa de variação apropriada e é mantida naquela temperatura. Após 200 minutos, A câmara de liofilização é evacuada, e a pressão da câmara é ajustada até 150 microns com nitrogênio. As prateleiras da câmara são aquecidas até -25°C usando uma taxa de variação apropriada, e mantidas naquela temperatura por 3.000 minutos. Após cada um dos termopares do produto apresentar leitura de -25°C ou maior, a prateleira é aquecida até 27°C e é mantida naquela temperatura por 600 minutos. Ao final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara é restaurada usando nitrogênio, e os frascos são lacrados e removidos. A composição da solução pré-liofilizada é 55 mM de citrato; e glicina 3% (como mostrado na Tabela 30 abaixo).

Nº	Componente	Quantidade /ml	mM	Batelada	Quantidade por frasco
1.	Composto (I-1) [expresso	0,001 g	2,75	0,50 g	3,5 mg

	como quantidade do composto (VIII- 1)]				
2.	Monoidrato de ácido cítrico, USP/EP	0,0012 g	5,5	0,578 g	4,2 mg
3.	Diidrato de citrato de sódio, USP/EP	0,0147 g	49,5	7,279 g	51,45 mg
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399,6	15,0 g	105 mg
5.	Água para injeção, USP/EP	n/a	n/a	Preencher até o volume de batelada	n/a
6.	Volume total	n/a	n/a	500 ml	3,5 ml

Tabela 30: Composição da batelada**[447] Exemplo 51: Reconstituição de pós liofilizados**

[448] Os pós liofilizados (por exemplo, como preparados nos Exemplos 46-50) são analisados usando XRPD, DSC, cromatografia a gás e Karl Fisher para estrutura do bolo, estabilidade do bolo, solvente residual e umidade residual, respectivamente. Os pós liofilizados são reconstituídos com a quantidade apropriada de água estéril para injeção ou com solução 0,9% estéril de cloreto de sódio para injeção. As soluções reconstituídas são analisadas usando HPLC e RMN, quanto à pureza e percentagem de éster.

[449] Exemplo 52: Preparação de formulação de ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2 para administração parenteral ou oral

[450] Um vaso foi carregado com água, e monoidrato de ácido cítrico e diidrato de citrato de sódio foram adicionados e agitados até dissolvidos. A essa solução, ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2 foi adicionado, e a mistura foi agitada até que fosse obtida uma solução. A essa solução, cloreto de sódio foi adicionado e agitado até dissolvido. Água suficiente foi adicionada ao volume de batelada e a solução foi filtrada através de uma membrana de PES de 0,2 µm. Aliquotas da solução filtrada foram colocadas em frascos. Os frascos foram lacrados com tampas e armazenados a -20°C. A composição da batelada e do frasco é como descrita abaixo na Tabela 31.

Nº	Componente	Quantidade /ml	mM	Batelada	Quantidade por frasco
1.	Composto (I-1) [expresso como quantidade do composto (VIII-1)]	0,001 g	2,75	20 g	3,3 mg
2.	Monoidrato de ácido cítrico,	0,0012 g	5,5	23,198 g	3,282 mg

	USP/EP				
3.	Diidrato de citrato de sódio, USP/EP	0,0147 g	49,5	291,183 g	48,05 mg
4.	Cloreto de sódio, USP/EP	0,0045 g	77	89,991 g	14,85 mg
5.	Água para injeção, USP/EP	n/a	n/a	Preencher até o volume de batelada	n/a
6.	Volume total	n/a	n/a	20 l	3,3 ml
7.	pH final medido	n/a	n/a	5,72	n/a

Tabela 31: Composição da batelada**[451] Exemplo 53: Método analítico de teste 1**

[452] HPLC de fase reversa usando uma coluna C8 a 25°C com detecção de ultravioleta (UV) a 225 nm.

[453] Fase móvel: O sistema de gradiente começa em fase móvel A 85% (ácido trifluoracético 0,01% em água) e fase móvel B 15% (ácido trifluoracético 0,01% em acetonitrila) e termina em fase móvel B 75% após 40 minutos.

[454] A amostra de teste é preparada por dissolução do conteúdo das cápsulas em diluente que é 15:85 (v/v) de acetonitrila:20 mM de tampão de citrato. Sob essas condições aquosas, o composto de fórmula (**I-1**) hidrolisa completamente a porção de éster de citrato da molécula para gerar o composto de fórmula (**VIII-1**) em uma proporção molecular de 1:1. A presença do composto de fórmula (**VIII-1**) na amostra de teste é confirmada por comparação do tempo de retenção da amostra com aquele do padrão de referência.

A quantidade do composto de fórmula **(VIII-1)** presente em uma amostra é calculada a partir da área sob o pico, em uma comparação peso a peso que inclui a conversão do peso molecular, com a área sob o pico do padrão de referência. O padrão de referência empregado é uma quantidade conhecida do composto de fórmula **(I-1)**, de pureza conhecida, que é preparado sob as mesmas condições de hidrólise que a amostra de teste. O limite de quantificação para o método é 0,05% e o limite de detecção calculado é de 0,02%.

[455] Exemplo 54: Método analítico de teste 2

[456] HPLC de fase normal usando eluição isocrática com uma fase móvel de 40/60/0,1 (v/v/v) THF/n-Hexano/TFA em uma coluna de HPLC ciano a 25°C por 8 minutos, com detecção UV a 230 nm.

[457] A amostra de teste é preparada por dissolução do conteúdo das cápsulas em 40/60 (v/v) de THF/n-Hexano. Sob essas condições, o composto de fórmula **(I-1)** não é hidrolisado no composto de fórmula **(VIII-1)**. A quantidade do composto de fórmula **(VIII-1)** presente na amostra de teste é calculada a partir da área sob o pico, em uma comparação peso a peso, com a área sob o pico do padrão de referência. O padrão de referência empregado é uma quantidade conhecida do composto de fórmula **(VIII-1)**, de pureza conhecida, que é preparada sob as mesmas condições que a amostra de teste. O limite de quantificação para detecção do composto de fórmula **(I-1)** é de 0,2%.

[458] Para calcular a quantidade do composto de fórmula **(I-1)** presente em uma amostra de teste, tanto o Método analítico de teste 1 quanto o Método analítico de teste 2 são usados. O Método analítico de teste 1 é usado para

calcular a quantidade em termos de peso do composto de fórmula (**VIII-1**) que está presente em uma amostra de teste, que contém o composto de fórmula (**I-1**). O Método analítico de teste 2 também é usado para calcular a quantidade do composto de fórmula (**VIII-1**) presente na amostra do composto de fórmula (**I-1**) obtida sem hidrólise induzida.

[459] A quantidade do composto de fórmula (**VIII-1**) obtida pelo Método analítico de teste 1 menos a quantidade do composto de fórmula (**VIII-1**) obtida pelo Método analítico de teste 2 dá a quantidade medida do composto de fórmula (**VIII-1**) que é produzida pela hidrólise induzida do composto de fórmula (**I-1**) presente na amostra de teste. Com base em uma proporção molecular de 1:1, um cálculo do peso molecular gera a quantidade do composto de fórmula (**I-1**) presente na amostra de teste.

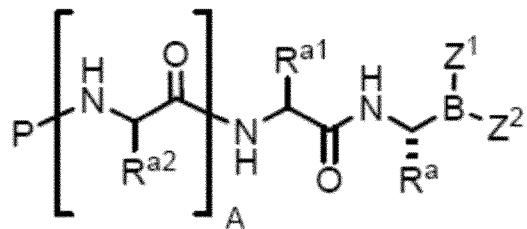
[460] Embora a invenção apresentada tenha sido descrita em algum detalhe para fins de clareza e compreensão, essas modalidades particulares devem ser consideradas como ilustrativas, e não restritivas. Será observado por aqueles habilitados na técnica a partir da leitura desta revelação que várias alterações na forma e detalhes podem ser feitas, sem se afastar do verdadeiro escopo da invenção, que deve ser definido pelas reivindicações em anexo, e não pelas modalidades específicas.

[461] A literatura de patente e científica aqui citada estabelece os conhecimentos que estão disponíveis para aqueles habilitados na técnica. A menos que definido de forma diferente, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem os mesmos significados comumente compreendidos por aqueles habilitados na técnica à qual

esta invenção pertence. As patentes emitidas, pedidos e referências que são aqui citadas são aqui incorporadas por referência no mesmo grau como se cada uma fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência. No caso de inconsistências, a presente revelação, incluindo definições, prevalecerá.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ter a fórmula (I) :



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

A é 0, 1 ou 2;

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

cada R^c é independentemente R^d ;

R^d é um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído selecionado a partir de fenil, piridinil, pirimidinil, naftil, benzimidazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinoxalinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinoxalinil e dihidrobenzoxazinil;

R^a é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

R^{a1} é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

cada R^{a2} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoralifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,

$-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ou $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

cada R^B é independentemente um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído;

cada R^4 é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₁₂ alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterociclíl de 4 a 8 membros substituído ou não substituído que possui, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos no anel selecionados independentemente de N, O e S;

cada R^{4c} é independentemente hidrogênio, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ fluoroalquil ou C₆₋₁₀ aril(C₁₋₄)alquil, a porção aril da qual é substituída ou não substituída;

cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₁₂ alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;

cada R^{5a} é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₁₂ alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;

cada R^{5b} é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₁₂ alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;

cada R^6 é independentemente um grupo C₁₋₁₂ alifático, aril ou heteroaril substituído ou não substituído;

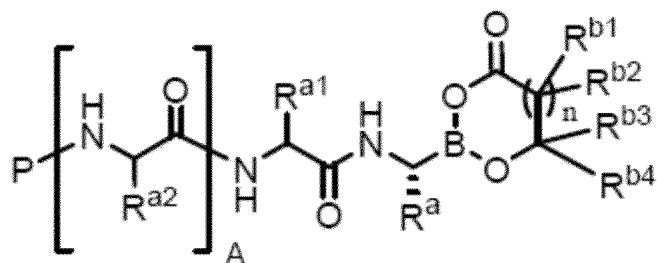
Y é hidrogênio, -CN ou -NO₂;

m é 0, 1 ou 2; e

Z¹ e Z² juntos formam uma porção derivada de um ácido alfa-hidróxi carboxílico, em que o átomo anexado ao boro em

cada caso é um átomo de oxigênio; ou Z¹ e Z² juntos formam uma porção derivada de um ácido beta-hidróxi carboxílico, em que o átomo anexado ao boro em cada caso é um átomo de oxigênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula (II):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:
 cada um de R^{b1} e R^{b2} é independentemente hidrogênio, -CO₂H, -OH ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;
 cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio, -CO₂H, ou um grupo alifático, aril, heteroaril ou heterociclíl substituído ou não substituído;
 ou R^{b2} e R^{b4} são, cada um independentemente, hidrogênio, e R^{b1} e R^{b3}, tomados em conjunto com os átomos de carbono ao qual eles estão anexados, formam um anel não aromático fundido de 4 a 8 membros não substituído ou substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode ser opcionalmente fundido a um anel não aromático de 4 a 8 membros não substituído ou substituído, ou um anel aromático de 5 a 6 membros que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S;

ou R^{b2} e R^{b4} estão ausentes, e R^{b1} e R^{b3} , tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão anexados, formam um anel aromático fundido de 5 a 6 membros não substituído ou substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode ser opcionalmente fundido a um anel não aromático de 4 a 8 membros ou a um anel aromático de 5 a 6 membros não substituído ou substituído que possui 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S; e

n é 0 ou 1.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alifático ou $-(CH_2)_p-CO_2H$; e p é 0, 1 ou 2.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que:

A é 0;

R^{a1} é hidrogênio, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, ou $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

e

m é 0.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que P é $R^c-C(O)-$ ou $R^c-S(O)_2-$ e R^c é R^D substituído ou não substituído; R^D é um sistema em anel mono- ou bicíclico substituído ou não substituído selecionado a partir de fenil, piridinil, pirimidinil, naftil, benzimidazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinoxalinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, dihidrobenzoxazinil.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^D é um fenil substituído ou não substituído.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^D é substituído em átomos de carbono substituíveis com 0-2 R^d e 0-2 R^{8d};

cada R^d é independentemente C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático ou halo; e

cada R^{8d} é independentemente C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ fluoroalifático ou halo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

A é 0;

R^a é C₁₋₆ alifático ou -(CH₂)_m-CH₂-R^B;

R^{a1} é hidrogênio, -(CH₂)_m-CH₂-R^B ou -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

P é R^c-C(O)- ou R^c-S(O)₂-;

R^c é R^D; e

m é 0 ou 1.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R^a é C₁₋₆ alifático.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que:

R^{a1} é -CH(R^{5a})-OR^{5b};

R^{5a} é C₁₋₆ alifático;

R^{5b} é hidrogênio; e

R^D é 6-fenil-2-piridinil-.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que:

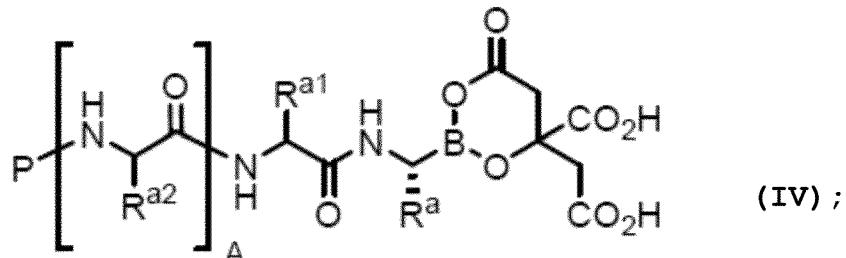
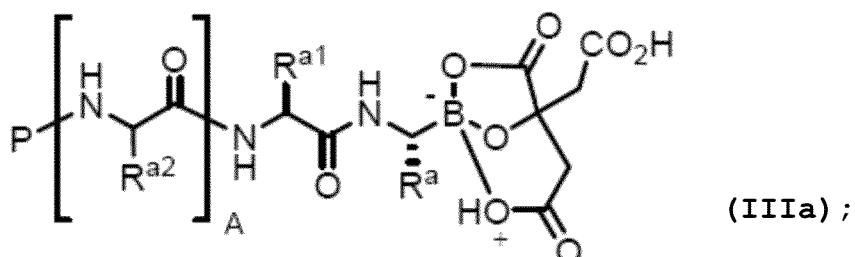
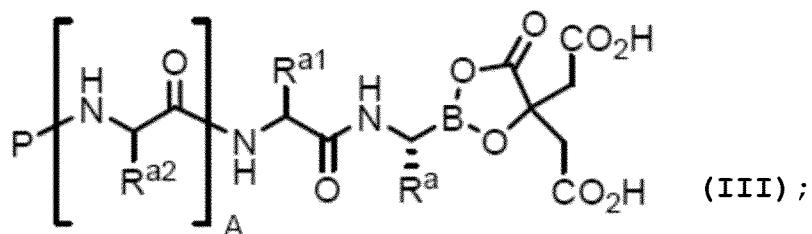
R^{a1} é hidrogênio; e

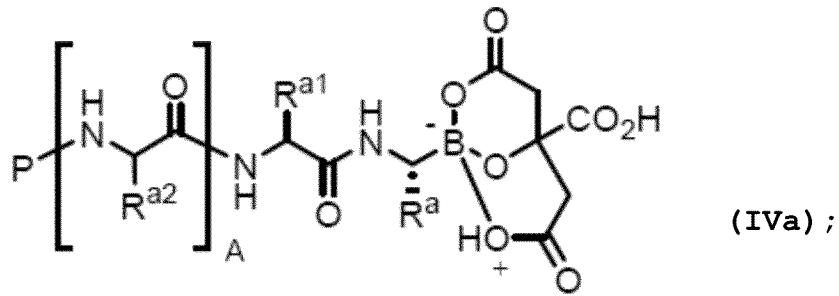
R^D é 2,5-diclorofenil.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Z^1 e Z^2 juntos formam uma porção derivada de ácido cítrico.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente $-(CH_2)_p-CO_2H$; e p é 0 ou 1.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que um dos ácidos carboxílicos forma uma ligação adicional com o átomo de boro, definida pelas fórmulas (III), (IIIa), (IV) e (IVa) :





ou uma mistura destes.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14,
caracterizado pelo fato de que R^a é C₁₋₆ alifático.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15,
caracterizado pelo fato de que A é 0; R^{a1} é hidrogênio, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, ou -(CH₂)_m-CH(R⁵)-OR^{5b}; P é R^c-C(O)-; e R^c é -R^D.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 15,
caracterizado pelo fato de que R^a é isobutil.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17,
caracterizado pelo fato de que:

R^{a1} é hidrogênio.

R^D é fenil substituído com 0-2 R^d e 0-2 R^{8d};
 cada R^d é independentemente C₁₋₆ alifático,
 C₁₋₆ fluoroalifático ou halo; e
 cada R^{8d} é independentemente C₁₋₄ alifático,
 C₁₋₄ fluoroalifático ou halo.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que
 consiste em:

2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-3-metil-1-(4-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil]amino}-2-oxoethyl)benzamida;
 ácido {(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil)amino]-cetil}amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il}acético;

2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-ciclohexil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]benzamida;

2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-1-(4,4-dimetil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-metilbutil]amino}-2-oxoetil)benzamida;

2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(5R)-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida;

2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida;

2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida;

2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-1-(4,4-dimetil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metilbutil]amino}-2-oxoetil)benzamida;

2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-tert-butil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]-2,5-diclorobenzamida;

2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]benzamida;

2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-isobutil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]benzamida;

2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-3-metil-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida; e

2,5-dicloro-N-(2-{[(1R)-3-metil-1-(5-oxo-4,4-difenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida.

20. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o veículo farmaceuticamente aceitável compreende um enchimento; em que a composição farmacêutica opcionalmente ainda compreende um lubrificante, um facilitador de fluxo ou um tampão; em que o enchimento é selecionado de celulose microcristalina ou amido pré-gelatinizado; o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio; o facilitador de fluxo, quando presente, é talco; e o tampão, quando presente, é citrato de sódio ou ácido cítrico.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o composto está presente em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 12%, em peso como uma percentagem do peso total.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o composto está presente em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 3%, em peso como uma percentagem do peso total.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que compreende:

a) cerca de 0,2% a cerca de 3% de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, cerca de 86,5% a cerca de 99,8% de um enchimento, opcionalmente até cerca de 1,5% de um lubrificante, opcionalmente até cerca de 5% de um facilitador de fluxo e, opcionalmente, até cerca de 5% de um tampão, em peso como uma percentagem do peso total; ou

b) cerca de 0,2% a cerca de 3% de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, cerca

de 97% a cerca de 99,8% de um enchimento, e opcionalmente até cerca de 1,5% de um lubrificante, em peso como uma percentagem do peso total; ou

c) cerca de 0,25% a cerca de 2% de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, e cerca de 98% a cerca de 99,75% de um enchimento, em peso como uma percentagem do peso total.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo fato de que comprehende:

a) um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 3%, em peso como uma percentagem do peso total; ou

b) um enchimento em uma quantidade de cerca de 86,5% a cerca de 99,8%, em peso como uma percentagem do peso total; ou

c) opcionalmente um lubrificante em uma quantidade de até cerca de 1,5%, em peso como uma percentagem do peso total; ou

d) opcionalmente um facilitador de fluxo em uma quantidade de até cerca de 5%, em peso como uma percentagem do peso total; e

e) opcionalmente um tampão em uma quantidade de até cerca de 5%, em peso como uma percentagem do peso total.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo fato de que:

a) o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-

gelatinizado, e misturas destes, preferencialmente em que o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes;

b) o lubrificante, quando presente, é selecionado do grupo que consiste em estearato de magnésio, gliceril beenato, óleo vegetal hidrogenado, talco, estearato de zinco, estearato de cálcio, estearato de sacarose, estearil fumarato de sódio, e misturas destes, preferencialmente em que o lubrificante é estearato de magnésio; e

c) o facilitador de fluxo, quando presente, é talco.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que:

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina de baixa umidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, e misturas destes;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio;

o facilitador de fluxo, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio ou ácido cítrico.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que, opcionalmente, ainda compreende um agente de volume.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o agente de volume está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/v a cerca de 5% p/v.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o agente

de volume é glicina.

31. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 30, caracterizada pelo fato de ser fabricada por um processo de granulação, mistura, dissolução, encapsulação, liofilização ou emulsificação.

32. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 30, caracterizada pelo fato de estar na forma de um grânulo, precipitado, particulado, pó, pó liofilizado, pó seco por rotação, pó seco por atomização, pó amorfo, comprimido, cápsula, xarope, supositório, injeção, emulsão, elixir, suspensão ou solução.

33. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 30, caracterizada por ser uma preparação injetável.

34. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 30, caracterizada por ser uma forma de dosagem sólida.

35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato da forma de dosagem sólida ser uma cápsula.

36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, caracterizada por ainda compreender pelo menos um dentre celulose microcristalina, talco e estearato de magnésio.

37. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 30, caracterizada por ser um pó liofilizado.

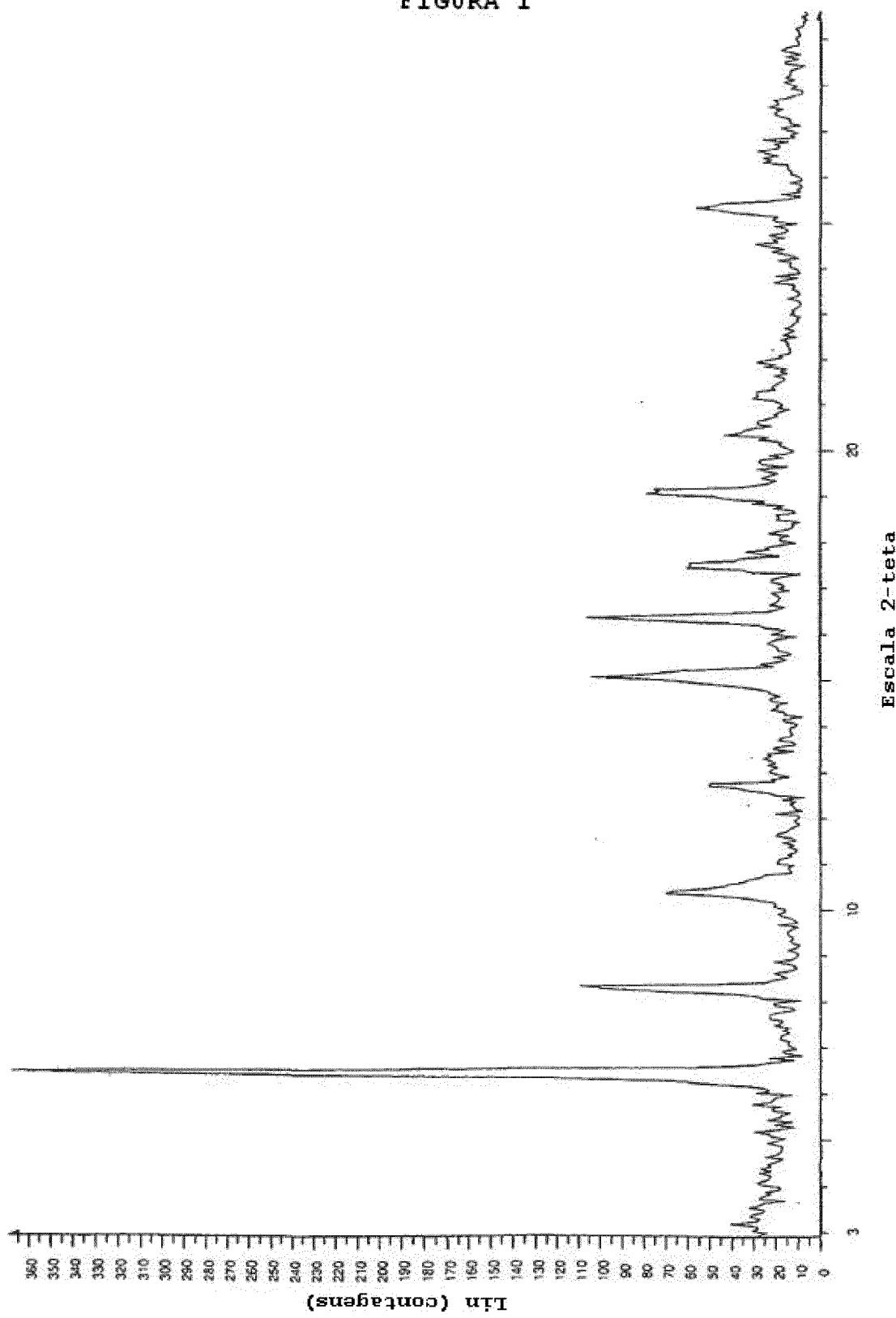
FIGURA 1

FIGURA 2

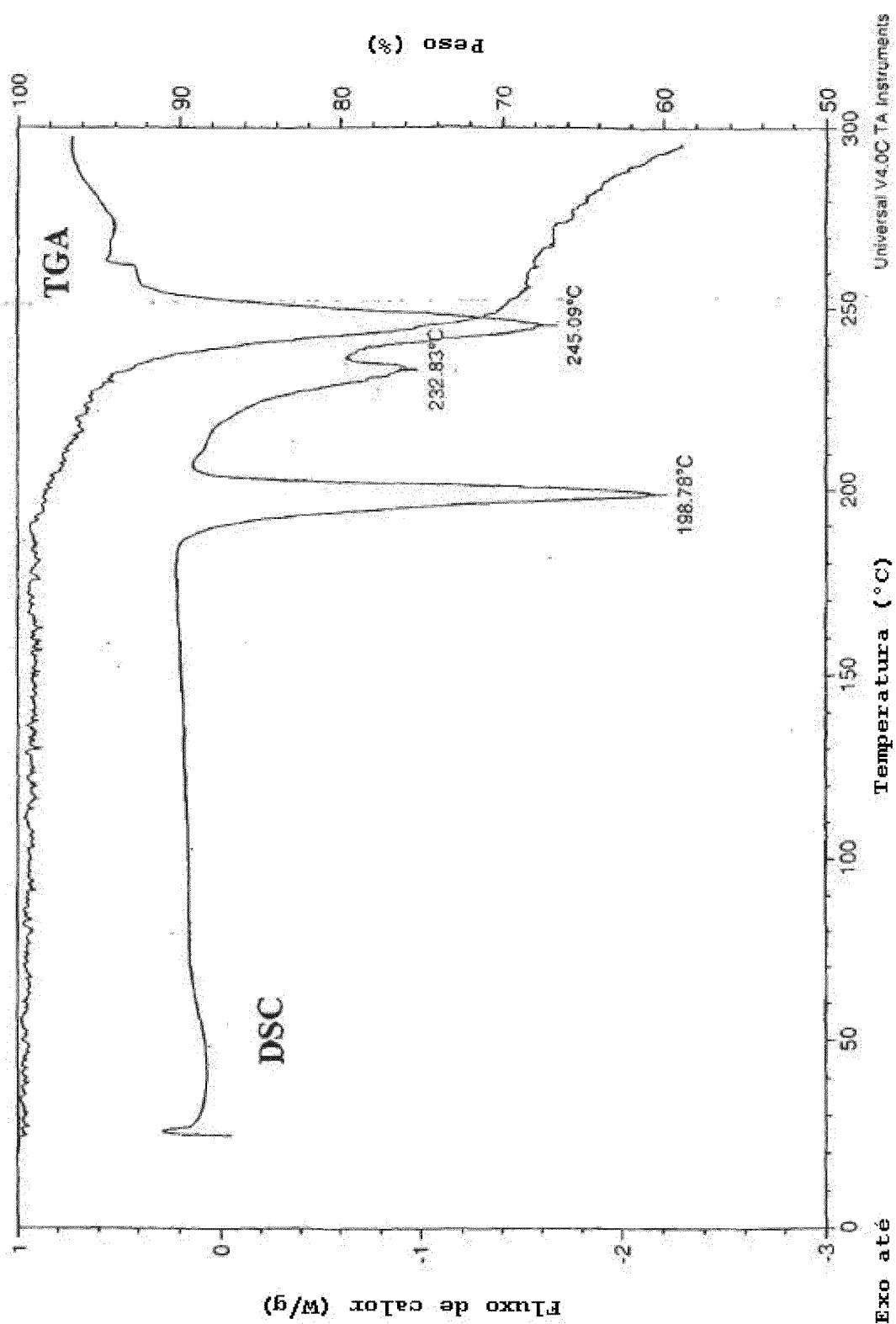


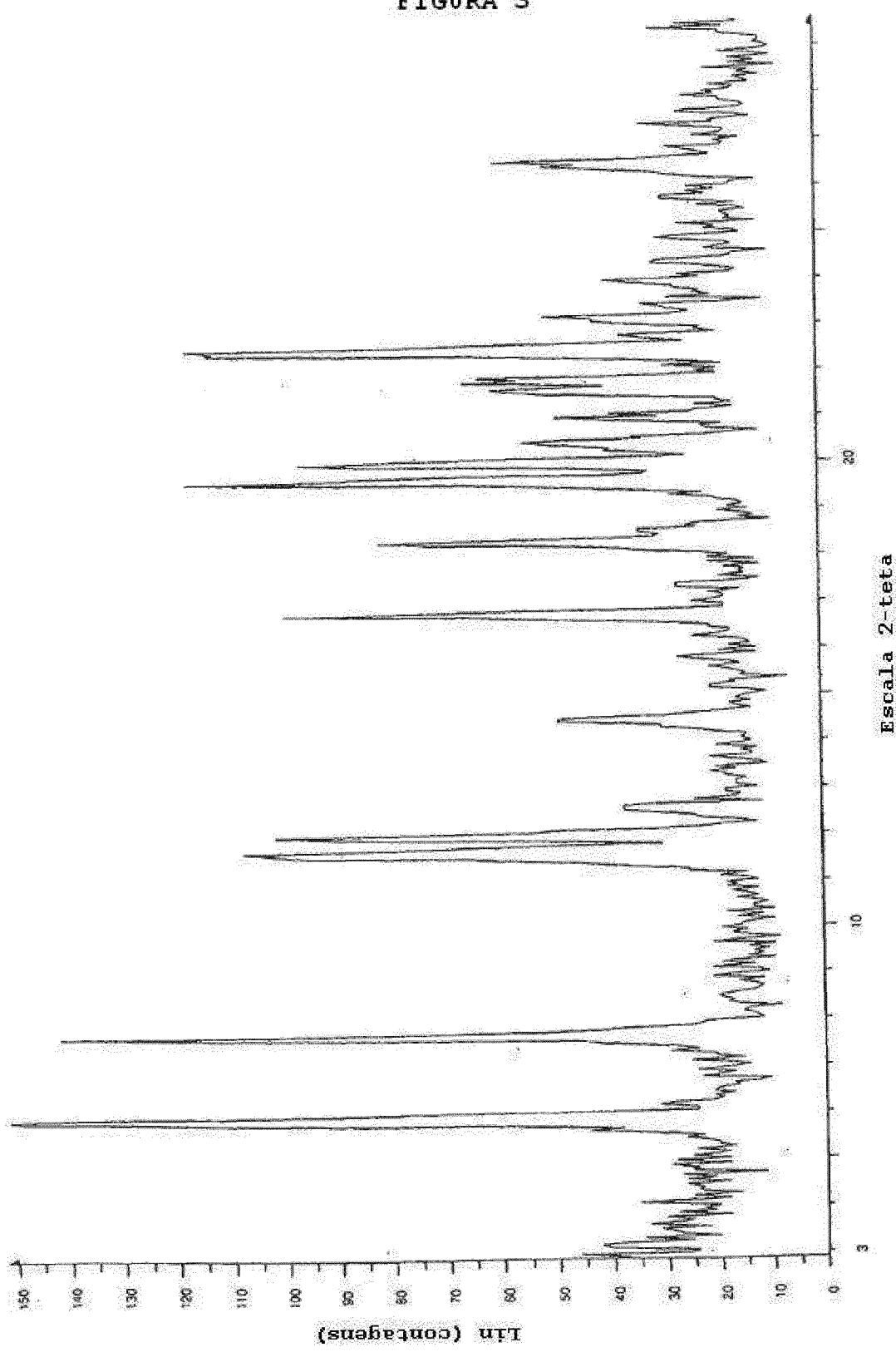
FIGURA 3

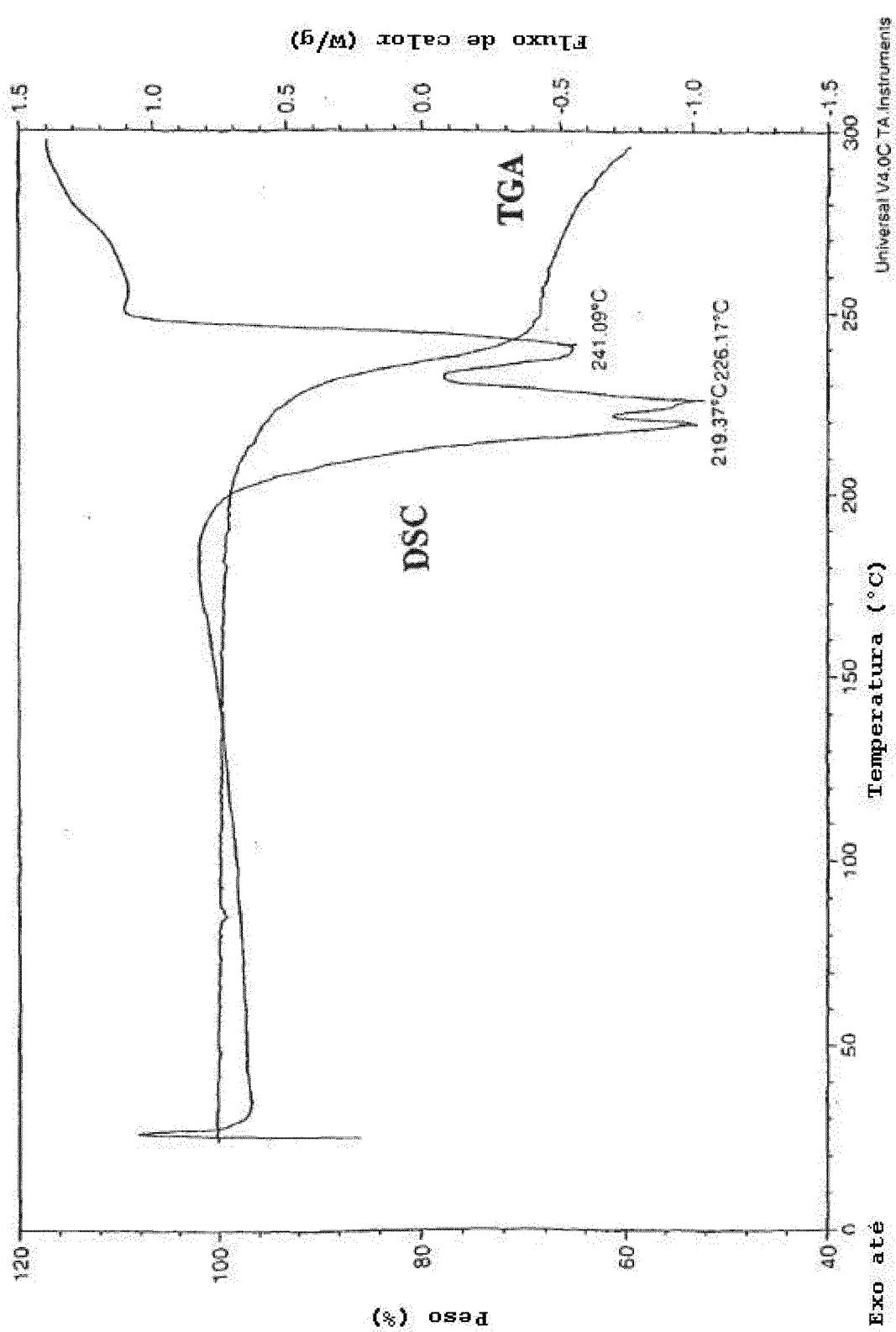
FIGURA 4

FIGURA 5

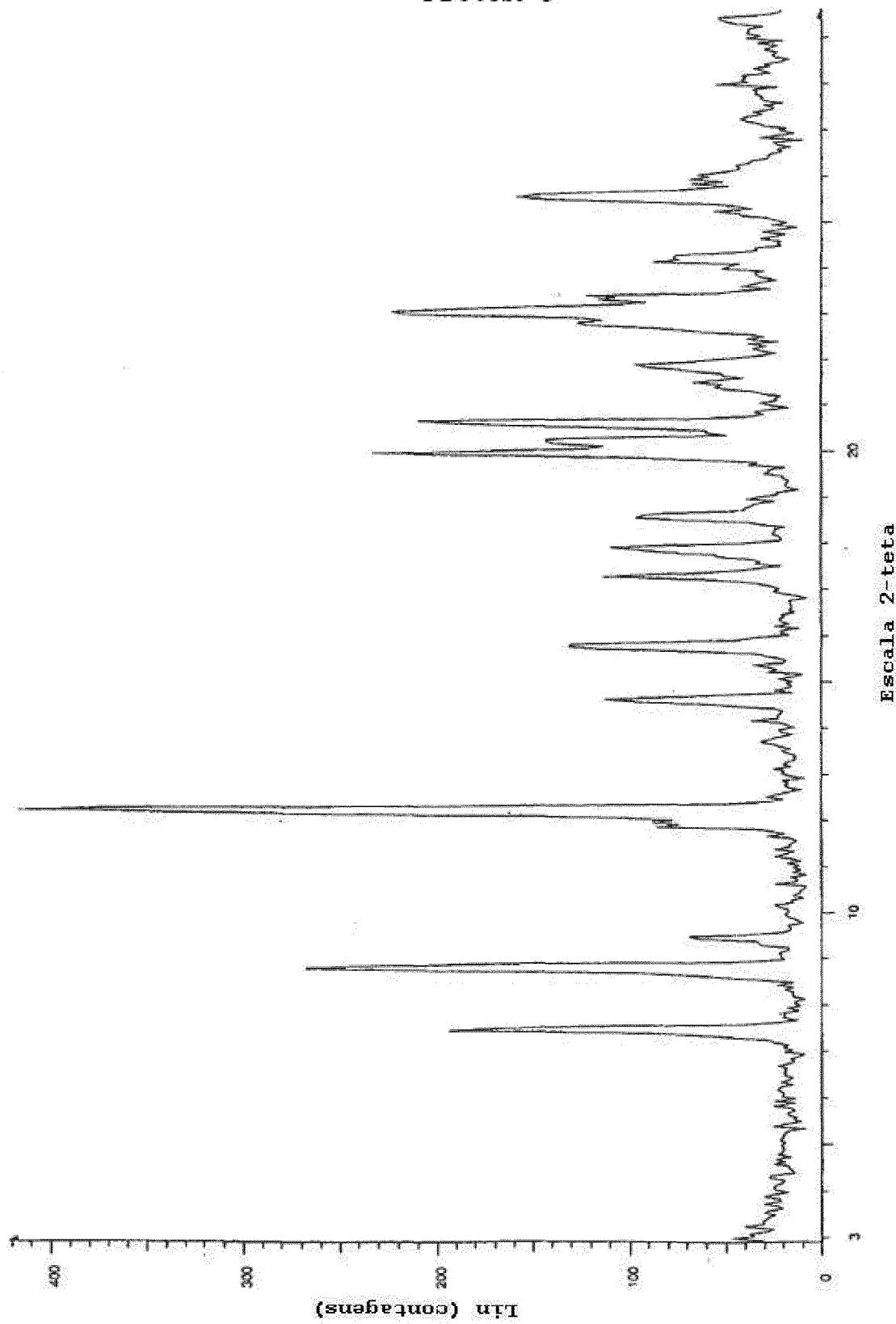


FIGURA 6

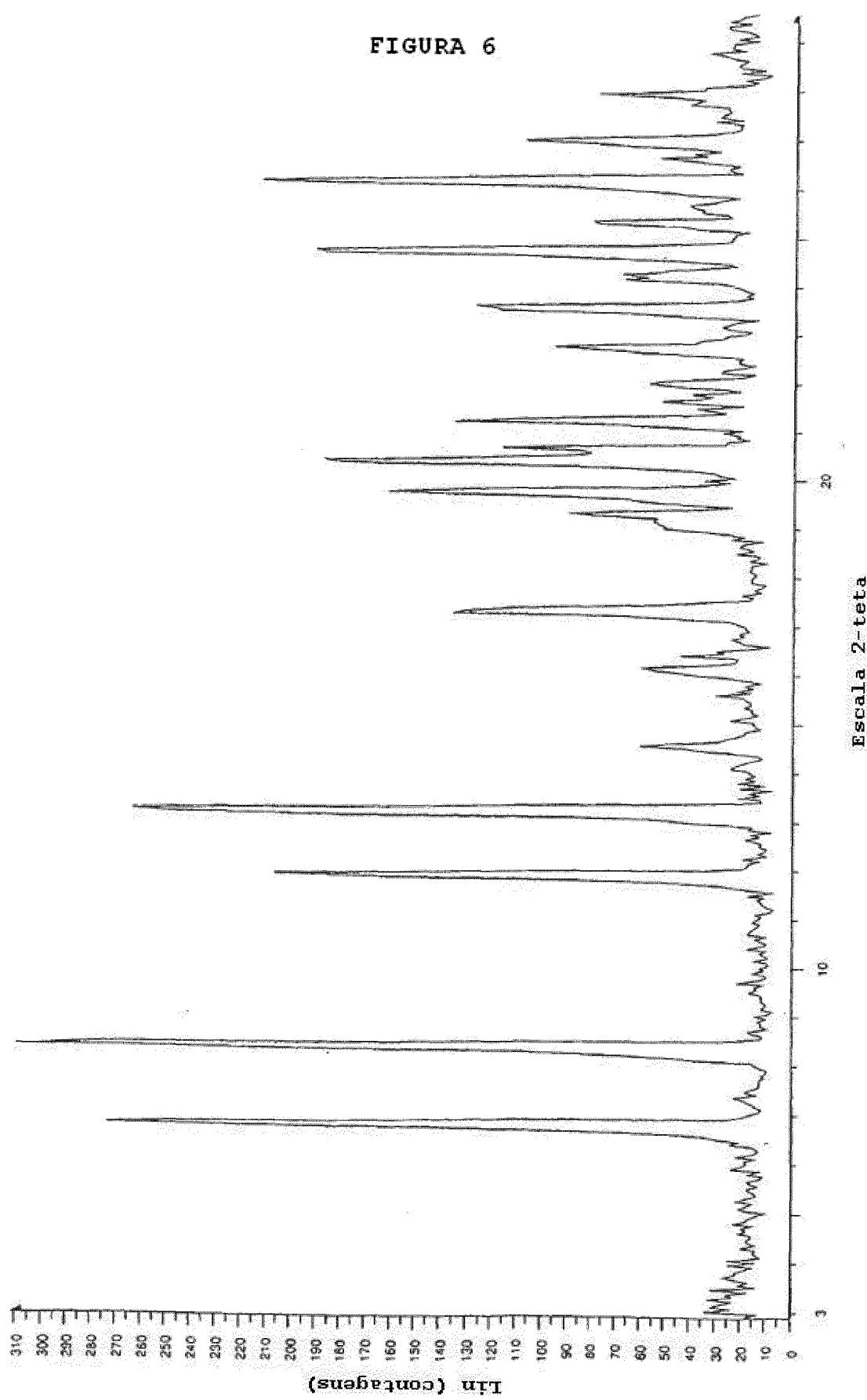


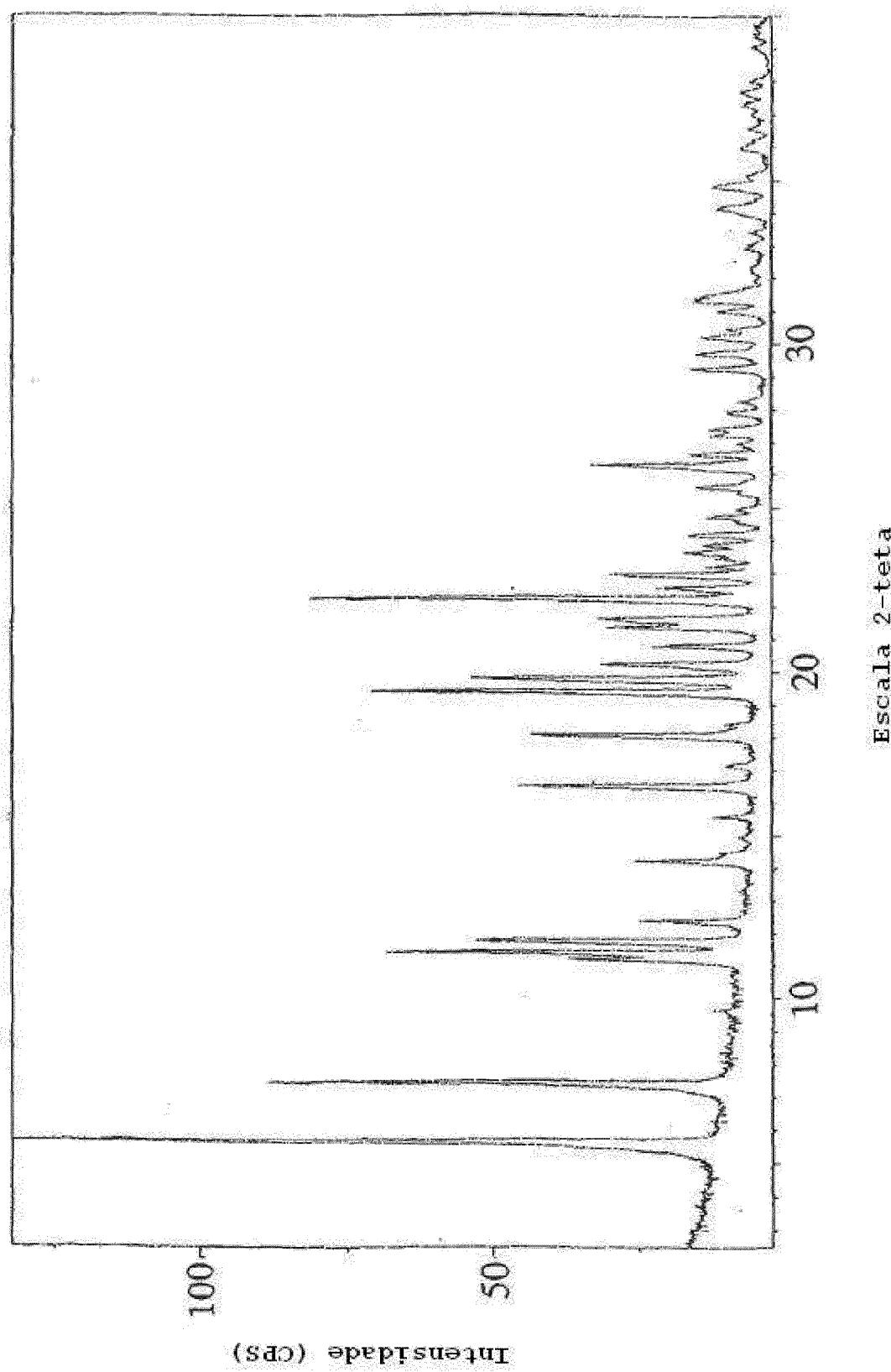
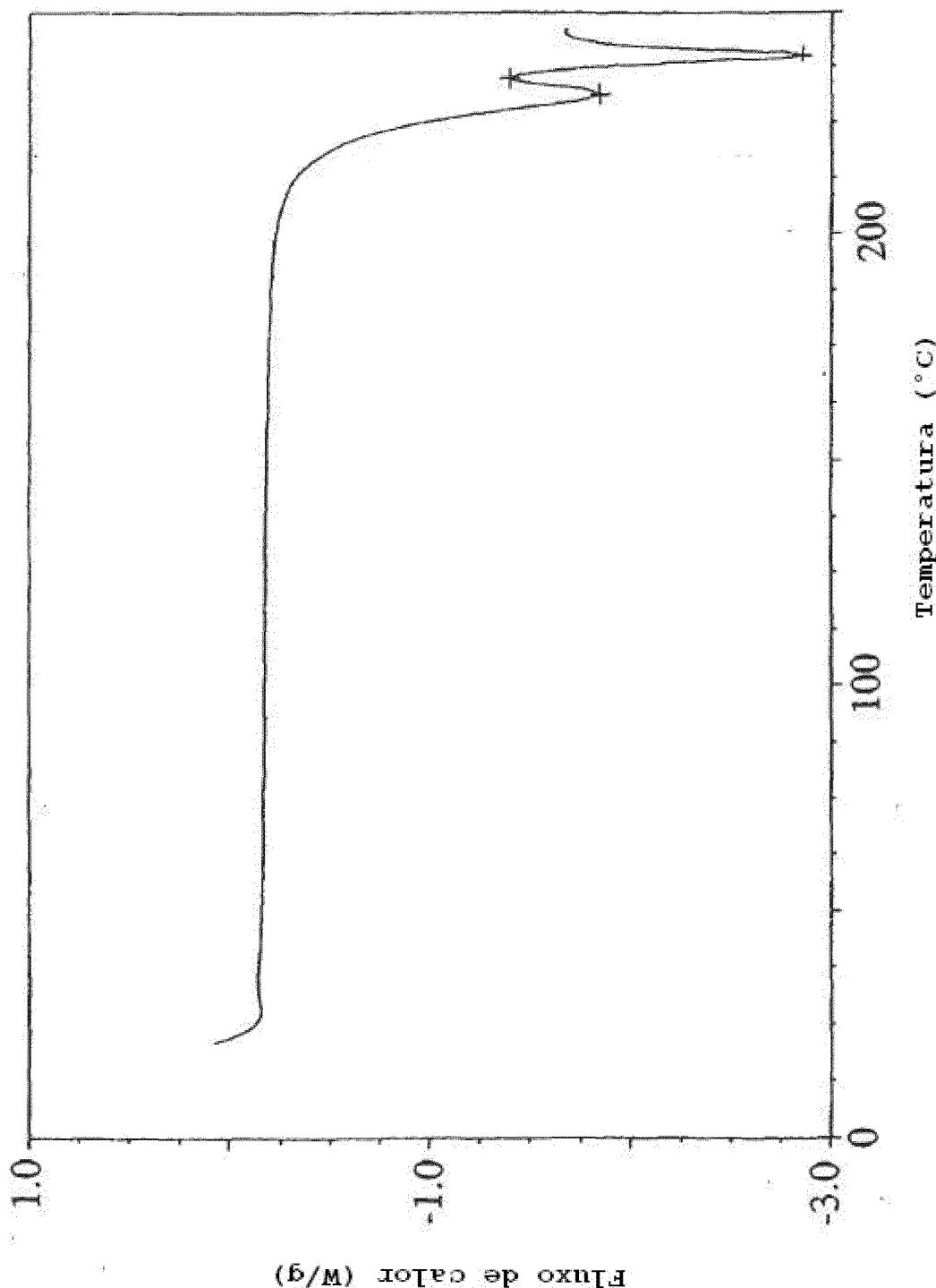
FIGURA 7

FIGURA 8

RESUMO

**COMPOSTOS DE ÉSTER BORONATO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS
MESMOS**

A presente invenção fornece novos compostos úteis como inibidores do proteassoma. A invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem os compostos da invenção e métodos de utilização das composições no tratamento de várias doenças.