República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0721905-9 B1

(22) Data do Depósito: 06/08/2007

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE PROTEASSOMA, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07F 5/02; C07F 5/04; C07K 5/06; A61K 31/69; A61K 38/05; (...).

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

(72) Inventor(es): EDWARD J. OLHAVA; MIHEALA D. DANCA.

(86) Pedido PCT: PCT US2007017440 de 06/08/2007

(87) Publicação PCT: WO 2009/020448 de 12/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/02/2010

(57) Resumo: COMPOSTO INIBIDOR DE PROTEASSOMA, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO. A presente invenção refere-se a novos compostos úteis como inibidores de proteassoma. A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção e métodos de uso das composições para o tratamento de várias doenças.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO INIBIDOR DE PROTEASSOMA, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO".**

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se aos compostos de ácido borônico e compostos de éster borônico úteis para os inibidores de proteassoma. A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção e métodos de uso das composições para o tratamento de várias doenças.

Antecedentes Da Invenção

[0002] Os compostos de ácido borônico e compostos de éster mostram uma variedade de atividades biológicas farmaceuticamente úteis. Shenvi *et al*, Patente US 4.499.082 (1985), descrevonde os ácidos borônicos de peptídeo são inibidores de determinadas enzimas proteolíticas. Kettner e Shenvi, Patente US 5.187.157 (1993), Patente US 5.242.904 (1993), e Patente US 5.250.720 (1993), descrevem um tipo de ácido borônico de peptídeo que inibe as proteases semelhantes à tripsina. Kleeman *et al*., Patente US 5.169.841 (1992), descrevem ácido borônico de peptídeo N-terminal que inibe a ação da renina. Kinder *et al*., Patente US 5.106.948 (1992), descrevonde certos compostos de ácido borônico inibem o crescimento de células cancerosas. Bachovchin *et al*, WO 07/0005991, descrevem compostos de ácido borônico de peptídeo que inibem a ativação de fibroblastos da proteína.

[0003] Compostos de ácido borônico e compostos de éster sustentam uma promessa particular como inibidores do proteassoma, uma protease multicatalítica responsável pela maior parte do volume de negócios de proteínas intracelulares. Adams *et al*, Patente US 5.780.454 (1998), descrevem compostos de éster borônico de peptídeo e compostos ácidos úteis como inibidores de proteassoma. A referência também descreve a utilização de compostos de éster

borônico e compostos de ácido para reduzir a taxa de degradação proteica muscular, reduzir a atividade do NF-κB em uma célula, para reduzir a taxa de degradação da proteína p53 em uma célula, para inibir a degradação da ciclina em uma célula, para inibir o crescimento de uma célula cancerosa e para inibir a adesão celular dependente NF-κB. Furet *et al*, WO 02/096933, Chatterjee *et al*, WO 05/016859, e Bemadini *et al*, WO 05/021558 e WO 06/08660, divulga compostos de éster borônico adicionais e compostos de ácido que são relatados para ter a atividade inibitória do proteassoma.

[0004] Ciechanover, Cell, 79: 13-21 (1994), descreve que o proteassoma é o componente proteolítico das vias de proteassoma ubiquitina, onde as proteínas são direcionadas para a degradação pela conjugação de moléculas múltiplas de ubiquitina. Ciechanover também descreve que a via ubiquitina-proteassoma desempenha um papel fundamental em uma variedade de processos fisiológicos importantes. Rivett *et al*, Biochem. J. 291:1 (1993), descrevonde o proteassoma demonstra atividades de triptic-, quimotriptic-, e peptidilglutamil peptidase. Constituindo o núcleo catalisador do proteassoma 26S é o proteassoma 20S. McCormack *et al*. Biochemistry 37:7792 (1998), ensina que uma variedade de substratos de peptídeo, incluindo a Suc-Leu-Leu-Val-Tir-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, e Z-Leu-Leu-Glu-2NA, onde Suc é a N-succinila, AMC é de 7-amino-4-metilcumarina, e 2NA é a 2-naftilamina, são clivados pelo proteassoma 20S.

[0005] A inibição do proteassoma representa uma estratégia nova e importante no tratamento do câncer. King *et al*., Science 274:1652-1659 (1996), descrevem um papel essencial para a via ubiquitina-proteassoma na regulação do ciclo celular, no crescimento neoplásico e na metástase. Os autores ensinam que certo número de proteínas reguladoras, incluindo, ciclinas e quinases dependentes de ciclina p21 e $p27^{KIP1}$, é temporalmente degradado durante o ciclo celular pela via

ubiquitina-proteassoma. A degradação ordenada destas proteínas é necessária para a célula progredir através do ciclo celular e se submeter à mitose.

[0006] Além disso, a via ubiquitina-proteassoma é necessária para a regulação da transcrição. Palombella *et al*., *Cell*, 78:773 (1994), ensinam que a ativação do fator de transcrição NF-κB é regulamentada pela degradação mediada por proteassoma da proteína inibidora IκB. Por sua vez, NF-κB desempenha um papel central na regulação dos genes envolvidos nas respostas imunes e inflamatórias. Read *et al*., *Immunity* 2:493-506 (1995), ensina que a via ubiquitina-proteassoma é necessária para a expressão de moléculas de adesão celular, tais como E-selectina, ICAM-I e VCAM-I. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993), ensina que as moléculas de adesão celular estão envolvidas na metástase do tumor e na angiogênese *in vivo*, orientando a aderência e extravasação de células tumorais para e a partir da vasculatura aos sítios distantes do tecido dentro do corpo. Além disso, Beg e Baltimore, *Science* 274:782 (1996), ensinam que a NF-κB é um fator de controle antiapoptótico, e inibição da ativação de NF-kB torna as células mais sensíveis ao estresse ambiental e agentes citotóxicos.

[0007] O inibidor de proteassoma VELCADE ® (bortezomib; ácido N-2-pirazinacarbonil-L-fenilalanina-L-leucinaborônico) é o primeiro inibidor de proteassoma a conseguir a aprovação reguladora. Mitsiades *et al*., *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), analisam os principais estudos clínicos para a aprovação do bortezomib para o tratamento dos doentes com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior. Fisher *et al*., *J. Clin. Oncol*., 30:4867, descrevem um estudo internacional multicentro fase π confirmando a atividade de bortezomib em pacientes com linfoma de células do manto em recaída ou refratária. Ishii *et al*. *Anti-Cancer*

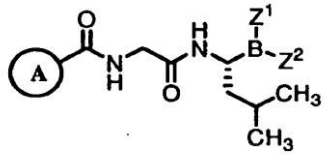
Agents in Medicinal Chemistry, 7:359 (2007), e Roccaro *et al*, *Curr. Pharm. Biotech*., 7:1341 (2006), discutem uma série de mecanismos moleculares que podem contribuir para as atividades antitumorais do bortezomib.

[0008] Como evidenciado pelas referências acima, o proteassoma representa um importante alvo para a intervenção terapêutica. Há, portanto, uma necessidade contínua de novos e/ou melhorados inibidores de proteassoma.

Descrição Da Invenção

[0009] A presente invenção fornece compostos que são inibidores eficazes do proteassoma. Estes compostos são úteis para inibir a atividade do proteassoma *in vitro* e *in vivo*, e são especialmente úteis para o tratamento de várias doenças celulares proliferativas.

[00010] Os compostos da invenção têm a fórmula geral (I):

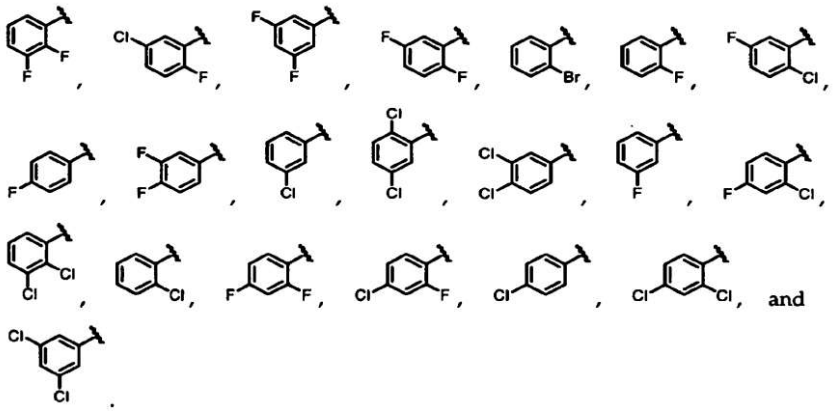


(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou anidrido de ácido borônico do mesmo, onde:

Z^1 e Z^2 são cada um independentemente hidróxi, alcóxi, arilóxi ou aralcóxi; ou Z^1 e Z^2 junto formam uma porção derivada a partir de um agente complexante de ácido borônico; e

Anel A é selecionado do grupo constituído por:



e

[00011] Os compostos ácidos borônicos da fórmula (I), onde Z^1 e Z^2 são cada um hidróxi, são referentes aos seguintes nomes químicos:

Tabela 1. Inibidores de proteassoma

	Nome químico
I-1	ácido [(1R)-1-({[(2,3-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-2	ácido [(1R)-1-({[(5-dicloro-2-fluorobenzoil) amino] acetil) amino)-3-metilbutil]borônico
I-3	ácido [(1R)-1-({[(3,5-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-4	[ácido (1R)-I-({ [(2,5-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-5	ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-6	ácido [(1R)-1-({[(2-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-7	ácido [(1R)-1-({[(2-cloro-5-fluorobenzoil) amino] acetil) amino)-3-metilbutil] borônico
I-8	ácido [(1R)-1-({[(4-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-9	ácido [(1R)-1-({[(3,4-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-10	ácido [(1R)-1-({[(3-clorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-11	ácido [(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico

I-12	ácido [(1R)-1-({[(3,4-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-13	ácido [(1R)-1-({[(3-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-14	ácido [(1R)-1-({[(2-cloro-4-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-15	ácido [(1R)-1-({[(2,3-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-16	ácido [(1R)-1-({[(2-clorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-17	ácido [(1R)-1-({[(2,4-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-18	ácido [(1R)-1-({[(4-cloro-2-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-19	ácido [(1R)-1-({[(4-clorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-20	ácido [(1R)-1-({[(2,4-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico
I-21	ácido [(1R)-1-({[(3,5-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico

[00012] O termo "alquila", usado sozinho ou como parte de uma grande porção, se refere a uma cadeia linear ou ramificada ou grupo alifático cíclico tendo de 1 a 12 átomos de carbono. O termo "alcóxi" refere-se a um radical -O-alquila.

[00013] Os termos "arila" e "-ar", usados sozinhos ou como parte de um grande porção, por exemplo,"aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila", referem-se a um hidrocarboneto aromático C_6 a C_{14}, compreendendo de um a três anéis, cada um dos quais é

opcionalmente substituído. Preferencialmente, o grupo arila é um grupo C_{6-10} arila. Os grupos arila incluem, sem limitação, fenila, naftila e antracenila. Um grupo aralquila "ou" arilalquila "compreende um grupo arila covalentemente ligado a um grupo alquila, um dos quais é opcionalmente substituído de forma independente. Preferencialmente, o grupo aralquila é C_{6-10} aril (C_{1-6}) alquila, C_{6-10} aril (C_{1-4}) alquila, ou C_{6-10} aril (C_{1-3}) alquila, incluindo, sem limitação, benzila, fenetila e naftilmetila.

[00014] O termo "substituir", como utilizado aqui, significa que um radical hidrogênio da porção designada passa com o radical de um substituinte especificado, desde que componham os resultados de substituição em um composto estável ou quimicamente viável. Exemplos não limitantes de substituintes adequados incluem C_{1-6} alquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{1-6} alquil (C_{3-8}) cicloalquila, C_{2-8} alquenila, C_{2-8} alquinila, ciano, amino, C_{1-6} alquilamina, (C_{1-6}) dialquilamina, benzilamina, nitro, dibenzilamina, carbóxi, carbo(C_{1-6}) alcóxi, trifluorometila, halogênio, C_{1-6} alcóxi, C_{6-10} arila, C_{6-10} aril (C_{6-10}) alquila, C_{6-10} aril (C_{1-6}) alcóxi, hidróxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, C_{6-10} ariltio, C_{6-10} arilsulfinila, C_{6-10} arilsulfonila, C_{6-10} arila, C_{1-6} alquil ($_{C6-10}$) arila e halo(C_{6-10}) arila.

[00015] A frase "um ou mais substituintes", como utilizado aqui, refere-se a um número de substituintes que iguala de um para o número máximo de substituintes possível com base no número de sítios de ligação disponíveis, desde que as condições precedentes de estabilidade e viabilidade químicas sejam encontradas. Salvo indicação contrária, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição de substituição do grupo e os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Conforme utilizado aqui, o termo "independentemente selecionado" significa que o mesmo ou diferentes valores podem ser selecionados para várias instâncias de

uma determinada variável em um único composto.

[00016] O termo "sobre" é usado aqui no sentido de, aproximadamente, na região de, aproximadamente, ou ao redor. Quando o termo "sobre" é usado em conjunto com um intervalo em umérico, ele modifica o intervalo alargando os limites acima e abaixo dos valores em uméricos estabelecidos. Em geral, o termo "sobre" é aqui utilizado para modificar um valor em umérico acima e abaixo do valor indicado por uma variação de 10%.

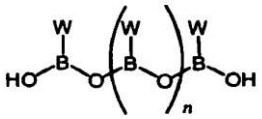
[00017] Conforme utilizado aqui, o termo "compreende" significa "inclui, mas não está limitado a".

[00018] Salvo disposição em contrário, as estruturas aqui mencionadas são destinadas a incluir os compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, compostos com a estrutura atual, exceto pela substituição de um átomo de hidrogênio por deutério ou trítio, ou a substituição de um átomo de carbono por um ^{13}C-ou C-carbono enriquecido, estão dentro do escopo da invenção.

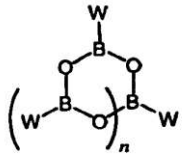
[00019] Conforme utilizado aqui, o termo "ácido borônico" se refere a uma substância química que contém uma porção -$B(OH)_2$. Em algumas modalidades, os compostos de ácido borônico podem formar anidridos oligoméricos por desidratação da molécula de ácido borônico. Por exemplo, Snyder *et al*., *J. Am. Chem. Soc*. 80:3611 (1958), relata ácidos arilborônicos oligoméricos.

[00020] Conforme utilizado aqui, o termo "anidrido de ácido borônico" se refere a um composto químico formado pela 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 anidrido de ácido borônico é hidratado para liberar o composto de ácido borônico livre. Em várias modalidades, o anidrido de ácido borônico pode incluir dois, três, quatro ou mais unidades de

ácido borônico e pode ter uma configuração cíclica ou linear. Exemplos não-limitantes de anidridos de ácido borônico oligoméricos de compostos de ácidos borônicos de peptídeo da invenção são ilustrados abaixo:

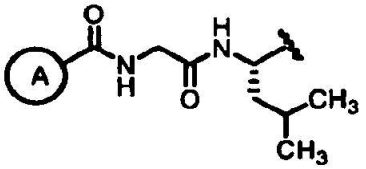


(1)



(2)

[00021] Nas fórmulas (1) e (2), a variável n é um inteiro de 0 a cerca de 10, de preferência 0, 1, 2, 3 ou 4. Em algumas modalidades, os compostos de anidrido de ácido borônico compreendem um trímero cíclico ("boroxina") de fórmula (2), onde n é i. A variável W tem a fórmula (3):



(3)

onde o anel A tem os valores descritos acima para a fórmula (I).

[00022] Em algumas modalidades, pelo menos 80% de ácido borônico presente no composto anidrido de ácido borônico existe em uma única forma de anidrido oligomérico. Em algumas modalidades, pelo menos 85%, 90%, 95% ou 99% de ácido borônico presente no composto anidrido de ácido borônico existe em uma única forma de anidrido oligomérico. Em certas modalidades preferidas, o composto anidrido de ácido borônico consiste, ou consiste essencialmente, em uma boroxina tendo a fórmula (3).

[00023] O composto anidrido de ácido borônico preferível pode ser

preparado a partir do correspondente ácido borônico pela exposição a condições de desidratação, incluindo, mas não limitados a, recristalização, liofilização, exposição ao calor, e/ou exposição a um agente de secagem. Exemplos não-limitantes de solventes de recristalização adequados incluem acetato de etila, diclorometano, hexano, éter, acetonitrila, etanol e misturas dos mesmos.

[00024] Em algumas modalidades, Z^1 e Z^2 junto formam uma molécula derivada de um agente complexante de ácido borônico. Para fins da invenção, o termo "agente complexante de ácido borônico" se refere a um composto tendo pelo menos dois grupos funcionais, cada um dos quais pode formar uma ligação covalente com boro. Exemplos não-limitantes de grupos funcionais adequados incluem amino e hidroxila. Em algumas modalidades, pelo menos um dos grupos funcionais é um grupo hidroxila. O termo "molécula derivada de um agente complexante de ácido borônico " se refere a uma molécula formada por remoção dos átomos de hidrogênio a partir de dois grupos que funcionais de um agente complexante de ácido borônico.

[00025] Conforme utilizado aqui, os termos "éster boronato" e "éster borônico" são utilizados alternadamente e se referem a um composto químico, contendo uma porção -B(Z^1) (Z^2), onde pelo menos um dos Z^1 ou Z^2 é alcóxi, aralcóxi ou arilóxi; ou Z^1 e Z^2 junto formam uma molécula derivada de um agente complexante de ácido borônico, tendo pelo menos um grupo hidroxila.

[00026] Em algumas modalidades, Z^1 e Z^2 junto formam uma porção derivada de um composto, tendo pelo menos dois grupos hidroxila separados por pelo menos dois átomos de conexão em uma cadeia ou anel, tal cadeia ou anel composto por átomos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo ou heteroátomos podem ser N, S ou O, onde o átomo ligado ao boro, em cada caso é um átomo de oxigênio.

[00027] Como empregado aqui, o termo "composto tendo pelo menos dois grupos hidroxila" se refere a um composto com dois ou mais grupos hidroxila. Para fins da invenção, os dois grupos hidroxila são separados, de preferência, por pelo menos dois átomos de ligação, de preferência por cerca de 2 a cerca de 5 átomos de conexão, de preferência, mais 2 ou 3 átomos de conexão. Por conveniência, o termo "composto di-hidróxi" pode ser utilizado para se referir a um composto tendo pelo menos dois grupos hidroxila, como definido acima. Assim, como empregado aqui, o termo "compostos di-hidróxi" não tem por objetivo se limitar aos compostos tendo apenas dois grupos hidroxila. A porção derivada de um composto tendo pelo menos dois grupos hidroxila pode ser ligada a boro pelos átomos de oxigênio de dois dos seus grupos hidroxila. Preferencialmente, o átomo de boro, os átomos de oxigênio ligados ao boro e os átomos que conectam os dois átomos de oxigênio formam um anel de 5- ou 6 membros.

[00028] Para efeitos da presente invenção, o agente complexante de ácido borônico, de preferência, é farmaceuticamente aceitável, isto é, adequado para administração a seres humanos. Em algumas modalidades preferidas, o agente complexante de ácido borônico é um açúcar. O termo "açúcar" inclui qualquer porção de carboidrato poli-hidróxi, incluindo os monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos, alcoóis de açúcar e açúcares aminados. Em algumas modalidades, o açúcar é um monossacarídeo, dissacarídeo, álcool de açúcar ou açúcar aminado. Exemplos não-limitantes de açúcares adequados incluem glicose, sacarose, frutose, trealose, manitol, sorbitol, glucosamina e N-metilglucosamina. Em certas modalidades, o açúcar é manitol ou sorbitol. Assim, nas modalidades onde o açúcar é manitol ou sorbitol, Z^1 e Z^2 junto formam uma molécula de fórmula $C_6H_{12}O_6$, onde os átomos de oxigênio dos dois grupos hidroxila desprotonados

formam ligações covalentes com boro para formar um composto de éster boronato. Em certas modalidades particulares, Z^1 e Z^2 junto formam uma molécula derivada de D-manitol.

[00029] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é formulado como um pó liofilizado, conforme descrito no Plamondon *et al*. WO 02/059131, aqui incorporadas por referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, o pó liofilizado também inclui compostos di-hidróxi livre. Preferencialmente, o composto di-hidróxi livre e os compostos da fórmula (2) estão presentes na mistura em uma proporção molar variando de aproximadamente 0,5:1 a cerca de 100:1, mais preferivelmente de cerca de 5:1 a cerca de 100:1. Em várias modalidades, onde o composto di-hidróxi é manitol, o pó liofilizado compreende manitol livre e éster boronato de manitol em uma proporção molar variando de cerca de 10:1 para cerca de 100:1, de cerca de 20:1 para cerca de 100:1, ou de cerca de 40:1 a cerca de 100:1.

[00030] Em algumas modalidades, o pó liofilizado compreende um manitol e um composto de fórmula (I), substancialmente livre de outros componentes. No entanto, a composição pode ainda compreender um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, veículos, solventes, enchimentos, sais, tampões, estabilizadores, solubilizantes e outros materiais bem conhecidos na técnica. A preparação das formulações farmaceuticamente aceitáveis contendo esses materiais é descrita em, por exemplo, a Remington: *The Science e Practice of Pharmacy*, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ou última edição.

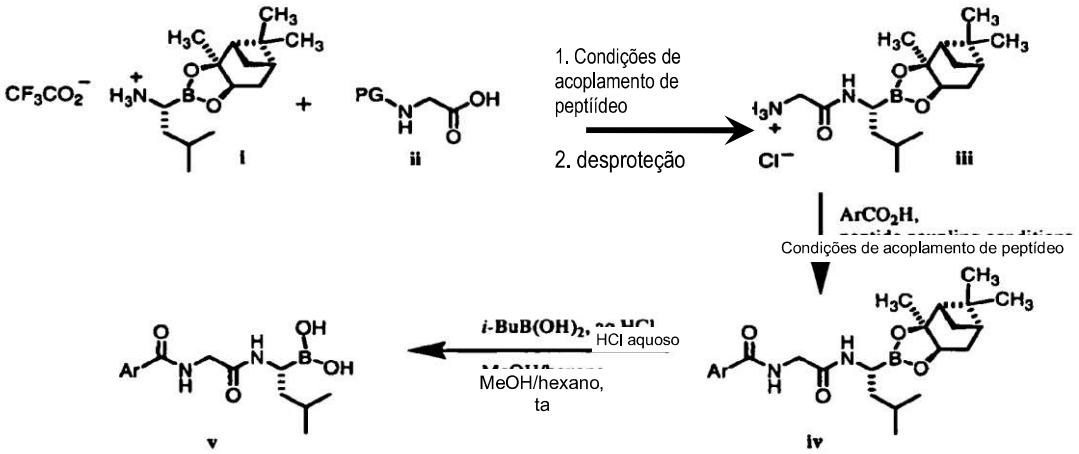
[00031] O pó liofilizado que compõe o composto de fórmula (I), de preferência, é preparado de acordo com os procedimentos descritos no Plamondon *et al*. WO 02/059131. Assim, em algumas modalidades, o método de preparação do pó liofilizado é constituído por: (a) preparar

uma mistura aquosa compreendendo um ácido borônico de peptídeo e um composto di-hidróxi e (b) liofilização da mistura.

Metodologia Sintética Geral

[00032] Os compostos de fórmula (I) podem ser obtidos por métodos conhecidos para uma das competências normais na técnica. Ver, por exemplo, Adams *et al*. al, Patente US 5.780.454; Pickersgill *et al*., International Patent Publication WO 2005/097809. Uma rota sintética exemplar é estabelecida no Esquema 1 abaixo.

Esquema 1:

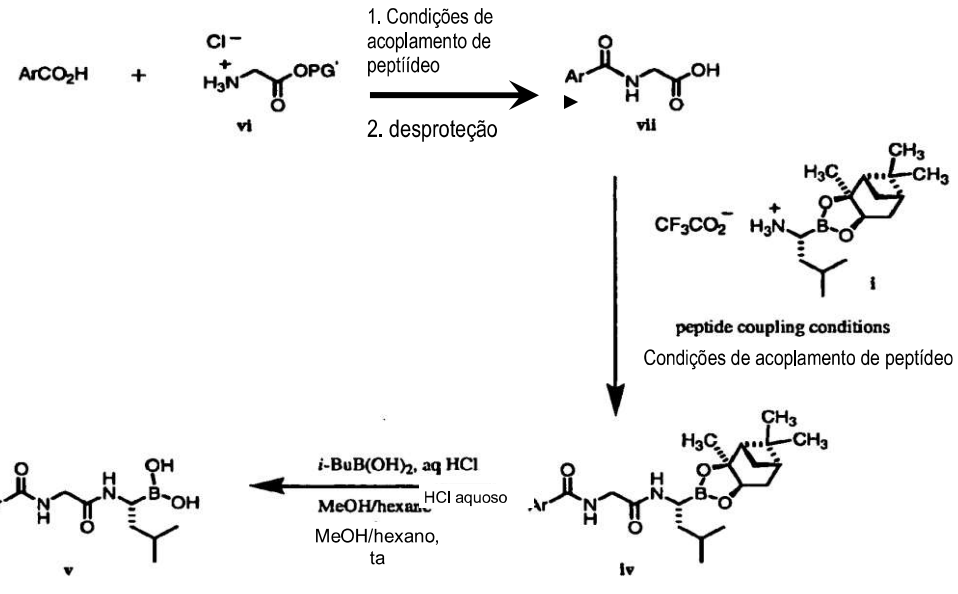


[00033] O acoplamento do composto I com uma glicina N-protegida (ii), seguido por desproteção N-terminal, fornece o composto iii. Exemplos de grupos de proteção adequados (PG) incluem, sem limitação, os grupos de proteção acila, por exemplo, formila, acetila (Ac), succinila (Suc), e metoxissuccinila e grupos de proteção uretano, por exemplo, terc-butoxicarbonila (Boc), benziloxicarbonila (Cbz) e fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc). A reação de acoplamento de peptídeo pode ser conduzida pela conversão anterior da porção de ácido carboxílico do composto ii a um éster ativado, por exemplo, um éster de O-(N-hidroxissuccinimida), seguido pelo tratamento com o composto i. Alternativamente, o éster ativado pode ser gerado *in situ* em contato com o ácido carboxílico com um reagente de acoplamento de peptídeo. Exemplos de reagentes de acoplamento de peptídeo

adequado incluem, sem limitação, reagentes carbodi-imida, por exemplo, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDC); reagentes fosfônio, por exemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfônio (BOP) e reagentes de urânio, por exemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N, N, N',N'-tetrametilurônio (TBTU).

[00034] O composto iii é, em seguida, acoplado com um ácido benzoico substituído ($ArCO_2H$) para fornecer o composto iv. As condições de acoplamento do peptídeo descritas acima para o acoplamento de compostos i e ii também são adequadas para acoplamento do composto iii com $ArCO_2H$. A desproteção da porção de ácido borônico fornece então o composto v. A etapa de desproteção é realizada, de preferência, por transesterificação em uma mistura bifásica compreendendo o composto iv de éster borônico, um receptor de ácido borônico orgânico, um alcanol menor, um solvente hidrocarboneto C_{5-8} e um ácido mineral aquoso.

Esquema 2:



[00035] Alternativamente, a ordem das reações de acoplamento pode ser revertida, como mostrado no Esquema 2. Assim, uma glicina O-protegida (vi) é primeiro associado a um ácido benzoico substituído

($ArCO_2H$), seguida por hidrólise do éster, para formar compostos vii. O acoplamento com composto i e ácido borônico desprotegido é realizado em seguida como descrito acima no Esquema 1 para fornecer o composto v.

Uso, Formulação e Administração

[00036] A presente invenção fornece compostos que são inibidores potentes do proteassoma. Os compostos podem ser testados tanto *in vitro* quanto *in vivo* para a capacidade de inibir a hidrólise de peptídeo mediado por proteassoma ou a degradação de proteínas.

[00037] Em outro aspecto, portanto, a invenção fornece um método para inibir uma ou mais atividades de uma peptidase de um proteassoma em uma célula, compreendendo contatar uma célula na qual a inibição do proteassoma é desejada com um composto descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster borônico ou anidrido de ácido borônico do mesmo.

[00038] A invenção também fornece um método para inibir a proliferação celular, que compreende contatar uma célula na qual essa inibição é desejada com um composto descrito aqui. A frase "inibir a proliferação celular" é usada para denotar a capacidade de um composto da invenção para inibir o crescimento do número de células ou o crescimento de células de contato em comparação com as células de não-contato com o inibidor. Uma avaliação da proliferação celular pode ser feita pela contagem de células usando um contador de células ou por um teste de viabilidade celular, por exemplo, um ensaio de MTT ou WST. Nos sítios onde as células estão em um crescimento sólido (por exemplo, um tumor sólido ou órgão), essa avaliação da proliferação celular pode ser feita através da medição do crescimento, por exemplo, com pinças e comparando o tamanho do crescimento das células em contato com as células de não-contato.

[00039] Preferencialmente, o crescimento das células em contato

com o inibidor é retardado, pelo menos, cerca de 50% em relação ao crescimento de células de não-contato. Em várias modalidades, a proliferação das células de contato é inibida pelo menos aproximadamente 75%, pelo menos aproximadamente 90%, ou pelo menos aproximadamente 95% em comparação às células não-contatadas. Em algumas modalidades, a frase "inibir a proliferação celular" inclui uma redução no número de células de contato, quando comparadas às células de não-contato. Assim, um inibidor de proteassoma que inibe a proliferação das células em uma célula de contato pode induzir a célula de contato a sofrer atraso de crescimento, a se submeter à parada do crescimento, a se submeter à morte celular programada (ou seja, apoptose) ou a se submeter à morte celular necrótica.

[00040] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (1), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou anidrido de ácido borônico do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00041] Se um sal farmaceuticamente aceitável do composto da invenção é utilizado nessas composições, de preferência, o sal é derivado de um ácido orgânico ou inorgânico ou base. Para revisões de sais adequados, ver, por exemplo, Berge *et al*, *J. Pharm. Sci*. 66:1-19 (1977) e Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[00042] Exemplos não-limitantes de sais de adição de ácido adequado incluem o seguinte: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, sulfonato de cânfora, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarator, luco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato,

metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

[00043] Os sais de base de adição adequados incluem, sem limitação, sais de amônio, sais de metais alcalinos, tais como lítio, sais de sódio e de potássio, sais de metal alcalino-terroso, tais como sais de cálcio e magnésio; outros sais de metais polivalentes, tais como os sais de zinco, com sais de base orgânico, como diciclo-hexilamina, N-metil-D-glucamina, t-butilamina, etileno diamina, etanolamina e colina, e sais com aminoácidos como a arginina, lisina, e assim por diante. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de adição de base de um composto de ácido borônico de fórmula (I), onde Z^1 e Z^2 são ambos hidróxi.

[00044] O termo "veículo farmaceuticamente aceitável" é aqui utilizado para se referir a um material que seja compatível com um sujeito recipiente, de preferência um mamífero, mais preferivelmente um ser humano, e é apropriado para a liberação de um agente ativo para o sítio de destino sonde encerre a atividade do agente. A toxicidade ou efeitos colaterais, se houver, relacionados com o veículo preferível, são compatíveis com um risco/benefício razoável para a utilização do agente ativo.

[00045] Os termos "veículo" ou "auxiliar" são utilizados indistintamente neste documento, e incluem todos e quaisquer solventes, diluentes e outros veículos líquidos, auxiliar de dispersão ou suspensão, agentes ativos de superfície, modificadores de pH, agentes isotônicos, agentes de espessamento ou emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e similares, conforme apropriado à forma de dosificação desejada. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 divulga vários veículos utilizados na

formulação de composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a preparação da mesma. Exceto na medida onde qualquer meio de transporte convencional for incompatível com os compostos da invenção, tais como a produção de qualquer efeito biológico indesejável ou de alguma outra forma de interação deletéria com qualquer outro(s) componente(s) da composição farmaceuticamente aceitável, sua utilização está prevista para estar dentro do escopo da presente invenção. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, trocadores de íon, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, como a albumina sérica humana, substâncias tampão como os fosfatos, carbonatos, hidróxido de magnésio e alumínio, glicina, ácido sórbico ou de sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais dos ácidos graxos saturados vegetais, água, água apirogênica, sais ou eletrólitos, como o sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio e sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, gordura de lã, açúcares como a lactose, glicose, sacarose e manitol, amido, como o amido de milho e amido de batata, celulose e seus derivados, como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose, tragacanto em pó, malte, gelatina, talco, excipientes, como a manteiga de cacau e ceras de supositório , óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja, glicóis, como propileno glicol e polietileno glicol, ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila, ágar, ácido algínico, solução salina isotônica, solução de Ringer, alcoóis, como etanol, álcool isopropílico, álcool, álcool hexadecílico e glicerol, ciclodextrinas como hidroxipropil β-ciclodextrina e sulfobutileter β-ciclodextrina, lubrificantes, tais como

lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, hidrocarbonetos de petróleo, como óleo mineral e petrolato. Agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, edulcorantes, flavorizantes e agentes aromatizantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes na composição, de acordo com o critério do formulador.

[00046] As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas por métodos bem conhecidos na técnica tais como processos de granulação convencional, de mistura, de dissolução, de encapsulamento, de liofilização ou emulsificante, entre outros. As composições podem ser produzidas em várias formas, incluindo grânulos, precipitados, ou partículas, pós, incluindo pós secos por congelamento, secos sob rotação ou seco em spray, pó amorfo, comprimidos, cápsulas, xaropes, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções.

[00047] De acordo com uma modalidade preferida, as composições desta invenção são formuladas para a administração de medicamentos a um mamífero, de preferência, um ser humano. Tais composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por via oral, parenteral, por spray de inalação, por via tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou através de um reservatório implantado. O termo "parenteral", como utilizado aqui inclui técnicas subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e injeção intracraniana ou técnicas de infusão. Preferencialmente, as composições são administradas por via oral, por via intravenosa ou subcutânea. As formulações da invenção podem ser projetadas para ser de curta ação, de rápida ação de liberação ou de longa ação. Além disso, os compostos podem ser administrados em um local ao invés de meios sistêmicos, tais como a administração (por exemplo, por

injeção) no local do tumor.

[00048] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, mas não estão limitados a, emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. 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 de solubilização 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, de algodão, amendoim, milho, sementes, azeite, mamona, gergelim e óleo), glicerol, álcool tetra-hidrofufurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e misturas dos mesmos. Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, agentes emulsionantes e de suspensão, edulcorantes, flavorizantes e agentes aromatizantes.

[00049] As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas injetáveis estéreis ou suspensões oleaginosas podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando agentes dispersantes ou agentes umectantes e agentes de suspensão. As preparações injetáveis estéreis podem ser também uma solução injetável estéril, uma suspensão ou emulsão em um diluente ou solvente parenteral não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão a água, a solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônico. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um meio solvente ou de suspensão. Para esta finalidade qualquer óleo fixo insípido pode ter utilizado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso,

ácidos graxos tais como ácido oleico são usados na preparação de injetáveis. As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, pela filtragem através de um filtro de retenção de bactérias ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis, que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outros meios injetáveis estéreis anteriores à utilização. As composições formuladas para administração parenteral podem ser injetadas por injeção de bolo ou por administração temporizada ou administradas por infusão contínua.

[00050] As formas de dosagem sólida para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nestas formas de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente inerte aceitável farmaceuticamente ou veículo tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) enchimento ou extensores como amido, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e acácia, c) umectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tais como ágar–ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, alguns silicatos e carbonatos de sódios, e) solução de agentes retardantes tal como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulim e argila bentonita, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender um agente tampão tal como fosfato ou carbonato

[00051] As composições sólidas de um tipo semelhante podem

também ser utilizadas como enchimento em cápsulas duras de gelatina usando tais excipientes como a lactose ou açúcar do leite, assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular e similares. A forma de dosagem sólida dos comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos pode ser preparada com revestimentos e invólucros tais como revestimento entérico e outros revestimentos bem conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. Opcionalmente, podem conter agentes opacificantes e podem ser também de uma composição que libera somente ingrediente(s) ativo(s), ou preferencialmente, em determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, em um uso prolongado. Exemplos de composições de combinação que podem pode ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser utilizadas como enchimento em cápsulas duras e flexíveis de gelatina usando tais excipientes como a lactose ou açúcar do leite, assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular e similares.

[00052] Os compostos ativos podem estar também em forma microencapsulada com um ou mais excipientes como observado acima. A dosagem sólida dos comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos pode ser preparada com revestimentos e invólucros tais como revestimento entérico, revestimento de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólida, o composto ativo pode ser mesclado com pelo menos um diluente inerte, tais como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem compreender também, como prática utilizada, substâncias adicionais além dos diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de preparação de comprimidos e auxiliares de preparação de comprimidos tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também

compreender um agente tampão. Opcionalmente, podem conter agentes opacificantes e podem ser também de uma composição que libera somente ingrediente(s) ativo(s), ou preferencialmente, em determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, em um uso prolongado. Exemplos de composições de combinação que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[00053] As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem emplastros, pomadas, cremes, loções, géis, pós, soluções, spray, inaladores ou emplastros. O componente ativo é mesclado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões que possam ser requeridos. Formulações oftalmológicas, gotas para os ouvidos e colírios também são contemplados como estando dentro do escopo da presente invenção. Além disso, a presente invenção contempla o uso de adesivos transdérmicos, que têm a vantagem de proporcionar liberação controlada de um composto para o corpo. Essas formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo ou dispensando o composto no meio adequado. Os intensificadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo de compostos através da pele. A taxa pode ser controlada tanto fornecendo uma taxa de controle da membrana quanto dispensando o composto em uma matriz de polímero ou gel.

[00054] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é administrado intravenosamente. Em tais modalidades, o composto de fórmula (I), onde Z^1 e Z^2 junto formam uma molécula derivada de um agente complexante de ácido borônico pode ser preparado sob a forma de um pó liofilizado, como descrito acima. O pó liofilizado é reconstituído preferencialmente pela adição de um solvente aquoso, adequado para as administrações farmacêuticas. Exemplos de

solventes para a reconstituição adequada incluem, sem limitação, água, solução salina e tampão fosfato-salino (PBS). Preferencialmente, o pó liofilizado é reconstituído com solução salina normal (0,9%). Após a reconstituição, um equilíbrio é estabelecido entre um composto éster boronato e os compostos correspondentes de ácido borônico livre. Em algumas modalidades, o equilíbrio é alcançado rapidamente, por exemplo, dentro de 10 a 15 minutos, após a adição de meio aquoso. As concentrações relativas de éster boronato e de ácido borônico presentes em equilíbrio é dependente de parâmetros, como, por exemplo, o pH da solução, temperatura, a natureza do agente complexantes de ácido borônico e a relação entre o agente complexante de ácido borônico e o composto de éster boronato presente no pó liofilizado.

[00055] As composições farmacêuticas da invenção de preferência são formuladas para administração a um paciente que tem, ou corre risco de desenvolver ou reincidir de um distúrbio mediado por proteossoma. O termo "paciente", como usado aqui, significa um animal, de preferência um mamífero, mais preferivelmente um ser humano. As composições farmacêuticas preferidas da invenção são aquelas formuladas para administração oral, intravenosa ou subcutânea. No entanto, nenhuma das formas de dosagem acima contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção está exatamente dentro dos limites da experimentação de rotina e, portanto, exatamente dentro do escopo de aplicação da presente invenção. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da invenção podem ainda compreender um agente terapêutico. Em algumas modalidades, este outro agente terapêutico é aquele normalmente administrado a pacientes com a doença ou condição a ser tratada.

[00056] Por "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma

quantidade suficiente para provocar uma redução detectável em atividade proteassoma ou a gravidade de um distúrbio mediado por proteossoma. A quantidade de inibidor de proteassoma necessária dependerá da eficácia do inibidor de determinado tipo de células e da duração do tempo necessário para tratar o distúrbio. Também deve ser entendido que uma dosagem específica e um regime de tratamento para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico utilizado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo e a dieta do paciente, o tempo de administração, a taxa de excreção, as combinações de drogas, o julgamento do médico e a gravidade da doença específica a ser tratada. A quantidade de agente terapêutico adicional presente em uma composição da presente invenção não será tipicamente mais do que a quantidade normalmente ser administrada em uma composição que compreende que o agente terapêutico como o único agente ativo. Preferencialmente, a quantidade de agente terapêutico adicional será de aproximadamente 50% para aproximadamente 100% da quantidade normalmente presente em uma composição que compreende o agente como o único agente terapeuticamente ativo.

[00057] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar um paciente que tem, ou corre risco de desenvolver ou reincidir de um distúrbio mediado por proteossoma. Conforme utilizado aqui, o termo "distúrbio mediado por proteossoma" inclui qualquer distúrbio, doença ou condição causada ou caracterizada por um aumento na expressão de proteassoma ou atividade, ou que requeira atividade de proteassoma. O termo "distúrbio mediado por proteossoma" também inclui qualquer distúrbio, doença ou condição onde a inibição da atividade de proteassoma é benéfica.

[00058] Por exemplo, os compostos e as composições farmacêuticas da invenção são úteis no tratamento de distúrbios

mediados por proteínas (por exemplo, NFκB, $p27^{kip}$, $p21^{WAF/CIP1}$, p53), que são regulados pela atividade de proteassoma. Distúrbios relevantes incluem doenças inflamatórias (por exemplo, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), osteoartrite, dermatose (por exemplo, a dermatite atópica, psoríase)), distúrbios vasculares proliferativos (por exemplo, a aterosclerose, restenose), doenças oculares proliferativas (por exemplo, a retinopatia diabética), doenças proliferativas benignas (por exemplo, hemangiomas), doenças auto-imunes (por exemplo, esclerose múltipla, tecidual e rejeição de órgãos), bem como a inflamação associada à infecção (por exemplo, as respostas imunes), doenças neurodegenerativas (por exemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, doença do neurônio motor, dor neuropática, distúrbios de tripleto repetido, astrocitoma e neurodegeneração como resultado de doença do fígado causada por bebidas alcoólicas), lesão isquêmica (por exemplo, acidente vascular cerebral) e caquexia (por exemplo, a quebra de proteína muscular acelerada que acompanha vários estados fisiológicos e patológicos (por exemplo, lesão do nervo, o jejum, febre, acidose, infecção por HIV aflição do câncer e algumas endocrinopatias)).

[00059] Os compostos e as composições farmacêuticas da invenção são particularmente úteis para o tratamento de câncer. Conforme utilizado aqui, o termo "câncer" se refere a um distúrbio celular caracterizado pela proliferação celular descontrolada ou desregulamentação, diminuição da diferenciação celular, capacidade inadequada de invadir tecidos circundantes e/ou a capacidade de estabelecer um novo crescimento em sítios ectópicos. O termo "câncer" inclui, mas não está limitado a, tumores sólidos e tumores pelo sangue. O termo "câncer" abrange as doenças de pele, tecidos, órgãos, ossos, cartilagens, sangue e vasos. O termo "câncer" ainda

engloba câncer primário e metastático.

[00060] Exemplos não-limitantes de tumores sólidos que podem ser tratados com os inibidores de proteassoma divulgados incluem câncer de pâncreas, câncer de bexiga, câncer colorretal, câncer de mama, incluindo o câncer de mama metastático, câncer de próstata, incluindo câncer de próstata andrógeno-dependente e andrógeno-independente; câncer renal, incluindo, por exemplo, carcinoma de células renais, câncer hepatocelular, câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de células não-pequenas (NSCLC), carcinoma bronquíolo-alveolar (BAC) e adenocarcinoma do pulmão, câncer do ovário, incluindo, por exemplo, câncer epitelial progressivo ou câncer peritoneal primário, câncer cervical, câncer gástrico, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, incluindo, por exemplo, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; melanoma, câncer neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos metastáticos; tumores cerebrais, incluindo, por exemplo, gliomas, oligodendrogliomas anaplásico, glioblastoma multiforme adulto e astrocitoma anaplásico de adultos; câncer ósseo e sarcoma dos tecidos moles.

[00061] Exemplos não-limitantes de doenças hematológicas que podem ser tratadas com os inibidores de proteassoma divulgados incluem a leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), incluindo a CML e a fase acelerada de explosão CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crônica (CLL), doença de Hodgkin (HD), linfoma não-Hodgkin (NHL), incluindo o linfoma folicular e linfoma de célula do manto, linfoma de células B; linfoma de célula T; mieloma múltiplo (MM); macroglobulinemia de Waldenström; síndromes mielodisplásicas $(MDS)_x$ incluindo anemia refratária (RA), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), (anemia refratária com excesso de blastos (RAEB), e RAEB em

transformação (RAEB-T) e síndromes mieloproliferativas.

[00062] Em algumas modalidades, o composto ou a composição da invenção são usados para tratar um paciente que tem ou em risco de desenvolver ou reincidir de um câncer selecionado do grupo consistindo em mieloma múltiplo e linfoma de células do manto.

[00063] Em algumas modalidades, o inibidor de proteassoma da invenção é administrado em conjunto com outro agente terapêutico. O outro agente terapêutico também pode inibir o proteassoma ou pode ser exercido por um mecanismo diferente. Em algumas modalidades, este outro agente terapêutico é aquele normalmente administrado a pacientes com a doença ou condição a ser tratada. O inibidor de proteassoma da invenção pode ser administrado com outro agente terapêutico em forma de dosagem única ou como forma de dosagem em separado. Quando administrado como uma forma de dosagem em separado, o outro agente terapêutico pode ser administrado antes, ao mesmo tempo onde ou após a administração do inibidor de proteassoma da invenção.

[00064] Em algumas modalidades, um inibidor de proteassoma da fórmula (I) é administrado em conjunto com um agente anticancerígeno. Conforme utilizado aqui, o termo "agente anticancerígeno" refere-se a qualquer agente administrado a um indivíduo com câncer para fins de tratamento do câncer.

[00065] Exemplos não-limitantes de agentes quimioterápicos indutores de danos no DNA incluem os inibidores da topoisomerase I (por exemplo, irinotecano, topotecano, camptotecina e análogos ou seus metabolitos, e doxorrubicina); inibidores da topoisomerase π (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo e daunorrubicina); agentes alquilantes (por exemplo, melfalano, clorambucila, bussulfan, 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 radicais livres, como bleomicina; miméticos e análogos (por exemplo, 5-fluorouracila, capecitibina, gencitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatin e hidroxiureia).

[00066] Agentes quimioterapêuticos que interrompem a replicação celular incluem: paclitaxel, docetaxel e análogos relacionados; vimblastina vincristina e análogos relacionados; talidomida, a lenalidomida e análogos relacionados (por exemplo, CC-5013 e CC-4047); inibidores de proteína tirosina quinase (por exemplo, o mesilato de imatinib e gefitinib); inibidores proteassoma (por exemplo, o bortezomib); inibidores de NF-κB, incluindo os inibidores da quinase do IκB, anticorpos que se ligam a proteínas superexpressas em cânceres e, assim, replicação celular sub-regulada (por exemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab e bevacizumab); e outros inibidores de proteínas ou enzimas conhecidos por serem super-regulados ou superexpressos ou ativados em cânceres, a inibição de que sub-regula a replicação celular.

[00067] Para que esta invenção possa ser mais bem compreendida, são apresentados os seguintes exemplos de testes e de preparativos. Estes exemplos ilustram como fazer ou testar compostos específicos e não devem ser interpretados como limitando o escopo da invenção de alguma forma.

Exemplos

Abreviações:

DCM:	cloreto de metileno
DIEA	di-isopropiletilamina
EDCI	Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida
EtOAc	acetato de etila
h	horas
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
TBTU	Tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N´,N'-tetrametilurônio
HOBt	Hidrato de 1-hidroxibenztriazol
LCMS	espectrometria de massa de cromatografia líquida

min minutos
tr tempo de retenção a partir de espectros de conjunto de diodos

Métodos LC-MS Analítico

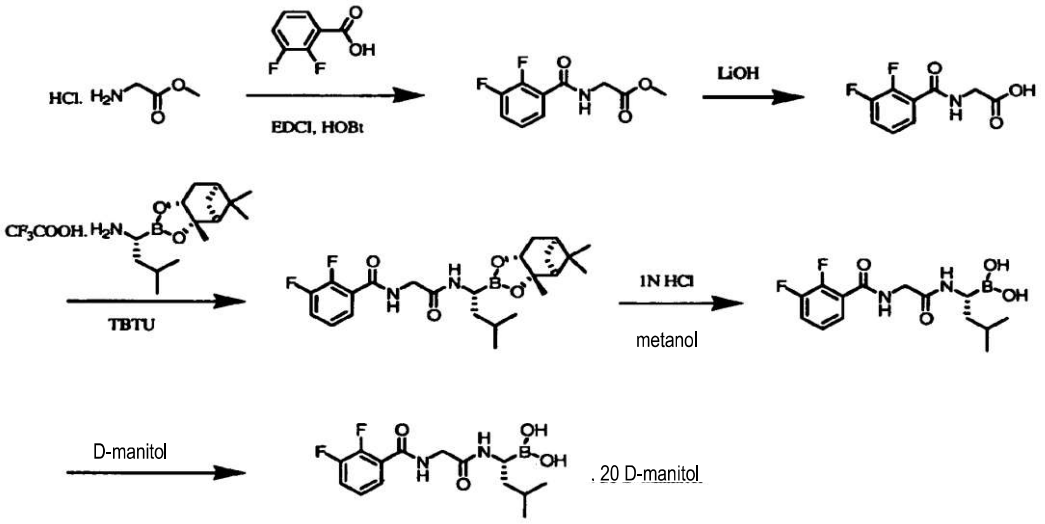
[00068] Os espectros foram realizados em uma coluna Symmetry C18-3,5µm - 4,6 x 50 mm utilizando o seguinte gradiente:

Solvente A: 2% de álcool isopropílico, 98% de água, 10 mM de NH4OAc

Solvente B: 75% de acetonitrila, 25% de metanol, 10mM de NH4OAc

Tempo [min]	Taxa de fluxo [mL/min]	% de solvente B
0,0	1,0	5,0
3,5	1,0	100,0
4,9	1,0	100,0
5,0	1,0	5,0

Exemplo 1: Síntese do ácido [(1R)-1-({[(2,3-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico-20 D-manitol (I-1)



Etapa 1: [(2,3-difluorobenzoil)amino] acetato de metila

[00069] A uma solução de ácido 2,3-difluorobenzoico (0,190 g, 1,2 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foram adicionados cloridrato de éster metílico da glicina (0,150 g, 1,2 mmol), HOBT (0,162 g, 1,2 mmol), DIEA (0,209 mL, 1,2 mmol) e EDCI (0,252 g, 1,3 mmol). A

mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi dissipada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e o produto foi dividido em DCM. A separação da camada orgânica seguida da remoção do solvente resultou em [(2,3-difluorobenzoil)amino]acetato de metila que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

Etapa 2: ácido [(2,3-difluorobenzoil)amino] acético

[00070] A uma solução de [(2, 3-difluorobenzoil)amino]acetato de metila(0,250 g, 1,1 mmol) em metanol (7 mL) foram adicionados hidróxido de lítio (0,053 g, 2,2 mmols) e água (3 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com água (20 mL) e acidificada com 1N de HCl (5 mL). O produto foi dividido em DCM/metanol (4:1). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e o solvente removido para resultar em ácido [(2,3-difluorobenzoil)amino] acético que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

Etapa 3: 2,3-difluoro-N-[2-(1R)-3-metil-1-(3aR,4R,6R,7aS)-3a, 5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-13,2-benzodioxaborol-2-illbutil}amino)-2-oxoetil]benzamida

[00071] A uma solução de ácido [(2,3-difluorobenzoil) amino] acético (0,205 g, 0,95 mmol) em dimetilformamida (10 mL) foram adicionados TBTU (0,337 g, 1,0 mmol) e (1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-l,2,3-benzodioxaborol-2-illbutan-1-amina como seu sal trifluoroacetato (0,362 g, 0,95 mmol). A mistura esfriou a 0^{o}C e DIEA (0,498 mL, 2,9 mmols) foi adicionado gota a gota. A mistura da reação pôde ser aquecida em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi dissipada com água (100 ml) e o produto dividido em DCM. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e o solvente removido para resultar em 2,3-difluoro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-

[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-l,2,3-benzodioxaborol-2-il]butil) amino)-2-oxoetil] benzamida.

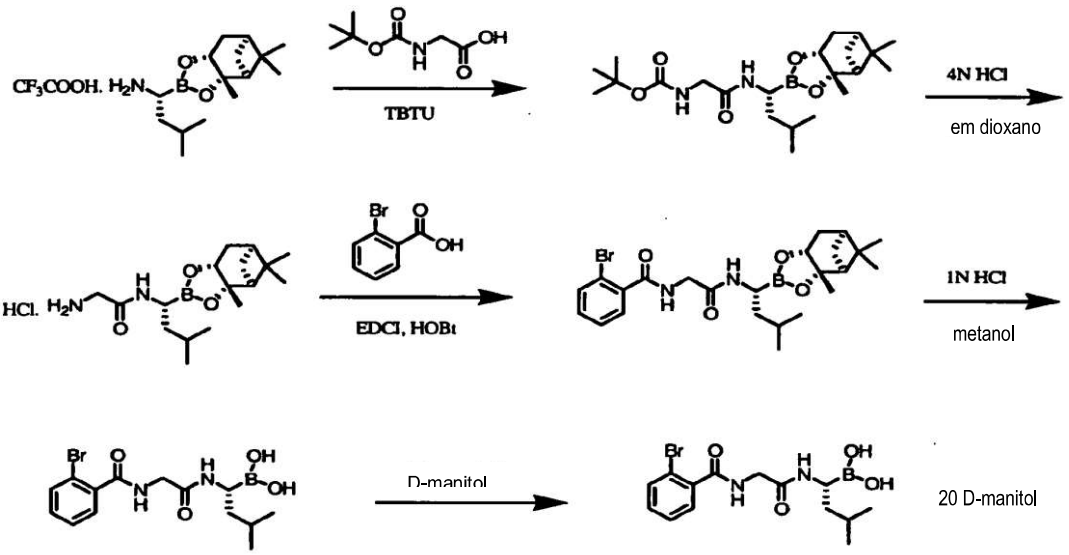
Etapa 4: ácido [(1R)-1-({[(23-difluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

[00072] A uma solução de 2,3-difluoro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-l,3,2-benzodioxaborol-2-illbutil]amino)-2-oxoetil]benzamida (0.536 g, 1,2 mmol) em metanol/IN HCl (1:1) (1,5 mL) foram adicionados heptanol (1 mL) e boronato de isobutila (0,207 g, 2,0 mmols) A mistura de reação foi agitada durante a noite. A camada heptanol foi separada e a camada de metanol/HCl foi concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para resultar em ácido [(1R)-1-({[(2,3-difluorobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico.

Etapa 5: ácido [(1R)-1({[(2,3-difluorobenzoil)amino] acetil}amino)-3-metilbutil] borônico. 20 D-manitol (I-l)

[00073] A uma solução de ácido [(1R)-1({[(2,3-difluorobenzoil)amino] acetil}amino)-3-metilbutil] borônico (0,085 g, 0,26 mmol) em álcool t-butílico (2 mL) e água (5 D mL) foi adicionado D-manitol (0,943 g, 5,2 mmols). A solução foi aquecida e mexida até ser completamente dissolvida. A solução foi então congelada e o solvente removido por liofilização para resultar em ácido [(1R)-1-({[(2,3-difluorobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico -20 D-manitol (I-1) (0,98 g, 97%).

Exemplo 2: Síntese de ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico. 20 D-manitol (I-5)



Etapa 1: [2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butila

[00074] A uma mistura de (1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butano-1-amina como sal trifluoroacetato (4,9 g, 10,8 mmols), N-●- (terc-butoxicarbonil glicina) (1,98 g, 11,3 mmols) e TBTU (3,81 g, 11,9 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado gota a gota por 15 min uma solução do DIEA (5,64 mL, 32,4 mmols) em DCM (25 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite e foi concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para resultar em [2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butila (2,5 g, 55%).

Etapa 2: 2-amino-N-{(1R)-3-metil-1-[{(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}acetamida

[00075] A uma solução de [2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butila foi adicionado 4M de HCl em dioxano (5,9 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2h e concentrada para resultar em 2-amino-N-{(1R)-3-metil-1-

[{(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}acetamida que foi mantida na próxima etapa sem purificação.

Etapa 3: 2-bromo-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-l,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida

[00076] A uma solução de ácido 2-bromobenzoico (0,124 g, 0,62 mmol) em diclorometano (2,25 mL) foram adicionados EDCI (0,119 g, 0,62 mmol), HOBT (0,084 g, 0,62 mmol), N-metil morfolina (0,185 mL, 1,68 mmol) e 2-amino-N-{(1R)-3-metil-1-[{(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}acetamida (0,2 g, 0,56 mmol) A mistura da reação foi agitada por 2 horas e foi concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. As soluções orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para resultar em 2-bromo-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil] benzamida (0,22 g, 78%).

Etapa 4: ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico

[00077] A uma solução de 2-bromo-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil] benzamida (0,220 g, 0,44 mmol) em metanol/hexano (1:1) foram adicionados 1N de HCl (1 mL, 1,0 mmol) e boronato de isobutila (0,078 g, 0,76 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para resultar em ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico (0,119 g, 73%).

Etapa 5: ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico.20 D-manitol (I-5)

[00078] A uma solução de ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico (0,103 g, 0,28 mmol) em álcool terc-butílico (9 mL) e água (15 mL) foi adicionado D-manitol (1,01 g, 5,5 mmols). A solução foi aquecida e mexida até ser dissolvida completamente. A solução foi então congelada e o solvente removido por liofilização para resultar em ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico ● 20 D-manitol (1-5) (0,92 g, 84 %).

[00079] Os compostos na tabela a seguir foram elaborados a partir dos materiais adequados, a partir de um método análogo ao do Exemplo 1 ou 2:

I-1	LCMS:ES-327, 3, tr = 3, 36 min
I-2	LCMS:ES-343, 2, tr = 3, 62 min
I-3	LCMS:ES-327,3, tr = 3, 49 min
I-4	LCMS:ES-327,2, tr = 3, 27 min
I-5	LCMS:ES-369,1, tr = 3, 30 min ^{1}H RMN (300 MHz, d_4-MeOD) δ 7,62 (dd, 1H), 7,28-7,50 (m, 3H), 4,19 (s, 2H), 2,70-2,78 (m,1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,26-1,40 (m, 2H) e 0,89 (d, 6H)
I-6	LCMS:ES-309,1, tr = 3, 14 min
I-7	LCMS:ES-343,2, tr = 3, 30 min
I-8	LCMS:ES-309,3, tr = 3, 23 min
I-9	LCMS:ES-327,3, tr = 3, 49 min
I-10	LCMS:ES-325,2, tr = 3, 58 min

I-11	LCMS:ES-359,2, tr = 3, 66 min ^{1}H RMN (300 MHz, d_4-MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,74-2,82 (m,1H), 1,62-1,78 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 2H) e 0,95 (d, 6H)
I-12	LCMS:ES-359,2, tr = 3, 95 min
I-13	LCMS:ES-309,2, tr = 3, 34 min
I-14	LCMS:ES-343,2, tr = 3, 44 min
I-15	LCMS:ES-359,2, tr = 3, 26 min
I-16	LCMS:ES-325,2, tr = 3, 20 min
I-17	LCMS:ES-327,3, tr = 3, 39 min
I-18	LCMS:ES-343,2, tr = 3, 58 min
I-19	LCMS:ES-325,1, tr = 3, 51 min
I-20	LCMS:ES-359,2, tr = 3, 54 min
I-21	LCMS:ES-359,2, tr = 3, 99 min

Exemplo 2: Ensaio de Proteassoma 20S

[00080] A 1 µl de substância de ensaio dissolvida em DMSO em uma placa de microtitulação preta de 384 poços são adicionados 25 mL de tampão de ensaio a 37°C contendo ativador humano PA28

(Boston Biochem, 12 nM final) com Ac-WLA-AMC (substrato seletivo β5) (15 μM final), seguido por 25 μL de tampão de ensaio a 37°C contendo proteassoma 20S humano (Boston Biochem, 0,25 nM final). O tampão de ensaio é composto por 20 mM HEPK, 0,5 mM de EDTA e 0,01% BSA, pH 7,4. A reação é seguida por um leitor de placas BMG Galaxy (37°C, excitação 380 nm, emissão 460 nm, ganho 20). A percentagem de inibição é calculada em relação a 0% de controle de inibição (DMSO) e 100% de controle de inibição (10 μM de bortezomib).

[00081] Quando testado neste ensaio, os compostos 1-1 a 1-21 todos os IC_{30} exibiram valores inferiores a 50 nM.

Exemplo 3: Ensaio de Antiproliferação

[00082] HCT-116 (1000) ou outras células tumorais em 100 μL de meio apropriado de cultura celular (McCoy 5A para HCT-116, Invitrogen), suplementado com 10% de soro fetal bovino (Invitrogen) são semeadas nos poços de uma placa de 96 poços de cultura de células e incubadas durante a noite a 37°C. Os compostos de teste são adicionados aos poços e as placas são incubadas por 96 horas a 37°C. MTT ou reagente WST (10 μL, Roche) são adicionados a cada poço e incubados por 4 horas a 37°C, como descrito pelo fabricante. Para MTT o corante metabolizado é solubilizado durante a noite de acordo com as instruções do fabricante (Roche). A densidade óptica de cada placa é lida em 595 nm (primária) e 690 nm (referência) para o MTT e 450 nm e foi para o WST utilizando um espectrofotômetro (Molecular Devices). Para o MTT os valores de referência da densidade óptica são subtraídos dos valores do comprimento de onda primária. A percentagem de inibição é calculada usando os valores de um controle DMSO definido para 100%.

Exemplo 4: Modelo de Eficácia de Tumor *in vivo*

[00083] HCT-116 (2-5 x 10^6) recentemente dissociada ou outras

células tumorais em 100 µL de meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) são assepticamente injetadas no espaço subcutâneo no flanco direito dorsal dos camundongos fêmea CD-1 sem pelo (5-8 semanas de idade, Charles River), utilizando uma agulha de 1ml 26 3/8-ga (Becton Dickinson Ref Nº 309625). Como alternativa, alguns modelos de xenotransplante requerem a passagem em série de fragmentos do tumor. Nestes casos, pequenos fragmentos de tecido do tumor (aproximadamente 1 mm^3) são implantados por via subcutânea no flanco direito dorsal do anestesiado (3 a 5% de mistura isoflourano/oxigênio) camundongos CB-17/SCID (5 a 8 semanas de idade, Charles River) através de um trocarte de 13-ga (Popper & Sons 7927). Começando no dia 7 após a inoculação, os tumores são medidos duas vezes por semana usando um paquímetro. Os volumes de tumor são calculados usando procedimentos padrão (0,5 x (comprimento x largura^2)). Quando os tumores atingem um volume de aproximadamente 200 milímetros os ratos são escolhidos aleatoriamente em grupos de tratamento e começam a receber tratamento medicamentoso. A dosagem e os horários são fixados para cada experimento com base nos resultados anteriores obtidos a partir de estudos de farmacocinética/farmacodinâmica e de dosagem máxima tolerada. O grupo de controle receberá o veículo sem qualquer fármaco. Normalmente, composto de ensaio (100-200 µL) é administrado por via intravenosa (agulha 27-ga), oral (agulha de alimentação 20-ga) ou via subcutânea (agulha 27-ga) em várias doses e horários. O tamanho do tumor e o peso corporal são medidos duas vezes por semana e o estudo é encerrado quando o controle dos tumores atinge aproximadamente 2000 mm^3.

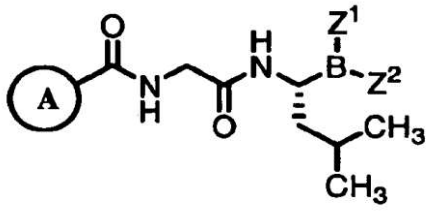
[00084] Enquanto a invenção que precede foi descrita em detalhes para fins de clareza e compreensão, essas modalidades particulares devem ser consideradas como ilustrativas e não restritivas. Um

versado na técnica poderá constatar, a partir da leitura da divulgação, que podem ser feitas várias mudanças na forma e no detalhe sem se afastar do verdadeiro escopo da invenção, que deve ser definido pelas reivindicações anexas ao invés das modalidades específicas.

[00085] A literatura de patente e científica aqui referida estabelece o conhecimento que está disponível para aqueles com habilidade na técnica. A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos utilizados aqui têm o mesmo significado comumente entendido por aqueles versados na técnica à qual pertence esta divulgação. As patentes emitidas, as referências e os pedidos aqui citados são incorporados por referência na mesma medida que cada um foi especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência. No caso de inconsistências, a presente descrição, incluindo definições, será controlada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta fórmula (I):

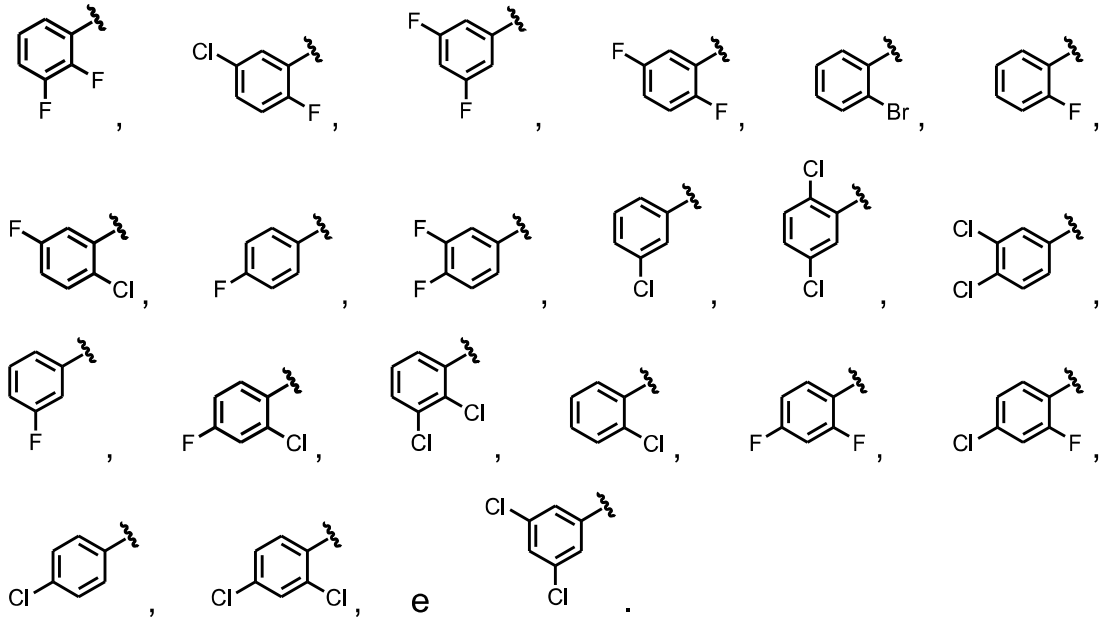


(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou anidrido de ácido borônico do mesmo, em que:

Z^1 e Z^2 cada um são independentemente hidróxi; ou Z^1 e Z^2 junto formam uma porção derivada a partir de um agente complexo de ácido borônico; e

anel A é selecionado do grupo constituído por:



2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um de Z^1 e Z^2 é hidroxi.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z^1 e Z^2 juntos formam uma porção derivada de um agente complexante de ácido borônico.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

ácido [(1R)-1-({[(2,3-difluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(5-cloro-2-fluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3,5-difluorobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,5-difluorobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-fluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(4-fluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3,4-difluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3-clorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3,4-diclorobenzoil)amino]acetil{amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3-fluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-cloro-4-fluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-(([(2,3-diclorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-clorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,4-difluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(4-cloro-2-fluorobenzoil)amino]acetil)amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(4-clorobenzoil)amino] acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,4-diclorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico; e

ácido [(1R)-1-({[(3,5-diclorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou anidrido de ácido borônico do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um éster de manitol de um composto de ácido borônico selecionado a partir do grupo que consiste em:

ácido [(1R)-1-({[(2,3-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(5-cloro-2-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3,5-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,5-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-bromobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-

metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-cloro-5-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(4-fluorobenzoil)amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3,4-difluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3-clorobenzoil)amino] acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3,4-diclorobenzoil)amino] acetil) amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(3-fluorobenzoil] amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-cloro-4-fluorobenzoil) amino} acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,3-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2-clorobenzoil) amino] acetil} amino}-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,4-difluorobenzoil) amino] acetil}amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(4-cloro-2-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(4-clorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

ácido [(1R)-1-({[(2,4-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico;

e ácido [(1R)-1-({[(3,5-diclorobenzoil) amino] acetil}amino)-

3-metilbutil] borônico.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido [(1R)-1-({[(2,4-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um anidrido de ácido borônico desse.

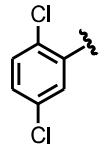
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido [(1R)-1-({[(2,3-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um anidrido de ácido borônico desse.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido [(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um anidrido de ácido borônico desse.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido [(1R)-1-({[(4-cloro-2-fluorobenzoil) amino] acetil} amino)-3-metilbutil] borônico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um anidrido de ácido borônico desse.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido [(1R)-1-({[(5-cloro-2-fluorobenzoil)amino]acetil}amino)-3-metilbutil] borônico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um anidrido de ácido borônico desse.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z^1 e Z^2 juntos formam uma porção derivada de um agente complexante de ácido borônico, e o anel A é:



.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para o uso no tratamento de câncer.

14. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para tratar câncer.