

C07F 5/02 (2015.01) **C07F 5/04** (2015.01)
C07F 5/06 (2015.01) **A61K 38/05** (2015.01)
A61P 35/00 (2015.01) **A61P 29/00** (2015.01)
C07K 5/06 (2015.01) **C07K 5/78** (2015.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2009.06.16**

(30) Prioridade(s): **2008.06.17 US 132244 P**
2009.03.31 US 211499 P

(43) Data de publicação do pedido: **2011.05.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.04.08**
165/2015

(73) Titular(es):

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.
40 LANDSDOWNE STREET CAMBRIDGE, MA
02139 US

(72) Inventor(es):

ERIC L. ELLIOTT US
ABU J. FERDOUS US
MICHAEL J. KAUFMAN US
SONJA A. KOMAR US
DEBRA L. MAZAIK US

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE ÉSTERES DE BORONATO E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA NOVOS COMPOSTOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE PROTEASSOMA. A INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS COMPOSTOS DA INVENÇÃO E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES NO TRATAMENTO DE VÁRIAS DOENÇAS.

RESUMO

"COMPOSTOS DE ÉSTERES DE BORONATO E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"

A presente invenção proporciona novos compostos úteis como inibidores de proteassoma. A invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção e métodos de utilização das composições no tratamento de várias doenças.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE ÉSTERES DE BORONATO E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"

Prioridade

Este pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. com o N.º de Série. 61/132,244, apresentado em 17 de junho de 2008, e Pedido de Patente Provisório U.S. com o N.º de Série. 61/211,499, apresentado em 31 de março de 2009.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos de ésteres de boronato úteis como inibidores de proteassoma. A invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção, e métodos de utilização das composições no tratamento de várias doenças.

Antecedentes da Invenção

Os compostos de ácido borónico e ésteres de boronato apresentam uma variedade de atividades biológicas farmacêuticamente úteis. Shenvi *et al.*, Patente U.S. N.º 4,499,082 (1985), divulga que os ácidos borónicos de péptidos são inibidores de certas enzimas proteolíticas. Kettner e Shenvi, Patente U.S. N.º 5,187,157 (1993), Patente U.S. N.º 5,242,904 (1993) e Patente U.S. N.º 5,250,720 (1993), descrevem uma classe de ácidos borónicos de péptidos que inibem proteases semelhantes a tripsina. Kleeman *et al.*, Patente U.S. N.º 5,169,841 (1992), divulga ácidos borónicos de péptidos modificados em posição N-

terminal que inibem a ação da renina. Kinder *et al.*, Patente U.S. N.º 5,106,948 (1992), divulga que certos compostos de ácido borónico inibem o crescimento de células cancerosas. Magde *et al.*, WO 04/022070 divulga compostos de ácido borónico de péptidos que inibem a trombina. Boucher, Publicação de Pedido de Patente U.S. N.º 2006/0084592 divulga vários sais de adição básicos de compostos de ácido borónico de péptidos. Bachovchin *et al.*, WO 07/005991, divulga compostos de ácido borónico de péptidos que inibem a proteína de ativação de fibroblastos.

Os compostos de ésteres e ácido borónico são particularmente promissores como inibidores de proteassoma, uma protéase multicatalítica responsável pela maioria da renovação da proteína intracelular. Adams *et al.*, Patente U.S. N.º 5,780,454 (1998), descreve compostos de ésteres e ácido borónico de péptidos úteis como inibidores de proteassoma. A referência também descreve a utilização de compostos de ésteres e ácido borónico para reduzir a taxa de degradação de proteína muscular, para reduzir a atividade de NF- κ B numa célula, para reduzir a taxa de degradação da proteína p53 numa célula, para inibir a degradação de ciclina numa célula, para inibir o crescimento de uma célula cancerosa e para inibir a adesão celular dependente de NF- κ B. Furet *et al.*, WO 02/096933, Chatterjee *et al.*, WO 05/016859, e Bernadini *et al.*, WO 05/021558 e WO 06/08660, divulgam compostos de ésteres e ácido borónico adicionais que são referidos como tendo atividade inibidora de proteassomas.

Ciechanover, *Cell*, 79:13-21 (1994), divulga que o proteassoma é a componente proteolítica da via de ubiquitina-proteassoma, na qual as proteínas são visadas para degradação por conjugação com múltiplas moléculas de ubiquitina. Ciechanover também divulga que a via de

ubiquitina-proteassoma desempenha um papel chave numa variedade de processos fisiológicos importantes. Rivett *et al.*, *Biochem. J.* 291:1 (1993) divulga que o proteassoma apresenta atividades de peptidase triptica, quimotriptica, e peptidilglutamil-peptidase. O núcleo catalítico do proteassoma 26S é constituído pelo proteassoma 20S. McCormack *et al.*, *Biochemistry* 37:7792 (1998), descreve que uma variedade de 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*-succinilo, AMC é 7-amino-4-metilcumarina e 2NA é 2-naftilamina, são dissociados pelo proteassoma 20S.

A inibição de proteassomas representa uma estratégia nova importante no tratamento de cancro. King *et al.*, *Science* 274:1652-1659 (1996), descreve um papel essencial para a via de ubiquitina-proteassoma na regulação de ciclo celular, crescimento neoplásico e metástase. Os autores revelam que um número de proteínas reguladoras chave, incluindo ciclinas, e as cinases dependentes de ciclina p21 e p27^{KIP1}, são temporalmente degradadas durante o ciclo celular pela via de ubiquitina-proteassoma. A degradação ordenada destas proteínas é necessária para que a célula progrida através do ciclo celular e sofra mitose.

Além disso, a via de ubiquitina-proteassoma é necessária para regulação da transcrição. Palombella *et al.*, *Cell*, 78:773 (1994), revela que a ativação do fator de transcrição NF- κ B é regulada pela degradação mediada proteassomas da proteína inibidora I κ B. Por sua vez, o NF- κ B desempenha um papel central na regulação de genes envolvidos em respostas imunológicas e inflamatórias. Read *et al.*, *Imunidade* 2:493-506 (1995), revelam que a via de ubiquitina-proteassoma é necessária para a expressão de moléculas de adesão celular, tais como a E-selectina, ICAM-

1 e VCAM-1. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993), revela que moléculas de adesão celular estão envolvidas na metástase de tumores e angiogénese *in vivo*, coordenando a adesão e extravasão de células tumorais para e a partir da vasculatura para sítios tecidulares distantes dentro do corpo. Além do mais, Beg e Baltimore, *Science* 274:782 (1996), revelam que o NF- κ B é um fator de controlo antiapoptótico e a inibição da ativação do NF- κ B torna as células mais sensíveis às solicitações ambientais e agentes citotóxicos.

O inibidor de proteassoma VELCADE® (bortezomib; ácido *N*-2-pirazinacarbonil-L-fenilalanina-L-leucinaborónico) é o primeiro inibidor de proteassoma a conseguir aprovação regulamentar. Mitsiades *et al.*, *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), revê os estudos clínicos que conduziram à aprovação do bortezomib para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um terapia anterior. Fisher *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 30:4867 (2006), descreve um estudo de Fase II multicêntrico internacional que confirma a atividade do bortezomib em doentes com linfoma das células do manto recidivo ou refratário. Ishii *et al.*, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007), e Roccaro *et al.*, *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), discute um número de mecanismos moleculares que podem contribuir para as atividades antitumorais do bortezomib.

A análise estrutural relatada por Voges *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015 (1999) revela que o proteassoma 20S compreende 28 subunidades, sendo as subunidades catalíticas β 1, β 2 e β 5 responsáveis pela atividade peptidilglutamil-peptidase, e de peptidase triptica e quimotriptica, respetivamente. Rivett *et al.*, *Curr. Protein Pept. Sci.*,

5:153 (2004) divulga que quando o proteassoma é exposto a certas citocinas, incluindo IFN- γ e TNF- α , as subunidades $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 5$ são substituídas por subunidades catalíticas alternativas, $\beta 1i$, $\beta 2i$ e $\beta 5i$, para formar uma forma variante do proteassoma conhecido como imunoproteassoma.

Orlowski, Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Programa) 220 (2005), divulga que o imunoproteassoma é também expresso constitutivamente nalgumas células derivadas de precursores hematopoiéticos. O autor sugere que inibidores específicos para o imunoproteassoma podem permitir uma terapia dirigida contra cânceros que resultam de origens hematológicas, poupando potencialmente desse modo tecidos normais, tais como os tecidos gastrointestinal e neurológico, de efeitos secundários.

Infelizmente, os compostos de ácido borónico são relativamente difíceis de obter numa forma analiticamente pura. Por exemplo, Snyder *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 80: 3611 (1958), revela que os compostos de ácido arilborónico formam facilmente anidridos triméricos cíclicos sob condições de desidratação. Além disso, os ácidos alquilborónicos e suas boroxinas são frequentemente sensíveis ao ar. Korcek *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 242 (1972), revela que o ácido butilborónico é facilmente oxidado pelo ar para gerar 1-butanol e ácido bórico. Estas dificuldades limitam a utilidade farmacêutica dos compostos de ácido borónico, complicando a caracterização de agentes farmacêuticos que compreendem compostos de ácido borónico e limitando a sua duração de conservação.

Plamondon *et al.*, WO 02/059131 divulga composições farmacêuticamente aceitáveis, estáveis preparadas a partir de compostos de ácido borónico e açúcares. Continua a

existir uma necessidade de formulações estáveis adicionais de compostos de ácido borónico.

Breve Descrição dos Desenhos

A **FIGURA 1** é um difratograma de raios X em pó da Forma 1 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**).

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

A **FIGURA 3** é um difratograma de raios X em pó da Forma 2 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**).

A **FIGURA 4** é um perfil de análise por calorimetria de varrimento diferencial (DSC)/termogravimétrica (TGA) para a Forma 2 do 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**).

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

A **FIGURA 6** é um difratograma de raios X em pó de 2,5-dicloro-N-(2-{[(1*R*)-3-metil-1-(4-oxo-4H-1,3,2-

benzodioxaborinin-2-il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida **(1-13)**.

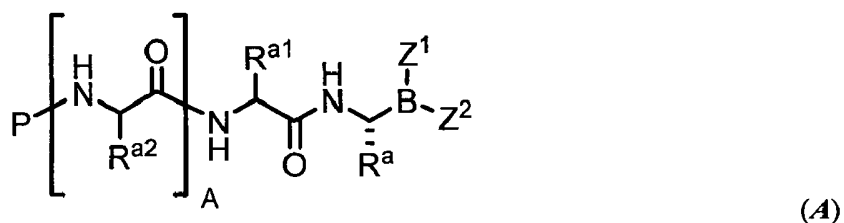
A **FIGURA 7** é um difratograma de raios X em pó da Forma 2 de ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico **(1-1)**.

A **FIGURA 8** é um perfil de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) da Forma 2 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)**.

Descrição da Invenção

A presente invenção proporciona novos compostos de ésteres de boronato e composições farmacologicamente aceitáveis estáveis compreendendo-os. Estes compostos e composições são úteis para inibir a atividade do proteassoma *in vitro* e *in vivo*, e são especialmente úteis para o tratamento de várias doenças proliferativas celulares.

O pedido refere-se a compostos dentro da fórmula geral (A):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

A é 0, 1 ou 2;

P é hidrogénio ou uma unidade de bloqueio de grupo amino;

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

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

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

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

cada R^{a2} é independentemente hidrogénio, alifático C_{1-6} ,
fluoroalifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,

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

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

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

cada R^4 é independentemente hidrogénio ou um grupo
alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído
ou não substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de azoto,
tomados em conjunto com o átomo de azoto, formam um anel
heterociclilo de 4 a 8 membros substituído ou não
substituído possuindo, além do átomo de azoto, 0-2

heteroátomos endocíclicos independentemente selecionados do grupo que consiste em N, O e S;

cada R^5 é independentemente hidrogénio ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído;

cada R^{5a} é independentemente hidrogénio ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído;

cada R^{5b} é independentemente hidrogénio ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído;

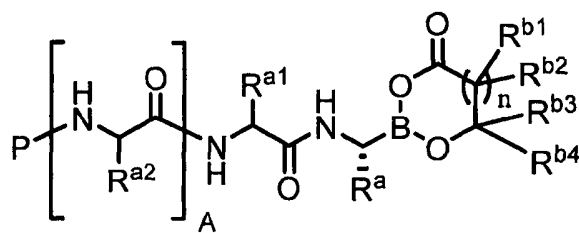
cada R^6 é independentemente um grupo alifático, arilo ou heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é hidrogénio, -CN ou -NO₂;

m é 0, 1, ou 2; e

Z¹ e Z² em conjunto formam uma unidade derivada de um ácido alfa-hidroxi-carboxílico, em que o átomo ligado ao boro em cada caso é um átomo de oxigénio; ou Z¹ e Z² em conjunto formam uma unidade derivada de um ácido beta-hidroxi-carboxílico, em que o átomo ligado ao boro é, em cada caso, um átomo de oxigénio.

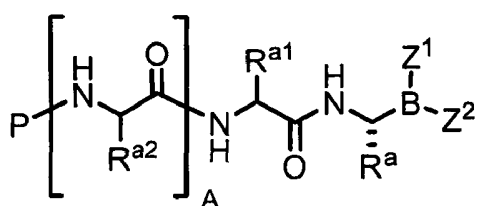
Num aspeto, a invenção proporciona compostos de fórmula (A), caracterizados pela fórmula (**II**):



(II)

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que: A é 0; R^a é isobutilo; R^{a1} é hidrogénio; P é $R^c-C(O)-$; R^c é $-R^D$; $-R^D$ é 2,5-diclorofenilo; e em que as variáveis R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} e n têm os valores aqui descritos.

Noutro aspeto, a invenção proporciona um composto de fórmula (A), caracterizado pela fórmula (I);



(I)

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que: A é 0; R^a é isobutilo; R^{a1} é hidrogénio; P é $R^c-C(O)-$; R^c é $-R^D$; $-R^D$ é 2,5-diclorofenilo.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo o composto de fórmula (I) ou (II), ou uma forma cristalina do mesmo, e excipientes adicionais aqui descritos, adequadas para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula (I) ou (II), ou uma forma cristalina do mesmo, e excipientes adicionais aqui descritos, adequada para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica em pó liofilizado.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, e excipientes adicionais aqui descritos, adequada para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica líquida.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica, compreendendo o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, e opcionalmente um lubrificante.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica, compreendendo o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, opcionalmente um lubrificante, opcionalmente um auxiliar de fluidez, e opcionalmente um tampão.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica, compreendendo o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, um agente de volume, e um tampão.

Noutro aspeto, a invenção proporciona processos para a produção das composições farmacêuticas da invenção.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser utilizadas para tratar um doente que tem, ou está em risco de desenvolver ou experimentar uma recorrência de um distúrbio mediado por proteassomas.

Noutro aspeto, a invenção proporciona as composições farmacêuticas da invenção para serem utilizadas no tratamento de cancro.

Definições

A menos que explicitamente especificado de outro modo, o termo "proteassoma" destina-se a referir tanto um proteassoma constitutivo como um imunoproteassoma.

O termo "alifático" ou "grupo alifático", como aqui utilizado, significa um hidrocarboneto C_{1-12} de cadeia linear, ramificado ou cíclico substituído ou não substituído, o qual é completamente saturado ou o qual contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático. Por exemplo, os grupos alifáticos adequados incluem grupos alquilo, alcenilo ou alcinilo lineares, ramificados ou cíclicos substituídos ou não substituídos e seus híbridos, tais como (cicloalquil)alquilo, (cicloalcenil)alquilo ou (cicloalquil)alcenilo. Em várias formas de realização, o grupo alifático tem 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 carbonos.

Os termos "alquilo", "alcenilo", e "alcinilo", utilizados sozinhos ou como parte de uma unidade maior, referem-se a um grupo alifático de cadeia linear ou ramificada possuindo desde 1 a 12 átomos de carbono. Para os fins da presente invenção, o termo "alquilo" será utilizado quando o átomo de carbono que liga o grupo alifático ao resto da molécula é um átomo de carbono saturado. No entanto, um grupo alquilo pode incluir insaturação noutros átomos de carbono. Assim, os grupos alquilo incluem, sem limitação, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo e hexilo.

Para os fins da presente invenção, o termo "alcenilo" será utilizado quando o átomo de carbono que liga o grupo alifático ao resto da molécula faz parte de uma ligação

dupla carbono-carbono. Os grupos alcenilo incluem, sem limitação, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo e 1-hexenilo.

Para os fins da presente invenção, o termo "alcinilo" será utilizado quando o átomo de carbono que liga o grupo alifático ao resto da molécula faz parte de uma ligação tripla carbono-carbono. Os grupos alcinilo incluem, sem limitação, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo e 1-hexinilo.

O termo "cicloalifático", utilizado sozinho ou como parte de uma unidade maior, refere-se a um sistema de anel alifático cíclico saturado ou parcialmente insaturado possuindo desde 3 a cerca de 14 membros, em que o sistema de anel alifático está opcionalmente substituído. Nalgumas formas de realização, o cicloalifático é um hidrocarboneto monocíclico possuindo 3-8 ou 3-6 átomos de carbono endocíclicos. Os exemplos não limitativos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptilo, ciclo-heptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, e ciclooctadienilo. Nalgumas formas de realização, o cicloalifático é um hidrocarboneto bicíclico em ponte ou fundido possuindo 6-12, 6-10 ou 6-8 átomos de carbono endocíclicos, em que qualquer anel individual no sistema de anel bicíclico tem 3-8 membros.

Nalgumas formas de realização, dois substituintes adjacentes no anel cicloalifático, tomados em conjunto com os átomos endocíclicos intermédios, formam um anel aromático de 5 a 6 membros ou não aromático de 3 a 8 membros fundido opcionalmente substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Assim, o termo "cicloalifático"

inclui anéis alifáticos que estão fundidos com um ou mais anéis arilo, heteroarilo ou heterociclilo. Os exemplos não limitativos incluem indanilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-quinoxalinilo, deca-hidronaftilo ou tetra-hidronaftilo, onde o radical ou ponto de ligação está no anel alifático.

Os termos "arilo" e "ar-", utilizados sozinhos ou como parte de uma unidade maior, por exemplo, "aralquilo", "aralcoxilo" ou "ariloxialquilo", referem-se a um hidrocarboneto aromático C_6 a C_{14} , compreendendo um até três anéis, cada um dos quais está opcionalmente substituído. Preferencialmente, o grupo arilo é um grupo arilo C_{6-10} . Os grupos arilo incluem, sem limitação, fenilo, naftilo e antracenilo. Nalgumas formas de realização, dois substituintes adjacentes no anel arilo, tomados em conjunto com os átomos endocíclicos intermédios, formam um anel aromático de 5 a 6 membros ou não aromático de 4 a 8 membros fundido opcionalmente substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Assim, o termo "arilo", como aqui utilizado, inclui grupos nos quais um anel arilo está fundido com um ou mais anéis heteroarilo, cicloalifático ou heterociclilo, em que o radical ou ponto de ligação está no anel aromático. Os exemplos não limitativos de tais sistemas de anéis fundidos incluem indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetra-hidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo e benzodioxolilo. Um grupo arilo pode ser mono-, bi-, tri- ou policíclico, preferencialmente mono-, bi- ou tricíclico, mais preferencialmente mono- ou

bicíclico. O termo "arilo" pode ser utilizado indistintamente com os termos "grupo arilo", "unidade arilo" e "anel arilo".

Um grupo "aralquilo" ou "arilalquilo" compreende um grupo arilo ligado covalentemente a um grupo alquilo, qualquer um dos quais está, de forma independente, opcionalmente substituído. Preferencialmente, o grupo aralquilo é aril(C₆₋₁₀)alquilo C₁₋₆, aril(C₆₋₁₀)alquilo C₁₋₄ ou aril(C₆₋₁₀)alquilo C₁₋₃, incluindo, sem limitação, benzilo, fenetilo e naftilmetilo.

Os termos "heteroarilo" e "heteroar-", utilizados sozinhos ou como parte de uma unidade maior, por exemplo, heteroaralquilo ou "heteroaralcoxilo", referem-se a grupos que têm 5 a 14 átomos endocíclicos, preferencialmente 5, 6, 9 ou 10 átomos endocíclicos; possuindo 6, 10 ou 14 elétrons π partilhados numa matriz cíclica; e possuindo, além de átomos de carbono, desde um até quatro heteroátomos. O termo "heteroátomo" refere-se a azoto, oxigénio ou enxofre, e inclui qualquer forma oxidada de azoto ou enxofre, e qualquer forma quaternizada de um azoto básico. Assim, quando utilizado em referência a um átomo endocíclico de um heteroarilo, o termo "azoto" inclui um azoto oxidado (como no N-óxido de piridina). Certos átomos de azoto de grupos heteroarilo de 5 membros também são substituíveis, como definido mais abaixo. Os grupos heteroarilo incluem, sem limitação, radicais derivados de tiofeno, furano, pirrole, imidazole, pirazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, tiazole, isotiazole, tiadiazole, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indolizina, naftiridina, pteridina, pirrolopiridina, imidazopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, triazolopiridina, pirrolopirimidina, purina e triazolopirimidina. Como aqui utilizada, a frase "radical derivado de" significa um

radical monovalente produzido pela remoção de um radical hidrogénio a partir do sistema de anel heteroaromático parental. O radical (isto é, o ponto de ligação do heteroarilo ao resto da molécula) pode ser criado em qualquer posição substituível em qualquer anel do sistema de anel heteroarilo parental.

Nalgumas formas de realização, os dois substituintes adjacentes no heteroarilo, tomados em conjunto com os átomos endocíclicos intermédios, formam um anel aromático de 5 a 6 membros ou não aromático de 4 a 8 membros fundido opcionalmente substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Assim, os termos "heteroarilo" e "heteroar-", como aqui utilizados, incluem também grupos nos quais um anel heteroaromático está fundido com um ou mais anéis arilo, cicloalifático ou heterocíclico, em que o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Os exemplos não limitativos incluem indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizininilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo e pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Um grupo heteroarilo pode ser mono-, bi-, tri- ou policíclico, preferencialmente mono-, bi- ou tricíclico, mais preferencialmente mono- ou bicíclico. O termo "heteroarilo" pode ser utilizado indistintamente com os termos "anel heteroarilo" ou "grupo heteroarilo", qualquer um dos termos incluem anéis que estão opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquilo" refere-se a um grupo alquilo substituído com um heteroarilo, em que as partes de alquilo e heteroarilo estão, de forma independente, opcionalmente substituídas.

Como aqui utilizados, os termos "anel aromático" e "sistema de anel aromático" referem-se a um grupo mono-, bi- ou tricíclico opcionalmente substituído possuindo 0-6, preferencialmente 0-4 heteroátomos endocíclicos, e possuindo 6, 10 ou 14 eletrões π partilhados numa matriz cíclica. Assim, os termos "anel aromático" e "sistema de anel aromático" abrangem ambos os grupos arilo e heteroarilo.

Como aqui utilizado, os termos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" e "anel heterocíclico" são utilizados indistintamente e referem-se a uma unidade heterocíclica monocíclica de 3 a 7 membros, ou bicíclica de 7 a 10 membros fundida ou de 6 a 10 membros em ponte estável que é saturada ou parcialmente insaturada, e possuindo, além de átomos de carbono, um ou mais, preferencialmente um até quatro, heteroátomos, como definidos acima. Quando utilizado em referência a um átomo endocíclico de um heterociclo, o termo "azoto" inclui um azoto substituído. Como um exemplo, num anel heterociclilo possuindo 1-3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigénio, enxofre ou azoto, o azoto pode ser N (como em 3,4-di-hidro-2*H*-pirrolilo), NH (como em pirrolidinilo) ou ⁺NR (como em *N*-pirrolidinilo substituído). Um anel heterocíclico pode estar ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte numa estrutura estável, e qualquer um dos átomos endocíclicos pode estar opcionalmente substituído. Os exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, deca-hidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo,

dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo e quinuclidinilo.

Nalgumas formas de realização, dois substituintes adjacentes num anel heterocíclico, tomados em conjunto com os átomos endocíclicos intermédios, formam um anel aromático de 5 a 6 membros ou não aromático de 3 a 8 membros fundido opcionalmente substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Assim, os termos "heterociclo", "heterociclilo", "anel heterociclilo", "grupo heterocíclico", "unidade heterocíclica" e "radical heterocíclico", são utilizados indistintamente aqui, e incluem grupos nos quais um anel heterociclilo está fundido com um ou mais anéis arilo, heteroarilo ou cicloalifáticos, tais como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo ou tetra-hidroquinolinilo, em que o radical ou ponto de ligação está no anel heterociclilo. Um grupo heterociclilo pode ser mono-, bi-, tri- ou policíclico, preferencialmente mono-, bi- ou tricíclico, mais preferencialmente mono- ou bicíclico. O termo "heterociclilalquilo" refere-se a um grupo alquilo substituído com um heterociclilo, em que as partes de alquilo e heterociclilo estão, de forma independente, opcionalmente substituídas.

Como aqui utilizado, o termo "parcialmente insaturado" refere-se a uma unidade de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla entre átomos endocíclicos. O termo "parcialmente insaturado" destina-se a abranger anéis possuindo múltiplo sítios de insaturação, mas não pretende incluir unidades arilo ou heteroarilo, como aqui definidas.

Os termos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalcenilo" e "haloalcoxilo" referem-se a um grupo alifático, alquilo,

alcenilo ou alcoxilo, consoante o caso, o qual está substituído com um ou mais átomos de halogéneo. Como aqui utilizado, o termo "halogéneo" ou "halo" significa F, Cl, Br ou I. O termo "fluoroalifático" refere-se a um haloalifático em que o halogéneo é flúor, incluindo grupos alifáticos perfluorados. Os exemplos de grupos fluoroalifáticos incluem, sem limitação, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo e pentafluoroetilo.

O termo "grupo de ligação" ou "unidade de ligação" significa uma unidade orgânica que liga duas partes de um composto. As unidades de ligação compreendem tipicamente um átomo tal como oxigénio ou enxofre, uma unidade tal como -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, ou uma cadeia de átomos, tal como uma cadeia alquilenos. A massa molecular de uma unidade de ligação situa-se tipicamente na gama de cerca de 14 a 200, preferencialmente na gama de 14 a 96 com um comprimento de até cerca de seis átomos. Nalgumas formas de realização, a unidade de ligação é uma cadeia alquilenos C₁₋₆.

O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquilo bivalente. Um "cadeia alquilenos" é um grupo polimetileno, isto é, -(CH₂)_y., em que y é um número inteiro positivo, preferencialmente desde 1 a 6, desde 1 a 4, desde 1 a 3, desde 1 a 2, ou desde 2 a 3. Uma cadeia alquilenos substituída é um grupo polimetileno, na qual um ou mais átomos de hidrogénio do metileno estão substituídos por um substituinte. Os substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para um grupo alifático substituído. Uma cadeia alquilenos pode estar também substituída em uma ou mais posições com um grupo alifático ou um grupo alifático substituído.

Uma cadeia alquilenos pode estar também opcionalmente interrompida por um grupo funcional. Uma cadeia alquilenos está "interrompida" por um grupo funcional quando uma unidade metileno interna está substituída com o grupo funcional. Os 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 hidrogénio ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo opcionalmente substituído, ou dois R^+ no mesmo átomo de azoto, tomados em conjunto com o átomo de azoto, formam um anel aromático ou não aromático de 5-8 membros possuindo, além do átomo de azoto, 0-2 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em N, O e S. Cada R^* é independentemente hidrogénio ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo opcionalmente substituído. Cada R° é independentemente um grupo alifático, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído.

Os exemplos de cadeias alquilenos C_{3-6} que foram "interrompidas" com $-O-$ incluem $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$ e $-(CH_2)_4O(CH_2)-$. Outros exemplos de cadeias alquilenos que estão "interrompidas" com grupos funcionais incluem $-CH_2Z^*CH_2-$, $-CH_2Z^*(CH_2)_2-$, $-CH_2Z^*(CH_2)_3-$, $-CH_2Z^*(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2Z^*CH_2-$, $-(CH_2)_2Z^*(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2Z^*(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3Z^*(CH_2)-$, $-(CH_2)_3Z^*(CH_2)_2-$ e $-(CH_2)_4Z^*(CH_2)-$, em que

Z* é um dos grupos funcionais de "interrupção" listados acima.

Um especialista com conhecimentos médios na matéria reconhecerá que quando uma cadeia alquilenos que tem uma interrupção é ligada a um grupo funcional, certas combinações não serão suficientemente estáveis para utilização farmacêutica. Apenas compostos estáveis ou quimicamente exequíveis se encontram no âmbito da presente invenção. Um composto estável ou quimicamente exequível é um que mantém a sua integridade durante um período suficientemente longo para ser útil para administração terapêutica ou profilática a um doente. Preferencialmente, a estrutura química não é substancialmente alterada quando mantida a uma temperatura inferior a -70°C , inferior a -50°C , inferior a -20°C , inferior a 0°C ou inferior a 20°C , na ausência de humidade ou outras condições quimicamente reativas durante pelo menos uma semana.

O termo "substituído", como aqui utilizado, significa que um radical hidrogénio da unidade designada está substituído pelo radical de um substituinte especificado, na condição de que a substituição resulte num composto estável ou quimicamente exequível. O termo "substituível", quando utilizado em referência a um átomo designado, significa que ao átomo está ligado um radical hidrogénio, o qual pode estar substituído pelo radical de um substituinte adequado.

A frase "um ou mais substituintes", como aqui utilizada, refere-se a um número de substituintes que vai desde um até ao número máximo de substituintes possíveis com base no número de sítios de ligação disponíveis, na condição de que sejam satisfeitas as condições acima de estabilidade e exequibilidade química. Salvo indicação em contrário, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em

cada posição substituível do grupo, e os substituintes podem ser iguais ou diferentes.

Como aqui utilizados, os termos "independentemente" ou "independentemente selecionado" significa que podem ser selecionados valores iguais ou diferentes para casos múltiplo de uma dada variável num único composto.

Um grupo arilo (incluindo a unidade arilo em aralquilo, aralcoxilo, ariloxialquilo e semelhantes) ou heteroarilo (incluindo a unidade heteroarilo em heteroaralquilo e heteroaralcoxilo e semelhantes) pode conter um ou mais substituintes. Os exemplos de substituintes adequados no átomo de carbono insaturado de um grupo arilo ou heteroarilo incluem -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_3\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^*$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ e $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, em que R° , R^+ , e R^* são como definidos acima, ou dois substituintes adjacentes, tomados em conjunto com os seus átomos intermédios, formam um anel insaturado ou parcialmente insaturado de 5-6 membros possuindo 0-3 átomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em N, O e S.

Um grupo alifático ou um anel heterocíclico não aromático pode estar substituído com um ou mais substituintes. Os 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 arilo ou heteroarilo e os seguintes: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^\circ$, $=N-NHSO_2R^\circ$ ou $=N-R^*$, em que cada R^* e R° é como definido acima.

Os substituintes adequados num átomo de azoto substituível de um heteroarilo ou anel heterocíclico não aromático incluem $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ e $-NR^*SO_2R^*$; em que cada R^* é como definido acima. Um átomo de azoto endocíclico de um heteroarilo ou anel heterocíclico não aromático também pode ser oxidado para formar o composto *N*-hidroxilo ou *N*-óxido correspondente. Um exemplo não limitativo de um tal heteroarilo que tem um átomo de azoto endocíclico oxidado é o *N*-oxidopiridilo.

O termo "cerca de" é aqui utilizado para significar aproximadamente, na região de, grosseiramente ou cerca de. Quando o termo "cerca de" é utilizado em conjunto com uma gama numérica, ele modifica essa gama alargando os limites para acima e para baixo dos valores numéricos estabelecidos. Em geral, o termo "cerca de" é aqui utilizado para modificar um valor numérico para acima e para baixo o valor especificado por uma variância de 10%.

Como aqui utilizado, o termo "compreende" significa "inclui, mas não está limitado a."

Será evidente para um especialista na técnica que certos compostos desta invenção podem existir em formas tautoméricas, estando todas essas formas tautoméricas dos compostos no âmbito da invenção. Salvo indicação em contrário, as estruturas aqui representadas pretendem incluir também todos os isômeros geométricos (ou conformacionais), isto é, isômeros de ligação dupla (*Z*) e

(*E*) e isómeros conformacionais (*Z*) e (*E*), bem como todas as formas estereoquímicas da estrutura; isto é, as configurações *R* e *S* para cada centro assimétrico. Por conseguinte, os isómeros estereoquímicos únicos bem como as misturas enantioméricas e diastereoméricas dos atuais compostos estão no âmbito da invenção. Quando uma mistura está enriquecida num estereoisómero relativamente a outro estereoisómero, a mistura pode conter, por exemplo, um excesso enantiomérico de pelo menos 50%, 75%, 90%, 99% ou 99,5%.

Salvo indicação em contrário, as estruturas aqui representadas pretendem também incluir os compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, os compostos que têm a presente estrutura exceto em relação à substituição de um átomo de hidrogénio por um deutério ou trítio, ou à substituição de um átomo de carbono por um carbono enriquecido em ^{13}C - ou ^{14}C estão no âmbito da invenção.

Como aqui utilizado, o termo "sementeira" é utilizado para referir-se à adição de um material cristalino para iniciar a cristalização ou recristalização.

Quando um composto cristaliza a partir de uma solução ou suspensão espessa, aquele pode cristalizar com diferentes arranjos da rede espacial, uma propriedade referida como "polimorfismo." Cada das formas cristalinas é um "polimorfo." Apesar dos polimorfos de uma dada substância terem a mesma composição química, eles podem diferir entre si em relação a uma ou mais propriedades físicas, tais como solubilidade e dissociação, densidade verdadeira, ponto de fusão, forma cristalina, comportamento de compactação, propriedades de escoamento e/ou estabilidade no estado sólido.

Como aqui utilizado, o termo "solvato ou solvatado" significa uma associação física de um composto com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física inclui ligações de hidrogénio. Em certos casos, o solvato pode ser isolado, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede cristalina do sólido cristalino. "Solvato ou solvatado" abrange solvatos tanto em solução como isoláveis. Os solvatos representativos incluem, por exemplo, hidratos, etanolatos ou metanolatos. As propriedades físicas de um solvato diferem tipicamente de outros solvatos, e de formas não solvatadas do composto. Uma vez que a composição química também difere entre solvatos, estas formas são referidos como "pseudo-polimorfos".

Como aqui utilizado, o termo "hidrato" é um solvato em que a molécula de solvente é H_2O que está presente numa quantidade estequiométrica definida e pode incluir, por exemplo, hemi-hidrato, mono-hidrato, di-hidrato ou tri-hidrato. Como aqui utilizado, o termo "forma anidra" é um composto da invenção que não contém H_2O incorporada na sua rede cristalina.

Como aqui utilizado, "cristalino" refere-se a um sólido que tem uma estrutura química altamente regular. Em particular, um composto cristalino pode ser produzido como uma ou mais formas cristalinas únicas do composto. Para os fins desta aplicação, os termos "forma cristalina única" ou "forma cristalina" são utilizados indistintamente e distinguem entre cristais que têm propriedades diferentes (por exemplo, diferentes padrões de XRPD, diferentes resultados de varrimento de DSC). Assim, cada polimorfo e pseudopolimorfo distinto de um composto são aqui

considerados como sendo uma forma cristalina única distinta.

"Substancialmente cristalino" refere-se a um composto que pode ser pelo menos numa percentagem em peso particular cristalino. As percentagens em 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%. Nalgumas formas de realização, substancialmente cristalino refere-se a compostos que são pelo menos 70% cristalinos. Noutras formas de realização, substancialmente cristalino refere-se a compostos que são pelo menos 90% cristalinos.

"Substancialmente puro" refere-se a um composto que pode ser pelo menos numa percentagem em peso particular do composto. As percentagens em peso particulares 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%.

A menos que explicitamente especificado de outro modo, as estruturas aqui representadas destinam-se a incluir todos os hidratos, formas anidras, solvatos e polimorfos dos mesmos.

Como aqui utilizado, 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 utilizados indistintamente, e incluem todas as formas cristalinas. Ambos os termos referem-se aos compostos produzidos no Exemplo 1 e no Exemplo 1A nos Exemplos abaixo incluindo tanto a Forma 1 como a Forma 2.

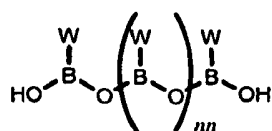
Como aqui utilizados, os termos "Forma 2 do composto **(I-1)**" e "Forma 2 do ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico" são utilizados indistintamente. Ambos os termos referem-se à forma cristalina 2 produzida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

Como aqui utilizados, os termos "composto de fórmula **(VIII-1)**" e "ácido (*R*)-1-((2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutilborónico" são utilizados indistintamente. O composto de fórmula **(VIII-1)** é divulgado na Patente U.S. N.º 7,442,830 e WO 09/020448.

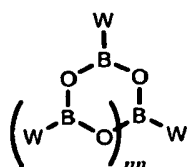
Como aqui utilizados, os termos "composto de fórmula **(1-15)**", "composto **(I-15)**" e "**(1-15)**" são utilizados indistintamente e são utilizados para referir o éster de citrato do composto **(VIII-15)**, e o composto produzido no Exemplo 15 dos exemplos abaixo.

Como aqui utilizado, o termo "anidrido" utilizado em referência a um ácido borónico tal como o composto de fórmula **(VIII)**, refere-se a um composto químico formado pela combinação de duas ou mais moléculas de um composto de ácido borónico, com perda de uma ou mais moléculas de água. Quando misturado com água, o composto de anidrido de ácido borónico é hidratado para libertar o composto de ácido borónico livre. Em várias formas de realização, o anidrido de ácido borónico pode compreender duas, três, quatro ou mais unidades de ácido borónico, e pode ter uma configuração cíclica ou linear. Os exemplos não limitativos de anidridos de ácido borónico oligoméricos do composto de

ácidos borónicos de péptidos da invenção são ilustrados abaixo:

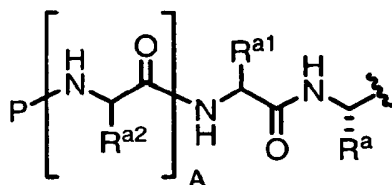


(1)



(2)

Na fórmula (1) e (2), a variável nn é um número inteiro desde 0 a cerca de 10, preferencialmente 0, 1, 2, 3 ou 4. Nalgumas formas de realização, o composto de anidrido de ácido borónico compreende um trímero cíclico ("boroxina") de fórmula (2), em que nn é 1. A variável W tem a fórmula (3):



(3);

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

Como aqui utilizado, o peso total de uma única forma de dosagem farmacêutica oral é determinado adicionando 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 depois de ter sido preparada. O peso total de uma única forma de dosagem farmacêutica oral é utilizado como a base para calcular a percentagem em peso

de cada um dos componentes que compreendem a forma de dosagem farmacêutica oral.

Como aqui utilizado, "baixo teor de humidade" utilizado em referência a um excipiente tal como um enchimento, refere-se a um excipiente que tem um teor de água de cerca de 0,5% a cerca de 4%. O termo "baixo teor de humidade" pode ser utilizado indistintamente com o termo "baixo teor de água".

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

Como aqui utilizado, o termo "modificador de tonicidade" refere-se a agentes que contribuem para a osmolalidade de um líquido ou solução.

Como aqui utilizado, os termos "éster de boronato" e "éster borónico" são utilizados indistintamente e referem-se a um composto químico contendo uma unidade $-B(Z^1)(Z^2)$, em que Z^1 e Z^2 formam em conjunto uma unidade em que o átomo ligado ao boro é, em cada caso, um átomo de oxigénio.

Nalgumas formas de realização, a unidade de éster de boronato é um anel de 5 membros. Nalgumas outras formas de realização, a unidade de éster de boronato é um anel de 6 membros. Nalgumas outras formas de realização, a unidade de éster de boronato é uma mistura de um anel de 5 membros e um anel de 6 membros.

Como aqui utilizado, o termo "ácido alfa-hidroxi-carboxílico" refere-se a um composto que contém um grupo hidroxilo diretamente ligado a um átomo de carbono numa posição alfa relativamente a um grupo ácido carboxílico. Como aqui utilizado, o termo "ácido alfa-hidroxi-

carboxílico" não pretende estar limitado aos compostos que têm apenas um grupo hidroxilo e um grupo ácido carboxílico.

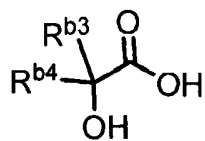
Como aqui utilizado, o termo "ácido beta-hidroxi-carboxílico" refere-se a um composto que contém um grupo hidroxilo diretamente ligado a um átomo de carbono numa posição beta relativamente a um grupo ácido carboxílico. Como aqui utilizado, o termo "ácido beta-hidroxi-carboxílico" não pretende estar limitado a compostos que têm apenas um grupo hidroxilo e um grupo ácido carboxílico.

Como aqui utilizado, o termo "unidade derivada de um ácido alfa-hidroxi-carboxílico" refere-se a uma unidade preparada removendo um átomo de hidrogénio de um ácido carboxílico num ácido alfa-hidroxi-carboxílico e removendo um átomo de hidrogénio de um grupo hidroxilo diretamente ligado a um átomo de carbono numa posição alfa relativamente ao grupo ácido carboxílico. Como aqui utilizado, o termo "unidade derivada de um ácido beta-hidroxi-carboxílico" refere-se a uma unidade preparada removendo um átomo de hidrogénio de um ácido carboxílico num ácido beta-hidroxi-carboxílico e removendo um átomo de hidrogénio de um grupo hidroxilo diretamente ligado a um átomo de carbono numa posição beta relativamente ao grupo ácido carboxílico.

Descrição Detalhada da Invenção

A invenção é exclusivamente definida pelas reivindicações apensas.

Nalgumas formas de realização o alfa-hidroxi-ácido é caracterizado pela fórmula (V):



(V)

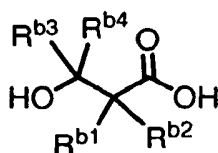
em que cada um de $\text{R}^{\text{b}3}$ e $\text{R}^{\text{b}4}$ é independentemente hidrogénio, $-\text{CO}_2\text{H}$, ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído.

Nalgumas formas de realização, cada um de $\text{R}^{\text{b}3}$ e $\text{R}^{\text{b}4}$ é independentemente hidrogénio, alifático C_{1-6} ou $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$, e p é 0, 1 ou 2. Nalgumas formas de realização, cada um de $\text{R}^{\text{b}3}$ e $\text{R}^{\text{b}4}$ é independentemente hidrogénio ou alifático C_{1-6} . Em certas dessas formas de realização, cada um de $\text{R}^{\text{b}3}$ e $\text{R}^{\text{b}4}$ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo e ciclo-hexilo. Nalgumas outras formas de realização, cada um de $\text{R}^{\text{b}3}$ e $\text{R}^{\text{b}4}$ é independentemente hidrogénio ou $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$. Nalgumas dessas formas de realização, p é 1. Em certas outras formas de realização, cada um de $\text{R}^{\text{b}3}$ e $\text{R}^{\text{b}4}$ é independentemente $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$. Em certas dessas formas de realização, p é 1.

Nalgumas formas de realização, o ácido alfa-hidroxi-carboxílico é selecionado do grupo que consiste em ácido glicólico, ácido málico, ácido hexa-hidromandélico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido 2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocaproico e ácido benzílico. Nalgumas outras formas de realização, o ácido alfa-hidroxi-carboxílico é selecionado do grupo que consiste em ácido glicólico, ácido málico, ácido hexa-hidromandélico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido 2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, ácido 2-

hidroxiisocaproico, ácido tartárico e ácido benzílico. Em certas formas de realização, o ácido alfa-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico. Alguns outros exemplos não limitativos de ácidos alfa-hidroxi-carboxílicos incluem ácido gluco-heptónico, ácido maltónico, ácido lactobiónico e ácido galactárico.

Nalgumas formas de realização o beta-hidroxi-ácido é caracterizado pela fórmula (VI) :



(VI)

em que cada um de R^{b1} e R^{b2} é independentemente hidrogénio, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$, ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído; cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogénio, $-\text{CO}_2\text{H}$, ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído;

ou R^{b2} e R^{b4} são, cada, independentemente hidrogénio, e R^{b1} e R^{b3} , tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel não aromático de 4 a 8 membros não substituído ou substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode estar opcionalmente fundido com um anel não aromático de 4 a 8 membros ou anel aromático de 5 a 6 membros não substituído ou substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos 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 estão ligados, formam um anel aromático de 5 a 6 membros não substituído ou substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos

selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode estar opcionalmente fundido com um anel não aromático de 4 a 8 membros ou anel aromático de 5 a 6 membros não substituído ou substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S.

Nalgumas formas de realização cada um de R^{b1} e R^{b2} é independentemente hidrogénio, alifático C_{1-6} , $-(CH_2)_p-OH$, ou $-(CH_2)_p-CO_2H$, e p é 0, 1 ou 2. Nalgumas dessas formas de realização, cada um de R^{b1} e R^{b2} é hidrogénio. Nalgumas outras formas de realização deste tipo, R^{b1} é $-OH$ e R^{b2} é hidrogénio.

Nalgumas formas de realização, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogénio, alifático C_{1-6} ou $-(CH_2)_p-CO_2H$, e p é 0, 1 ou 2. Nalgumas formas de realização, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogénio ou alifático C_{1-6} . Em certas dessas formas de realização, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo e ciclo-hexilo. Em certas outras formas de realização, cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente $-(CH_2)_p-CO_2H$, e p é 0 ou 1.

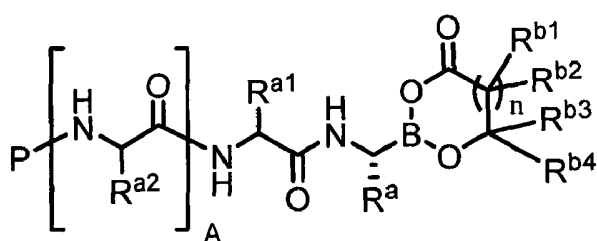
A variável p é 0, 1 ou 2. Nalgumas formas de realização, p é 0 ou 1. Em certas formas de realização, p é 0. Noutro certas formas de realização, p é 1.

Nalgumas formas de realização, R^{b2} e R^{b4} estão ausentes e R^{b1} e R^{b3} tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel fenilo substituído ou não substituído.

Nalgumas formas de realização, o ácido beta-hidroxi-carboxílico é selecionado do grupo que consiste em ácido málico, ácido cítrico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido beta-hidroxiisovalérico, e ácido salicílico. Nalgumas outras formas de realização, o ácido beta-hidroxi-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 formas de realização, o ácido beta-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico. Alguns outros exemplos não limitativos de ácidos beta-hidroxi-carboxílicos incluem ácido gluco-heptónico, ácido maltónico, ácido lactobiónico e ácido galactárico. Alguns outros exemplos não limitativos de ácidos beta-hidroxi-carboxílicos incluem ácido embónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico e ácido 3-hidroxi-2-naftoico.

Nalgumas formas de realização, o alfa-hidroxi-ácido ou beta-hidroxi-ácido é selecionado do grupo que consiste em ácido glicólico, ácido málico, ácido hexa-hidromandélico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido beta-hidroxiisovalérico, ácido 2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocaproico, ácido tartárico, ácido salicílico e ácido benzílico.

Nalgumas formas de realização, os compostos de fórmula geral (A) são caracterizados pela fórmula (II):



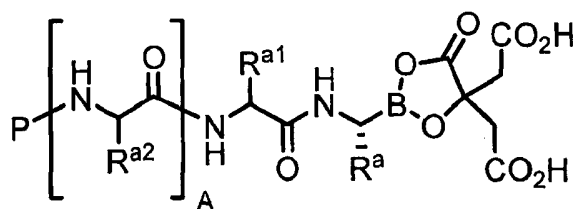
(II)

em que:

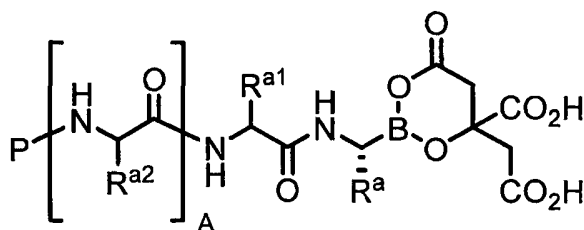
A é 0, R_a é isobutilo, R^{a1} é hidrogénio, P é $R^c-C(O)-$, R^c é R^D , R^D é 2,5-diclorofenilo, n é 0 ou 1, e as variáveis R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} e R^{b4} têm os valores descritos acima.

Nalgumas formas de realização, 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 formas de realização, o grupo funcional é um ácido carboxílico. Noutras certas formas de realização, o grupo funcional é um grupo hidroxilo.

Nalgumas formas de realização, em que o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico, o composto de fórmula geral (**II**) é caracterizado pela fórmula (**III**) ou (**IV**):



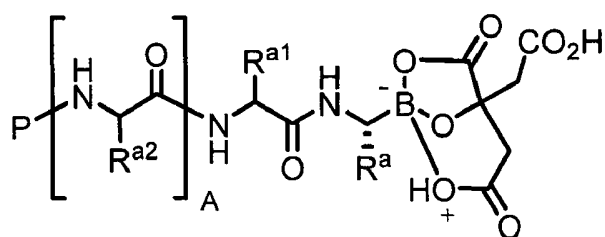
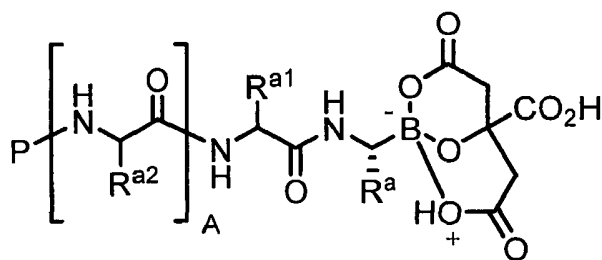
(III);



(IV);

ou uma mistura dos mesmos, em que as variáveis P, A, R^a , R^{a1} e R^{a2} têm os valores descritos acima.

Nalgumas outras formas de realização, em que o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico, pode formar-se uma ligação adicional entre o ácido carboxílico na fórmula (**III**) ou (**IV**) e o átomo de boro. Sem estar limitado por qualquer teoria de ligação química, em tais formas de realização, o composto de fórmula geral (**II**) pode ser representado pela fórmula (**IIIa**) ou (**IVa**):

(**IIIa**);(**IVa**);

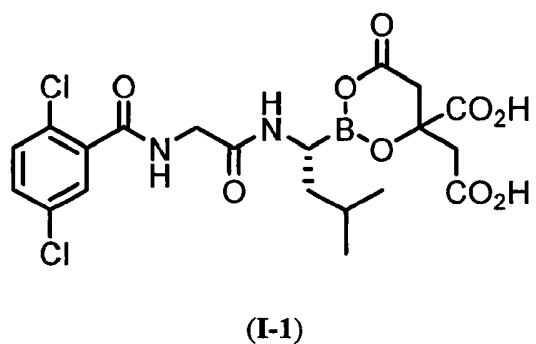
ou uma mistura dos mesmos, em que as variáveis P, A, R^a, R^{a1} e R^{a2} têm os valores descritos acima.

Sem estar limitado por qualquer teoria de ligação química, reconhece-se que existem outras representações que poderiam ser utilizadas para representar esta ligação adicional do ácido carboxílico com o átomo de boro nas fórmulas (**IIIa**) e (**IVa**).

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

A variável n é 0 ou 1. Em certas formas de realização, n é 0. Noutras certas formas de realização, n é 1.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** é caracterizado pela fórmula **(I-1)**:

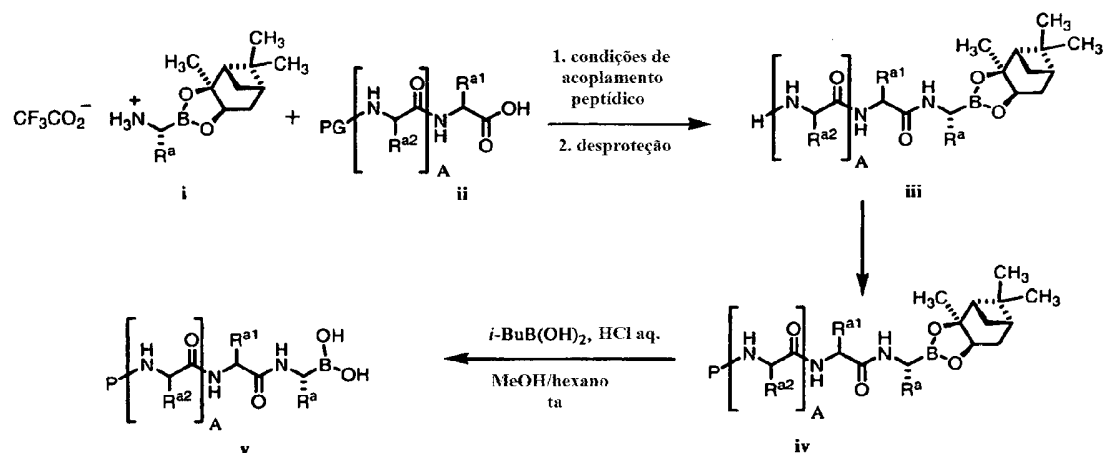


ou uma forma cristalina do mesmo.

Metodologia Sintética Geral

Os compostos de fórmula (A) podem ser preparados por esterificação dos ácidos borónicos correspondentes. Tais compostos de ácido borónico podem ser preparados a partir de métodos conhecidos para um especialista com conhecimentos médios na matéria. Ver, por exemplo, Adams *et al.*, Patente U.S. N.º 5,780,454; Pickersgill *et al.*, Publicação Internacional de Patente WO 2005/097809. Uma via sintética ilustrativa é estabelecida no Esquema 1 abaixo.

Esquema 1:

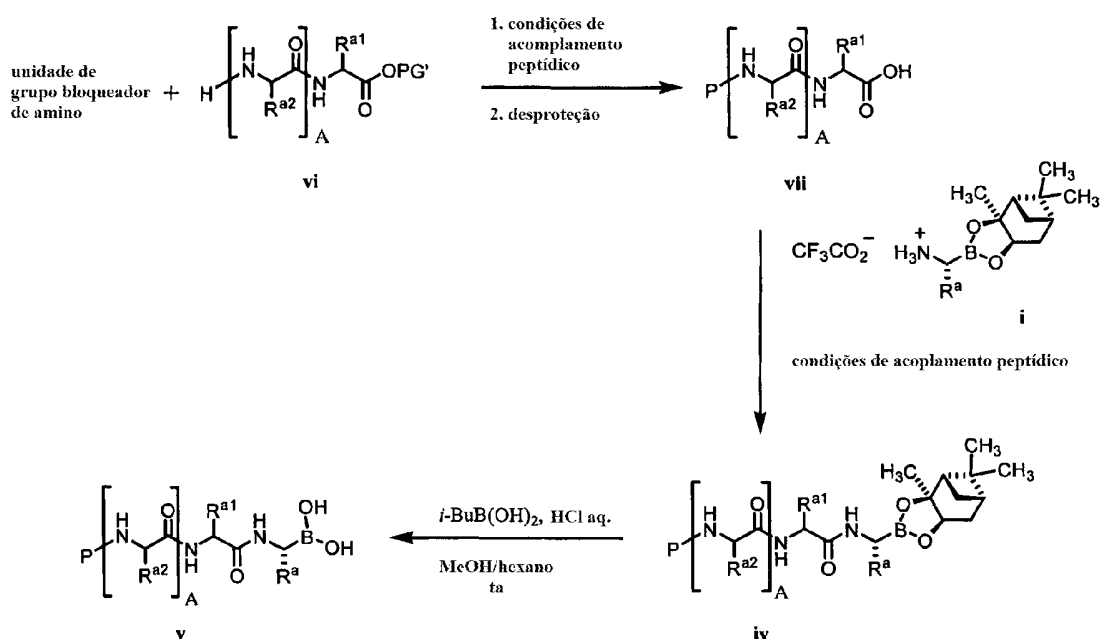


O acoplamento do composto **i** com um aminoácido *N*-protegido **ii**, seguido de desproteção *N*-terminal, proporciona o composto **iii** ou um seu sal. Os exemplos de grupos de proteção adequados (PG) incluem, sem limitação, grupos de proteção de acilo, por exemplo, formilo, acetilo (Ac), succinilo (Suc) e metoxisuccinilo; e grupos de proteção de uretano, por exemplo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Cbz) e fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). Opcionalmente, PG é hidrogénio e não é necessária desproteção. A reação de acoplamento peptídico pode ser realizada por conversão prévia da unidade de ácido carboxílico do composto **ii** num éster ativado ou halogeneto de ácido, por exemplo, um éster de *O*-(*N*-hidroxisuccinnimida), seguida de tratamento com o composto **i**. Alternativamente, o éster ativado pode ser gerado *in situ* pondo em contacto o ácido carboxílico com um reagente de acoplamento peptídico. Os 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 fosfónio, por exemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfónio (BOP); e reagentes de

urônio, por exemplo, tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU).

O composto **iii** é em seguida acoplado com uma unidade bloqueadora de grupos amino, para proporcionar o composto **iv**. As condições de acoplamento peptídico descritas acima para o acoplamento dos compostos **i** e **ii** são também adequadas para acoplamento do composto **iii** com a unidade bloqueadora de grupos amino. A desproteção da unidade de ácido borônico proporciona em seguida o composto **v**. O passo de desproteção é preferencialmente conseguido por transesterificação numa mistura bifásica compreendendo o composto de éster borônico **iv**, um aceitador de ácido borônico orgânico, um álcool inferior, um solvente hidrocarboneto C₅₋₈ e ácido mineral aquoso. Outros reagentes que podem ser utilizados para desproteção da unidade de ácido borônico incluem, sem limitação, BCl₃, hidreto de alumínio lítio e NaIO₄.

Esquema 2:

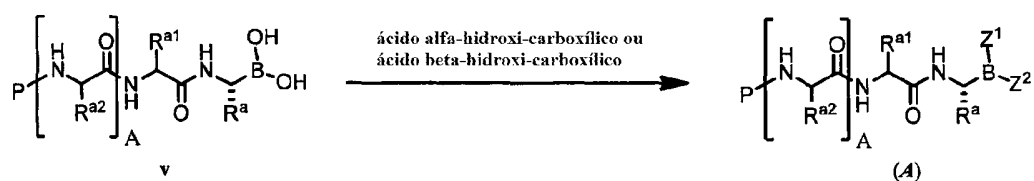


Alternativamente, a ordem de acoplamento de reações pode ser invertida, como se mostra no Esquema 2. Assim, um

aminoácido protegido no **vi** é primeiro acoplado com uma unidade bloqueadora de grupos amino, seguido de hidrólise de éster, para formar o composto **vii**. Opcionalmente, PG' é H e não é necessária a hidrólise do éster, conduzindo diretamente ao composto **vii**. O acoplamento com o composto **i** e desproteção com ácido borónico são em seguida conseguidos como descrito acima para o Esquema 1 para proporcionar o composto **v**.

O composto **v** é feito reagir com o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico apropriado para proporcionar o composto de fórmula (A) como se mostra no Esquema 3.

Esquema 3:



A conversão de **v** no composto de fórmula (A) pode ser realizada sob condições de esterificação utilizando aproximadamente um equivalente molar do ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico num solvente tal como acetato de etilo a uma temperatura entre cerca de 40 °C e cerca de 80 °C. A conversão de **v** no composto de fórmula (A) pode ser também realizada como descrito acima utilizando um excesso molar do ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico. Os exemplos de outros solventes adequados para esta conversão incluem, mas não se limitam a, metil isobutil cetona, acetona, acetonitrilo, 2-metiltetra-hidrofurano, anisole, acetato de isopropilo, dimetoxietano, tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, heptano, metil-ciclo-hexano, éter

terc-butílico e metílico e misturas dos mesmos. A escolha do solvente dependerá parcialmente da solubilidade do ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico utilizado. A temperatura selecionada para a conversão de **v** no composto de fórmula **(A)** dependerá parcialmente do ponto de ebulição do solvente ou mistura de solventes utilizada.

A conversão de **v** no composto de fórmula **(A)** pode ser catalisada por uma base de amina orgânica tal como, mas não se limitando a, trietilamina, trietilenodiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, di-*terc*-butilpiridina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, tetrametilguanidina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, *N,N'*diisopropiletilamina ou uma mistura dos mesmos.

O composto de fórmula **v** e o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico são aquecidos em conjunto no solvente de eleição durante um intervalo de tempo. Após este intervalo de tempo, a mistura reacional é deixada arrefecer durante um intervalo de tempo e o composto de fórmula **(A)** que precipita ao arrefecer é recolhido por filtração. O arrefecimento pode ser descontrolado ou pode ser controlado pela utilização de um equipamento de arrefecimento. A mistura reacional pode ser agitada durante este período de arrefecimento. Alternativamente, o composto de fórmula **(A)** pode ser também isolado a partir da mistura reacional por arrefecimento, seguido de evaporação do solvente. A mistura reacional pode ser semeada com cristais do composto de fórmula **(A)** a fim de levar a cabo a precipitação.

Um co-solvente tal como, mas não se limitando a, heptano, metilciclo-hexano, tolueno, éter *terc*-butílico e metílico,

acetato de etilo ou uma mistura dos mesmos, pode ser adicionado durante o período de arrefecimento. Após a adição do co-solvente, a mistura reacional pode ser arrefecida que conduz adicionalmente à precipitação do composto de fórmula **(A)**. Alternativamente, uma vez adicionado o co-solvente, a mistura reacional pode ser em seguida novamente aquecida para gerar uma solução homogénea, a qual é em seguida arrefecida, o que origina a precipitação do composto de fórmula **(A)**. A mistura reacional pode ser semeada com cristais do composto de fórmula **(A)** para levar a cabo a precipitação.

Noutras formas de realização, o composto de fórmula **(A)** é isolado na forma substancialmente pura. Nessas formas de realização, 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%.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(A)** é isolado na forma cristalina. Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(A)** é isolado numa forma substancialmente cristalina. Nalgumas outras formas de realização, o composto de fórmula **(A)** é isolado na forma amorfa.

O composto de fórmula **(A)** pode ser também gerado pela co-liofilização do composto **v** e do ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico. Isto é realizado submetendo uma solução aquosa compreendendo o composto de fórmula **v** e um excesso molar do ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico a um procedimento de liofilização. Nalgumas formas de realização, a solução aquosa compreende adicionalmente um

co-solvente miscível com água. Os exemplos de co-solventes adequados incluem, mas não se limitam a, álcool terc-butílico, metanol, etanol e misturas dos mesmos. A coliofilização resulta numa composição que contém o composto de fórmula (**I**) e o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico em excesso.

Utilizações, Formulação e Administração

A presente invenção proporciona compostos que são inibidores potentes do proteassoma. Os compostos podem ser analisados *in vitro* ou *in vivo* quanto à sua aptidão para inibir a hidrólise de péptidos ou degradação de proteínas mediada pelo proteassoma.

Por conseguinte, noutro aspeto, a invenção proporciona um método de inibição de uma ou mais atividades peptidase de um proteassoma numa célula, que compreende pôr em contacto uma célula, na qual é desejada a inibição de proteassomas, com um composto aqui descrito, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster borónico ou anidrido de ácido borónico do mesmo.

A invenção também proporciona um método de inibição da proliferação de células, compreendendo pôr em contacto uma célula na qual essa inibição é desejada com um composto aqui descrito. A frase "inibição da proliferação de células" é utilizada para denotar a aptidão de um composto da invenção para inibir o número de células ou crescimento celular nas células postas em contacto em comparação com células que não foram postas em contacto com o inibidor. Uma avaliação da proliferação celular pode ser feita contando as células utilizando um contador de células ou por um ensaio de viabilidade celular, por exemplo, um ensaio MTT ou WST. Quando as células estão num crescimento

sólido (por exemplo, um tumor sólido ou órgão), uma tal avaliação da proliferação celular pode ser feita medindo o crescimento, por exemplo, com paquímetros, e comparando o tamanho do crescimento de células postas em contacto com células que não foram postas em contacto.

Preferencialmente, o crescimento de células postas em contacto com o inibidor é retardado em pelo menos cerca de 50% em comparação com o crescimento de células que não foram postas em contacto. Em várias formas de realização, a proliferação celular de células postas em contacto é inibida em pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 90% ou pelo menos cerca de 95% em comparação com células que não foram postas em contacto. Nalgumas formas de realização, a frase "inibição proliferação de células" inclui uma redução no número das células postas em contacto, em comparação com as células que não foram postas em contacto. Assim, um inibidor de proteassoma que inibe a proliferação celular numa célula posta em contacto pode induzir a célula posta em contacto a sofrer um atraso no crescimento, a sofrer uma paragem no crescimento, a sofrer morte celular programada (isto é, apoptose) ou a sofrer morte celular necrótica.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

Nalgumas formas de realização, a composição compreende também o ácido alfa-hidroxi-carboxílico livre ou um seu sal ou o ácido beta-hidroxi-carboxílico ou um seu sal. Em tais formas de realização, o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou um seu sal ou o ácido beta-hidroxi-carboxílico ou um seu sal e o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) estão presentes

numa proporção molar que varia desde cerca de 2:1 a cerca de 200:1. Em várias formas de realização, o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou um seu sal ou ácido beta-hidroxi-carboxílico ou um seu sal e o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) estão presentes numa proporção que varia desde cerca de 2:1 a cerca de 200:1, desde cerca de 15:1 a cerca de 80:1 ou desde cerca de 20:1 a cerca de 40:1.

Se um sal farmacêuticamente aceitável do composto da invenção é utilizado nestas composições, o sal é preferencialmente derivado de um ácido ou base inorgânico ou orgânico. 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.

Os exemplos não limitativos de sais de adição de ácido adequados incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, 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, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

Os sais de adição de base adequados incluem, sem limitação, sais de amônio, sais de metais alcalinos, tais como sais de lítio, sódio e potássio; sais de metais alcalinoterrosos, tais como sais de cálcio e magnésio; outros sais de metais multivalentes, tais como sais de zinco; sais com bases orgânicas, tais como diciclo-hexilamina, N-metil-D-

glucamina, *t*-butilamina, etilenodiamina, etanolamina e colina; e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina, e assim por diante.

O termo "transportador farmacêuticamente aceitável" é aqui utilizado para referir um material que é compatível com um indivíduo recetor, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um humano, e é adequado para a administração de um agente ativo ao sítio alvo sem cessar a atividade do agente. A toxicidade ou efeitos adversos, se houver algum, associados ao transportador são preferencialmente compensados por uma relação risco/benefício razoável para a utilização pretendida do agente ativo.

Os termos "transportador", "excipiente" ou "veículo" são aqui utilizados indistintamente, e incluem qualquer um e todos os solventes, diluentes e outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensioativos, modificadores de pH, agentes isotónicos, espessantes ou emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e semelhantes, como adequados para a forma de dosagem particular desejada. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 divulga vários transportadores utilizados na formulação de composições farmacêuticamente aceitáveis e as técnicas conhecidas para a sua preparação. Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004) revê excipientes farmacêuticamente aceitáveis utilizados em produtos comerciais para solubilizar compostos para administração oral ou parentérica. Exceto na medida em que qualquer meio transportador convencional seja incompatível com os compostos da invenção, tal como produza qualquer efeito biológico indesejável ou interaja de outro modo de uma maneira prejudicial com qualquer/quaisquer outro(s)

componente(s) da composição farmacêuticamente aceitável, a sua utilização é considerada como estando no âmbito desta invenção. Alguns exemplos de materiais que podem servir como transportadores farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, permutadores iónicos, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina de soro humano, substâncias tampão tais como fosfatos, carbonatos, hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio, glicina, ácido sórbico, ou sorbato de potássio, misturas de glicéridos parciais de ácidos gordos vegetais saturados, água, água apirogénica, sais ou eletrólitos tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, e sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloco de polietileno-polioxipropileno, lanolina, açúcares tais como lactose, glucose, sacarose e manitol, amidos tais como amido de milho e amido de batata, celulose e seus derivados tais como carboximetilcelulose sódica, etilcelulose e acetato de celulose, tragacanta em pó; malte, gelatina, talco, excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios, óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão-bastardo, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja, glicóis tais como propileno glicol e polietileno glicol, ésteres tais como oleato de etilo e laurato de etilo, ágar, ácido algínico, soro fisiológico isotónico, solução de Ringer, álcoois tais como etanol, álcool isopropílico, álcool hexadecílico e glicerol, ciclodextrinas tais como hidroxipropil- β -ciclodextrina e éter de sulfobutilo de β -ciclodextrina, lubrificantes tais como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio, hidrocarbonetos de petróleo tais como óleo mineral e vaselina. Corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, edulcorantes, aromatizantes e agentes

perfumantes, conservantes e antioxidantes podem estar também presentes na composição, de acordo com a avaliação do formulador.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas por métodos bem conhecidos na técnica tais como processos de granulação, mistura, dissolução, encapsulação, liofilização ou emulsificação convencionais, entre outros. As composições podem ser produzidas em várias formas, incluindo granulados, precipitados ou partículas, pós, incluindo secos por congelação, pós secos em rotativa ou secos por pulverização, pós amorfos, comprimidos, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções.

De acordo com uma forma de realização preferida, as composições desta invenção são formuladas para administração farmacêutica a um mamífero, preferencialmente um ser humano. Tais composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por via oral, parentérica, inalação de formulação pulverizada, tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou via um reservatório implantado. O termo "parentérica" como aqui utilizado inclui injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana ou técnicas de infusão. Preferencialmente, as composições são administradas por via oral, intravenosa ou subcutânea. As formulações da invenção podem ser concebidas para serem de curta duração, libertação rápida ou ação prolongada. Além disso, os compostos podem ser administrados num local em vez de meios sistêmicos, tal como a administração (por exemplo, por injeção) num sítio do tumor.

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, mas não se limitam a, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes geralmente utilizados na técnica tal como, por exemplo, água ou outros solventes, solubilizantes e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, ciclodextrinas, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeite, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos gordos de sorbitano e misturas dos mesmos. Além de diluentes inertes, as composições orais podem incluir também adjuvantes tais como humectantes, emulsionantes e agentes de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e agentes perfumantes.

As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril num diluente ou solvente aceitável por via parentérica, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados encontram-se a água, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio U.S.P. e isotónica. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio de suspensão. Para este efeito, pode utilizar-se qualquer óleo fixo suave incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Além disso, ácidos gordos tais como ácido oleico são utilizados na preparação de injetáveis. As formulações injetáveis

podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes da utilização. As composições formuladas para administração parentérica podem ser injetadas por injeção bolus ou por impulso temporizado, ou podem ser administradas por infusão contínua.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e granulados. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou transportador inerte, farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou

- a) enchimentos ou agentes de volume tais como amidos, lactose, celulose, sacarose, glucose, manitol e ácido silícico,
- b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarose e goma-arábica, c) humectantes tais como glicerol, d) desintegrantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, crospovidona, celulose, croscarmellose sódica, amidoglicolato de sódio, e carbonato de sódio, e) agentes retardadores de dissolução tais como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amónio quaternário, g) humectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulino e argila de bentonite, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearil-fumarato de sódio, ácido esteárico, polietileno glicóis sólidos, laurilsulfato de

sódio, behenato de glicerilo e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode compreender também agentes tampão tais como fosfatos ou carbonatos.

Composições sólidas de um tipo semelhante podem ser também utilizadas como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura cheias, utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e granulados podem ser preparadas com revestimentos e películas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Aquelas podem conter opcionalmente agentes de opacificação e podem ser também de uma composição tal que libertam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, numa certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Os exemplos de composições de inclusão que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo semelhante podem ser também utilizadas como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura cheias utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes.

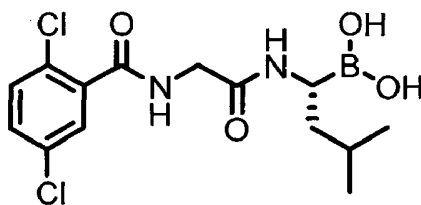
Os compostos ativos podem estar também na forma microencapsulada com um ou mais excipientes como assinalado acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e granulados podem ser preparadas com revestimentos e películas tais como revestimentos entéricos, revestimentos de libertação controlada e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos

um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem compreender também, como é prática normal, substâncias adicionais diferentes de diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes para transformação em comprimidos e outros auxiliares para transformação em comprimidos tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem compreender também agentes tampão. Aquelas podem conter opcionalmente agentes de opacificação e podem ser também de uma composição tal que libertam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, numa certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Os exemplos de composições de inclusão que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Nalgumas formas de realização, os excipientes ou transportadores podem incluir, mas não se limitam a estearil-fumarato de sódio, carboximetilcelulose, estearato de magnésio, crospovidona, etilcelulose, talco e celulose microcristalina silicificada.

As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, geles, pós, soluções, formulações para pulverização, inalantes ou adesivos. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um transportador farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários como possam ser requeridos. As formulações oftálmicas, gotas auriculares e colírios são também considerados como estando no âmbito desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção considera a utilização de adesivos transdérmicos, os quais têm a vantagem adicional de proporcionar administração controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas dissolvendo ou dispersando o composto

no meio apropriado. Podem ser também utilizados intensificadores de absorção para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada proporcionando uma membrana de controlo da velocidade ou dispersando o composto numa matriz polimérica ou gel.

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo o éster de citrato do composto **(VIII-1)**, e excipientes adicionais aqui descritos.



(VIII-1)

A descrição seguinte das composições farmacêuticas e métodos para preparação das referidas composições farmacêuticas são aplicáveis aos compostos de fórmulas **(I)**, **(II)**, **(III)**, **(IIIa)**, **(IV)** ou **(IVa)** e várias formas de realização destas fórmulas como aqui descritas. A descrição seguinte de composições farmacêuticas e métodos para a preparação das referidas composições farmacêuticas são também aplicáveis ao composto **(I-1)**.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I)**, em que o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** é substancialmente cristalino. Noutra forma de realização, o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% de uma forma cristalina. Ainda noutra forma de realização, o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** na composição farmacêutica é uma forma cristalina.

Nalgumas formas de realização, as formulações farmacêuticas da invenção proporcionam formas de dosagem orais sólidas estáveis de composto ativo, utilizando excipientes que têm baixo teor de água ou baixo teor de humidade, e fabricadas utilizando processos de formulação secos ou não aquosos.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é uma forma de dosagem farmacêutica oral, selecionada do grupo que consiste em cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e granulados. Noutra forma de realização, 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, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), gelatina de peixe e pululano. Ainda noutra forma de realização, a cápsula à base de polímero é selecionada do grupo que consiste em gelatina e hidroxipropilmetilcelulose. Ainda noutra forma de realização, a cápsula à base de polímero é uma cápsula de gelatina dura.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I)** ou **(II)**, ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento e opcionalmente um lubrificante. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% a cerca de 3% do composto de fórmula **(I)** ou **(II)**, ou uma forma cristalina do mesmo; cerca de 97% a cerca de 99,8% de um enchimento; e opcionalmente até cerca de 1,5% de um lubrificante. Ainda noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende cerca de 1,5% de um lubrificante. Ainda noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,25% a cerca de 2% do composto de fórmula **(I)** ou **(II)**, ou uma forma cristalina do mesmo; e cerca de 98% a cerca de 99,75% de um enchimento.

Noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende ainda um auxiliar de fluidez opcional e um tampão opcional. Ainda noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% a cerca de 3% do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, 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 auxiliar de fluidez e opcionalmente até cerca de 5% de um tampão, em peso como uma percentagem do peso total.

Noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% a cerca de 12% do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 76,5% a cerca de 99,8% de um enchimento, opcionalmente até cerca de 1,5% de um lubrificante, opcionalmente até cerca de 5% de um auxiliar de fluidez e opcionalmente até cerca de 5% de um tampão, em peso como uma percentagem do peso total.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, está presente na composição farmacêutica numa quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 3%, em peso como uma percentagem do peso total. Nalgumas outras formas de realização, o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, está presente na composição farmacêutica, numa quantidade de cerca de 0,25% a cerca de 2%, em peso como uma percentagem do peso total.

Os enchimentos adequados incluem, mas não se limitam a, celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina de alta densidade, celulose microcristalina com baixo teor de

humidade, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio e misturas dos mesmos. Nalgumas outras formas de realização, o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina com baixo teor de humidade e misturas dos mesmos. Ainda nalgumas outras formas de realização, o enchimento é celulose microcristalina com baixo teor de humidade. Nalgumas outras formas de realização, o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos.

Noutras formas de realização, o enchimento está presente numa quantidade de cerca de 97% a cerca de 99,8%, em peso como uma percentagem do peso total. Nalgumas outras formas de realização, o enchimento está presente numa quantidade desde cerca de 98% a cerca de 99,75%, em peso como uma percentagem do peso total. Ainda nalgumas outras formas de realização, quando está presente um lubrificante, a quantidade de enchimento é reduzida da quantidade em percentagem correspondente do lubrificante presente. Nalgumas outras formas de realização, o enchimento está presente numa quantidade de cerca de 86,5% a cerca de 99,8%, em peso como uma percentagem do peso total.

Nalgumas formas de realização, o enchimento compreende um primeiro enchimento e um segundo enchimento. O primeiro enchimento está presente numa quantidade de 0% a cerca de 99,8%, em peso como uma percentagem do peso total, e o segundo enchimento está presente numa quantidade de 0% a cerca de 99,8% em peso como uma percentagem do peso total, desde que a quantidade total de enchimento não seja superior a cerca de 99,8%. Nalgumas formas de realização, o primeiro enchimento está presente numa quantidade de cerca

de 40% a cerca de 60%, em peso como uma percentagem do peso total, e o segundo enchimento está presente numa quantidade de cerca de 40% a cerca de 60% em peso como uma percentagem do peso total, desde que a quantidade total de enchimento não seja superior a cerca de 99,8%, em peso como uma percentagem do peso total.

Nalgumas formas de realização, o primeiro enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o segundo enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos.

Os lubrificantes adequados incluem, mas não se limitam a, estearato de magnésio, behenato de glicerilo, óleo vegetal hidrogenado, talco, estearato de zinco, estearato de cálcio, estearato de sacarose, estearil-fumarato de sódio e misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o lubrificante é estearato de magnésio. Noutras formas de realização, o lubrificante está presente numa quantidade de até cerca de 1,5%, em peso como uma percentagem do peso total. Ainda nalgumas outras formas de realização, o lubrificante está presente numa quantidade de cerca de 1%, em peso como uma percentagem do peso total.

Os auxiliares de fluidez adequados incluem, mas não se limitam a dióxido de silício, talco e misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o auxiliar de fluidez é talco. Noutras formas de realização, o auxiliar de fluidez está presente numa quantidade de até cerca de 5%, em peso como uma percentagem do peso total. Nalgumas outras formas de realização, o auxiliar de fluidez está presente numa

quantidade de cerca de 1%, em peso como uma percentagem do peso total. Ainda nalgumas outras formas de realização, o auxiliar de fluidez está presente numa quantidade de cerca de 2%, em peso como uma percentagem do peso total.

Os tampões adequados incluem citrato de sódio, ácido cítrico e misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o tampão é citrato de sódio. Nalgumas outras formas de realização, o tampão está presente numa quantidade de até cerca de 5%, em peso como uma percentagem do peso total. Ainda nalgumas outras formas de realização, o tampão está presente numa quantidade de cerca de 2%, em peso como uma percentagem do peso total.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I)**, ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, e opcionalmente um lubrificante; em que:

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos; e

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I)** ou **(II)**, ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, e opcionalmente um lubrificante; em que:

o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** é **(1-1)**;

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade,

amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos; e

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,25% a cerca de 2% do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo; e cerca de 98% a cerca de 99,75% de um enchimento; em que:

o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é (**I-1**); e

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**), ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, opcionalmente um lubrificante; opcionalmente um auxiliar de fluidez; e opcionalmente um tampão; em que:

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio;

o auxiliar de fluidez, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, opcionalmente um lubrificante; opcionalmente um auxiliar de fluidez; e opcionalmente um tampão, em que:

o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é (**I-1**);

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio;

o auxiliar de fluidez, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende cerca de 0,2% a cerca de 3% do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, 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 auxiliar de fluidez, e opcionalmente até cerca de 5% de um tampão, em peso como uma percentagem do peso total, em que:

o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é (**I-1**);

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio;

o auxiliar de fluidez, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, e opcionalmente um lubrificante; em que o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é (**I-1**). Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento, e opcionalmente um lubrificante; em que o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é (**I-1**); o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos; e o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo; em que o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é (**I-1**); e a forma cristalina é a Forma 2.

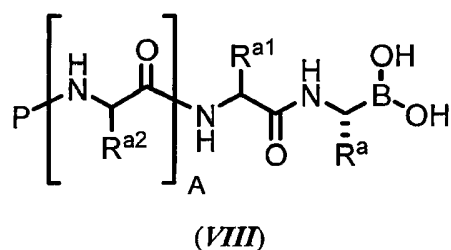
Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula (**I-1**), e celulose microcristalina com baixo teor de humidade. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula (**I-1**), e celulose microcristalina silicificada. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula (**I-1**), celulose microcristalina com baixo teor de humidade,

e estearato de magnésio. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(I-1)**, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(I-1)**, celulose microcristalina com baixo teor de humidade e talco. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(I-1)** e amido pré-gelatinizado. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(1-1)**, amido pré-gelatinizado, talco e estearato de magnésio. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(1-1)**, celulose microcristalina com baixo teor de humidade, talco e estearato de magnésio. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(I-1)**, celulose microcristalina com baixo teor de humidade, talco, estearato de magnésio e citrato de sódio. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(I-1)**, celulose microcristalina com baixo teor de humidade, talco, estearato de magnésio e amido pré-gelatinizado. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende a Forma 2 do composto de fórmula **(I-1)**, celulose microcristalina com baixo teor de humidade, talco, estearato de magnésio e amidoglicolato de sódio.

Quando o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** é submetido a condições hidrolíticas, a porção éster da molécula é

hidrolisada para dar o composto de fórmula (**VIII**) numa proporção molecular de 1:1.



Utilizando um método analítico que envolve condições hidrolíticas para a preparação de amostras, a quantidade do composto de fórmula (**VIII**) presente numa amostra de ensaio é medida (ver por exemplo Método de Ensaio Analítico 1, abaixo), por comparação com um padrão de referência de pureza conhecida. Utilizando um método analítico que não submete a amostra a condições hidrolíticas, a quantidade do composto de fórmula (**VIII**) presente na amostra do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é medido por comparação com um padrão de referência de pureza conhecida (ver por exemplo Método de Ensaio Analítico 2 abaixo). Por conseguinte, a quantidade do composto de fórmula (**VIII**) medido no Método de Ensaio Analítico 1 menos a quantidade do composto de fórmula (**VIII**) medido no Método de Ensaio Analítico 2, dá a quantidade do composto de fórmula (**VIII**) na amostra que é proveniente da hidrólise do composto de fórmula (**I**) ou (**II**). Com base numa proporção molecular de 1:1 para a conversão do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) no composto de fórmula (**VIII**), uma conversão do peso molecular dá a quantidade de composto de fórmula (**I**) ou (**II**) presente na amostra de ensaio.

Reconhecer-se-á que tais métodos analíticos como descritos diretamente acima, e na secção Experimental abaixo são aplicáveis de uma maneira semelhante a qualquer um dos

compostos de fórmulas **(I)**, **(II)**, **(III)**, **(IIIa)**, **(IV)** ou **(IVa)** e várias formas de realização destas fórmulas como aqui descritas. Tais métodos analíticos como descritos diretamente acima e na secção Experimental abaixo são aplicáveis de uma maneira semelhante ao composto **(I-1)**.

Nalgumas formas de realização, a quantidade do composto de fórmula **(VIII)** presente numa composição farmacêutica é determinada medindo a quantidade do composto de fórmula **(VIII)** que está presente depois de submeter a amostra a condições nas quais o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** é hidrolisado no composto de fórmula **(VIII)**.

Nalgumas formas de realização, a quantidade do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, presente numa composição farmacêutica é expressa como a quantidade equivalente a uma base em peso molar do composto de fórmula **(VIII-1)**.

Nalgumas formas de realização, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica de dose unitária compreendendo o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo.

Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente numa quantidade equivalente a uma base em peso molar de cerca de 0,1 mg a cerca de 3,0 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente numa quantidade

equivalente a uma base em peso molar de cerca de 0,15 mg a cerca de 2,2 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente numa quantidade equivalente a uma base em peso molar de cerca de 0,18 mg a cerca de 0,22 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente numa quantidade equivalente a uma base em peso molar de cerca de 0,46 mg a cerca de 0,54 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, em que o composto de fórmula **(I-1)** está presente numa quantidade equivalente a uma base em peso molar de cerca de 1,80 mg a cerca de 2,20 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**.

Nalgumas formas de realização, a quantidade do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, presente numa 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)**.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,143 mg a cerca de 4,3 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, medido como cerca de 0,1 mg a cerca de 3,0 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, numa base de peso por peso.

Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,214 mg a cerca de 3,15 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, medido como cerca de 0,15 mg a cerca de 2,2 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, numa base de peso por peso.

Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,258 mg a cerca de 0,315 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, medido como cerca de 0,18 mg a cerca de 0,22 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, numa base de peso por peso.

Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 0,659 mg a cerca de 0,773 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, medido como cerca de 0,46 mg a cerca de 0,54 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, numa base de peso por peso.

Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende cerca de 2,58 mg a cerca de 3,15 mg do composto de fórmula **(I-1)**, ou uma forma cristalina do mesmo, medido como cerca de 1,80 mg a cerca de 2,20 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**, numa base de peso por peso.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um processo para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral do composto de fórmula **(I)** ou **(II)**, ou uma forma cristalina do mesmo, em que a forma de dosagem

farmacêutica oral é uma cápsula, compreendendo os passos de:

(a-1) misturar em conjunto o enchimento tamizado e o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) tamizado, ou uma forma cristalina do mesmo, num saco;

(a-2) passar a mistura resultante do passo (a-1) através de um tamis, misturando em seguida;

(a-3) tamisar enchimento adicional através do mesmo tamis, fazendo-o passar através do mesmo saco, e misturar no mesmo aparelho de mistura;

(a-4) repetir o passo (a-3) até duas vezes;

(a-5) pegar na mistura resultante do passo (a-4) e encapsulá-la utilizando um sistema de enchimento de cápsulas; e

(a-6) classificar por peso as cápsulas resultantes do passo (a-5).

Nalgumas formas de realização, o passo (a-3) pode ser repetido três ou mais vezes.

Quando um lubrificante está presente na composição farmacêutica, a invenção proporciona um processo para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, em que a forma de dosagem farmacêutica oral é uma cápsula, compreendendo os passos de:

(b-1) misturar em conjunto o enchimento tamizado e o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) tamizado, ou uma forma cristalina do mesmo, num saco;

(b-2) passar a mistura resultante do passo (b-1) através de um tamis, misturando em seguida;

(b-3) tamisar enchimento adicional através do mesmo tamis, fazendo-o passar através do mesmo saco, e misturar no mesmo aparelho de mistura;

(b-4) repetir o passo (b-3) até duas vezes;

(b-5) misturar em conjunto a mistura do passo (b-4), e lubrificante tamisado;

(b-6) pegar na mistura resultante do passo (b-5), e encapsulá-la utilizando um sistema de enchimento de cápsulas; e

(b-7) classificar por peso as cápsulas resultantes do passo (b-6).

Nalgumas formas de realização, o passo (b-3) pode ser repetido três ou mais vezes. Quando estão presentes componentes adicionais na composição farmacêutica, tal como tampão, segundo enchimento, ou auxiliar de fluidez, eles podem ser adicionados em qualquer um dos passos (b-1) ou (b-3). A quantidade total de cada componente da composição farmacêutica pode ser adicionada num passo ou pode ser dividida em várias quantidades, as quais podem ter pesos iguais ou não, e adicionadas em execuções individuais dos passos (b-1) ou (b-3).

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um processo para a produção de uma forma de dosagem farmacêutica oral do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, em que a forma de dosagem farmacêutica oral é uma cápsula, compreendendo os passos de:

(c-1) passar o enchimento através de um tamis, colocar em seguida num aparelho de mistura de alto cisalhamento;

(c-2) passar o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, através de um tamis, colocar em seguida no mesmo aparelho de mistura de alto cisalhamento;

- (c-3) passar o enchimento através de um tamis, colocar em seguida no mesmo aparelho de mistura de alto cisalhamento;
- (c-4) misturar utilizando o mesmo aparelho de mistura de alto cisalhamento durante menos de 10 minutos;
- (c-5) pegar na mistura resultante do passo (c-4), e encapsulá-la utilizando um sistema de enchimento de cápsulas; e
- (c-6) classificar por peso as cápsulas resultantes do passo (c-5).

Nalgumas formas de realização, quando se utiliza o aparelho de mistura de alto cisalhamento, os componentes adicionais que estão presentes na composição farmacêutica podem ser adicionados repetindo o passo (c-1) ou o passo (c-3).

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) utilizado nos processos para preparação das formas de dosagem orais sólidas descritas acima é (**I-1**).

Os passos de processo delineados acima podem ocorrer utilizando aparelhos e equipamentos convencionais. Para uma revisão, ver, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Os passos de mistura delineados acima podem ocorrer em qualquer aparelho de mistura convencional. Nalgumas formas de realização, o tempo de mistura para cada passo de mistura individual é entre cerca de 1 minuto e cerca de 45 minutos. Nalgumas outras formas de realização, o tempo de mistura para cada passo de mistura individual é entre cerca de 1 minuto e cerca de 20 minutos. Ainda nalgumas outras formas de realização, o tempo de mistura para cada passo de mistura individual é entre cerca de 2 minutos e cerca de 15 minutos.

O passo de mistura delineado acima pode ocorrer em qualquer saco de polietileno convencional. Nalgumas formas de realização, o passo de mistura demora entre cerca de 30 segundos e 5 minutos. Nalgumas formas de realização, o passo de mistura delineado acima pode ocorrer num recipiente em aço inoxidável.

O passo de mistura utilizando o aparelho de mistura de alto cisalhamento pode ocorrer em qualquer aparelho de mistura de alto cisalhamento convencional. Um exemplo de um tal aparelho de mistura de alto cisalhamento é vendido como Granulador de Alto Cisalhamento para Laboratório (Key International, Inc., Englishtown, NJ). Nalgumas formas de realização, a mistura é realizada durante menos de cerca de 10 minutos. Nalgumas outras formas de realização, a mistura é realizada durante menos de cerca de 5 minutos.

O passo de enchimento de cápsulas delineado acima pode ocorrer em qualquer sistema ou aparelho de enchimento de cápsulas convencional. Nalgumas formas de realização, o sistema de enchimento de cápsulas é semiautomático, e pode manusear lotes de tamanhos pequenos. Um exemplo de um tal sistema de enchimento de cápsulas é vendido como In-Cap (Isopak Limitado, Lincolnshire, Stamford, Reino Unido). Nalgumas formas de realização, o sistema de enchimento de cápsulas é manual. Um exemplo de um tal aparelho de enchimento de cápsulas é vendido como ProFill 100 (Torpac, Inc., Fairfield, NJ, EUA).

Nalgumas formas de realização, as cápsulas são cápsulas de gelatina dura, vendidas como Coni-Snap® (Capsugel, Peapack, NJ). Um especialista na técnica será capaz de selecionar o tamanho e cor de cápsula apropriados. Nalgumas formas de

realização, as cápsulas têm um peso de enchimento de 85 mg, 120 mg ou 150 mg.

O passo de classificação de pesos delineado acima pode ocorrer utilizando qualquer aparelho ou máquina de classificação de peso convencional. Um exemplo de um aparelho ou máquina de classificação de peso é vendido como Classificador de Peso de Comprimidos e Cápsulas de Bancada SADE SP (AC Compacting LLC, North Brunswick, NJ, EUA).

Nalgumas formas de realização, as cápsulas são embaladas em frascos, saquetas de folha metálica ou embalagens blister. Nalgumas outras formas de realização, as cápsulas são embaladas em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) selados termicamente por indução. Noutra forma de realização, as cápsulas são embaladas em saquetas de folha metálica hermeticamente seladas. Ainda noutra forma de realização, as cápsulas são embaladas em embalagens blister de folha metálica dupla. Nalgumas outras formas de realização, as cápsulas são embaladas com um desidratante.

A estabilidade física e química da forma de dosagem farmacêutica oral pode ser testada de uma maneira convencional, por exemplo, a medição da dissolução, tempo de desintegração, doseamento dos produtos de degradação do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), após conservação a diferentes temperaturas durante diferentes intervalos de tempo.

Nalgumas outras formas de realização, a invenção proporciona composições farmacêuticas para utilização parentérica. Ainda nalgumas outras formas de realização, a invenção proporciona composições farmacêuticas líquidas para utilização parentérica ou oral.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é formulado como um pó liofilizado, de uma maneira análoga à descrito em Plamondon *et al.*, WO 02/059131. Nessas formas de realização, uma mistura aquosa compreendendo um ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou um ácido beta-hidroxi-carboxílico é liofilizada para formar o composto de fórmula (**I**) ou (**II**).

Nalgumas formas de realização, o pó liofilizado compreende também ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico livre. Preferencialmente, o composto de ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico livre e o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) estão presentes na mistura numa proporção molar que vai desde cerca de 0,5:1 a cerca de 100:1, mais preferencialmente desde cerca de 5:1 a cerca de 100:1. Em várias formas de realização em que o composto de ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico é o ácido cítrico, o pó liofilizado compreende ácido cítrico livre e o correspondente éster de boronato numa proporção molar que vai desde cerca de 10:1 a cerca de 100:1, desde cerca de 20:1 a cerca de 100:1, ou desde cerca de 40:1 a cerca de 100:1.

Nalgumas formas de realização, o pó liofilizado compreende ácido cítrico e um composto de fórmula (**I**) ou (**II**), substancialmente isento de outros componentes. No entanto, a composição pode compreender ainda um ou mais de outros excipientes, transportadores, diluentes, enchimentos, sais, tampões, agentes de volume, estabilizantes, solubilizantes, e outros materiais bem conhecidos na técnica, farmaceuticamente aceitáveis. A preparação de formulações farmaceuticamente aceitáveis contendo estes materiais é descrita em, por exemplo, Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ou última edição, e Strickley, Pharmaceutical Research, 21(2) 201-230 (2004).

Após dissolução em meio aquoso, estabelece-se um equilíbrio entre o composto de éster de boronato de fórmula **(I)** ou **(II)** e o correspondente composto de ácido borónico livre. Nalgumas formas de realização, o equilíbrio é atingido rapidamente, por exemplo, dentro de 1-15 minutos, após adição de meio aquoso. As concentrações relativas de éster de boronato, ácido borónico e qualquer espécie intermediária presente no equilíbrio dependem de parâmetros tais como, por exemplo, o pH da solução, temperatura, a natureza do ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico, e a proporção de ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico para o composto de éster de boronato de fórmula **(I)** presente no pó liofilizado.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I)** ou **(II)**, um agente de volume, e um tampão. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula **(I)** ou **(II)**, um agente de volume, e um tampão num pó liofilizado.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** é pré-formado. Nalgumas outras formas de realização, o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** é formado in situ, a partir do correspondente ácido borónico de fórmula **(VIII)**. Ainda nalgumas outras formas de realização, o composto **(I-1)** é pré-formado.

Os agentes de volume adequados incluem glicina. Nalgumas formas de realização, a quantidade do agente de volume presente é de cerca de 1% peso/volume (p/v) a cerca de 5% p/v. Nalgumas outras formas de realização, a quantidade do agente de volume presente é de cerca de 3% p/v.

Os tampões adequados incluem citrato de sódio, ácido cítrico e misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

Nalgumas formas de realização, o tampão está presente numa concentração de cerca de 45 mM a cerca de 65 mM. Nalgumas outras formas de realização, o tampão está presente numa concentração de cerca de 50 mM a cerca de 60 mM.

Nalgumas formas de realização, a proporção de tampão para composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é desde cerca de 50:1 a cerca de 10:1. Nalgumas outras formas de realização, a proporção de tampão para composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é desde cerca de 30:1 a cerca de 10:1. Ainda nalgumas outras formas de realização, a proporção de tampão para composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é de cerca de 20:1.

Nalgumas formas de realização, o pH da composição farmacêutica é entre cerca de pH 4,7 e pH 6,1. O pH da composição farmacêutica pode ser ajustado utilizando qualquer ácido inorgânico ou ácido orgânico adequado.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**), um agente de volume, e um tampão; em que:

o agente de volume é glicina; e

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), um agente de volume e um tampão; em que:

o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é representado pelo composto (**I-1**);

o agente de volume é glicina; e

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**), um agente de volume, e um tampão num pó liofilizado; em que:

o agente de volume é glicina; e

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), um agente de volume, e um tampão num pó liofilizado; em que:

o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é representado pelo composto (**1-1**);

o agente de volume é glicina; e

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende o composto (**1-1**) num pó liofilizado. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica

compreende o composto **(I-1)**, glicina, citrato de sódio e ácido cítrico num pó liofilizado.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona uma composição farmacêutica de dose unitária compreendendo o composto de fórmula **(I-1)**, um agente de volume e um tampão num pó liofilizado. Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária compreende o composto de fórmula **(I-1)**, glicina, citrato de sódio e ácido cítrico num pó liofilizado.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(I-1)** está presente na composição farmacêutica de dose unitária numa quantidade equivalente numa base em peso molar de cerca de 1 mg a cerca de 10 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(I-1)** está presente na composição farmacêutica de dose unitária numa quantidade equivalente numa base em peso molar de cerca de 1 mg a cerca de 5 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**. Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(I-1)** está presente na composição farmacêutica de dose unitária numa quantidade equivalente numa base em 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)**. Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula **(I-1)** está presente na composição farmacêutica de dose unitária numa quantidade equivalente numa base em peso molar de cerca de 3,5 mg do composto de fórmula **(VIII-1)**.

Nalgumas formas de realização, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,01 g a cerca de 0,50 g. Nalgumas formas de realização, a quantidade de glicina presente na composição

farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,03 g a cerca de 0,250 g. Nalgumas formas de realização, a quantidade de glicina presente na composição farmacêutica de dose unitária é de cerca de 0,06 g a cerca de 0,125 g.

Nalgumas formas de realização, o citrato de sódio e ácido cítrico estão presentes na composição farmacêutica de dose unitária numa quantidade equivalente a cerca de 0,005 g a cerca de 0,250 g de ião citrato. Nalgumas formas de realização, o citrato de sódio e ácido cítrico estão presentes na composição farmacêutica de dose unitária numa quantidade equivalente a cerca de 0,025 g a cerca de 0,125 g de ião citrato.

Noutro aspeto, a invenção proporciona um método de preparação do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) como um pó liofilizado; em que o método compreende os passos:

(d-1) combinar:

- i. uma mistura solvente aquosa;
- ii. o composto de fórmula (**I**) ou (**II**);
- iii. um agente de volume; e
- iv. um tampão; para formar uma mistura; e

(d-2) liofilizar a mistura.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é formado in situ a partir do correspondente composto de fórmula (**VIII**). Assim, a invenção proporciona também um método de preparação do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) como um pó liofilizado; em que o método compreende os passos:

(e-1) combinar:

- i. uma mistura solvente aquosa;
- ii. o composto de fórmula (**VIII**);
- iii. um agente de volume; e
- iv. um ácido alfa-hidroxi-carboxílico, ou um seu sal; ou um ácido beta-hidroxi-carboxílico, ou um seu sal; ou uma associação dos mesmos; para formar uma mistura; e

(e-2) liofilizar a mistura.

Nalgumas formas de realização, a mistura solvente aquosa compreende um ou mais co-solventes além de água. Nalgumas formas de realização, o co-solvente é miscível com água. Nalgumas outras formas de realização, o co-solvente é um álcool incluindo, mas não se limitando a, etanol, álcool terc-butílico e misturas dos mesmos. Nalgumas outras formas de realização, o co-solvente é álcool terc-butílico.

Nalgumas formas de realização, a mistura solvente aquosa compreende cerca de 1% v/v a cerca de 40% v/v de álcool. Nalgumas outras formas de realização, a mistura solvente aquosa compreende cerca de 3% v/v a cerca de 10% v/v de álcool. Nalgumas outras formas de realização, a mistura solvente aquosa compreende cerca de 3% v/v a cerca de 6% v/v de álcool. Ainda nalgumas outras formas de realização, a mistura de solventes compreende cerca de 3% v/v a cerca de 6% v/v de álcool terc-butílico. Ainda nalgumas outras formas de realização, a mistura de solventes compreende cerca de 5% v/v de álcool terc-butílico.

Nalgumas formas de realização é proporcionado um método para preparar o composto (**I-1**) como um pó liofilizado, em que o método compreende os passos:

(f-1) combinar:

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

(f-2) liofilizar a mistura.

A liofilização ou secagem por congelação pode ser realizada utilizando quaisquer liofilizadores ou secadores por congelação convencionais. Nalgumas formas de realização, a liofilização compreende os passos: (i) carregar a mistura líquida como preparada acima e congelar; (ii) hibridizar; (iii) segundo ciclo de congelação; (iv) secagem sob vácuo; e (v) secagem secundária. As temperaturas e tempos para cada passo dependerão do liofilizador ou secador por congelação que é utilizado.

Nalgumas formas de realização, o pó liofilizado resultante tem um teor de humidade residual inferior a cerca de 2%. Nalgumas outras formas de realização, o pó liofilizado resultante tem um teor de humidade residual inferior a cerca de 1%.

Noutro aspeto, a invenção proporciona um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto de fórmula **(I)** ou **(II)** como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, compreendendo o referido método o passo de reconstituição de um pó liofilizado do composto de fórmula **(I)** ou **(II)** com um solvente aquoso adequado para administração farmacêutica. Os solventes de reconstituição adequados incluem, mas não se limitam a, água, soro fisiológico, soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS) e

misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o solvente de reconstituição é água, água para preparação injetável, soro fisiológico e misturas dos mesmos. Nalgumas outras formas de realização, o solvente de reconstituição é água para preparação injetável. Após reconstituição, a forma de dosagem farmacêutica líquida pode conter concentrações do composto de fórmula **(I)** ou **(II)** como aqui descritas.

Nalgumas formas de realização é proporcionado um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto **(I-1)** como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, compreendendo o referido método o passo de reconstituição de um pó liofilizado do composto **(I-1)** como aqui descrito com um solvente aquoso adequado para administração farmacêutica. Nalgumas formas de realização é proporcionado um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto **(I-1)** como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, compreendendo o referido método o passo de reconstituição de um pó liofilizado do composto **(I-1)** como aqui descrito com água para preparação injetável, ou soro fisiológico normal. Nalgumas formas de realização é proporcionado um método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto **(I-1)** como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, compreendendo o referido método o passo de reconstituição de um pó liofilizado do composto **(I-1)** como aqui descrito com água para preparação injetável.

Após reconstituição num solvente de reconstituição estabelece-se um equilíbrio entre o composto de fórmula **(I)** ou **(II)** e o correspondente ácido borónico de fórmula **(VIII)**. Tipicamente, o equilíbrio é atingido rapidamente dentro de cerca de 10-15 minutos após adição do solvente de

reconstituição. As concentrações relativas do éster de boronato e ácido borónico presentes no equilíbrio são dependentes do pH da solução, temperatura e da proporção do composto de alfa-hidroxi- ou beta-hidroxi-ácido para o composto de ácido borónico.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica líquida compreendendo o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), e excipientes adicionais aqui descritos. Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica líquida é adequada para utilização parentérica. Nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica líquida é adequada para utilização oral.

Em tais formas de realização, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), um tampão, e opcionalmente um modificador de tonicidade.

Nalgumas formas de realização, a proporção de tampão para composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é desde cerca de 50:1 a cerca de 10:1. Nalgumas outras formas de realização, a proporção de tampão para composto de fórmula (**I**) é desde cerca de 30:1 a cerca de 10:1. Ainda nalgumas outras formas de realização, a proporção de tampão para composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é de cerca de 20:1.

Nalgumas formas de realização, o tampão está presente numa concentração de cerca de 45 mM a cerca de 65 mM. Nalgumas outras formas de realização, o tampão está presente numa concentração de cerca de 50 mM a cerca de 60 mM.

Os tampões adequados incluem citrato de sódio, ácido cítrico e misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

Os modificadores de tonicidade adequados incluem, mas não se limitam a, aminoácidos tais como arginina, histidina e glicina; sais tais como cloreto de sódio, cloreto de potássio, citrato de sódio, propileno glicol; e misturas dos mesmos. Nalgumas formas de realização, o modificador de tonicidade é propileno glicol. Nalgumas outras formas de realização, o modificador de tonicidade é cloreto de sódio.

Após dissolução numa mistura solvente aquosa estabelece-se um equilíbrio entre o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) e o correspondente ácido borónico de fórmula (**VIII**). Assim, pode utilizar-se um composto de fórmula (**I**) ou (**II**) ou um composto de fórmula (**VIII**) na preparação da composição farmacêutica líquida. Tipicamente, o equilíbrio é atingido rapidamente dentro de cerca de 10-15 minutos após adição da mistura solvente aquosa. As concentrações relativas do éster de boronato e ácido borónico presentes no equilíbrio dependem do pH da solução, temperatura e da proporção de composto de alfa-hidroxi- ou beta-hidroxi-ácido para o composto de ácido borónico. Nalgumas formas de realização, o excesso de alfa-hidroxi- ou beta-hidroxi-ácido pode atuar como um estabilizante, o qual desloca o equilíbrio para o éster de boronato. Nalgumas formas de realização, o modificador de tonicidade pode atuar também como um estabilizante.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica líquida compreende ainda opcionalmente um conservante.

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (**I**), um tampão, e opcionalmente um modificador de tonicidade; em que:

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico; e

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

Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), um tampão, e opcionalmente um modificador de tonicidade; em que:

o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é representado pelo composto (**I-1**);

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico; e

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

Nalgumas formas de realização, em que o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico, a composição farmacêutica líquida do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), água, ácido cítrico, citrato de sódio e cloreto de sódio. Nalgumas outras formas de realização, em que o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), água, ácido cítrico e propileno glicol. Ainda nalgumas outras formas de realização, a composição farmacêutica líquida compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), em que o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é o composto (**I-1**), água, ácido cítrico, citrato de sódio e cloreto de sódio.

Em tais formas de realização, em que o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico, a forma de dosagem farmacêutica líquida do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) tem um pH entre cerca de pH 3 e cerca de pH 7. Em certas dessas formas de realização, o pH é entre cerca de pH 4,9 e cerca de pH 6,7. Noutras certas formas de realização desse tipo, o pH é entre cerca de pH 5,5 e cerca de pH 6,5.

Nalgumas formas de realização, em que o ácido alfa-hidroxi-carboxílico ou ácido beta-hidroxi-carboxílico é ácido cítrico, a composição farmacêutica líquida do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é preparado in situ a partir de uma solução-mãe de veículo e o composto de fórmula (**VIII**). Nalgumas formas de realização, a solução-mãe de veículo compreende água, ácido cítrico, citrato de sódio e propileno glicol. Em tais formas de realização, a solução resultante pode ser ainda diluída com solução-mãe de veículo ou com uma solução de cloreto de sódio para gerar composições farmacêuticas líquidas do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) de concentrações desejadas.

Noutro aspeto a invenção proporciona uma composição farmacêutica de dose unitária líquida, compreendendo o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), um tampão e opcionalmente um modificador de tonicidade. Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica de dose unitária líquida compreende o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), um tampão e opcionalmente um modificador de tonicidade, em que o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é o composto (**I-1**). Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) está presente na composição farmacêutica de dose unitária líquida a uma concentração de cerca de 0,5 mg/mL a cerca de 3 mg/mL do composto de fórmula (**VIII**). Nalgumas

outras formas de realização, o composto de fórmula (I) ou (II) está presente na composição farmacêutica de dose unitária líquida a uma concentração de cerca de 1 mg/mL do composto de fórmula (VIII). Nalgumas outras formas de realização, em que o composto de fórmula (I) ou (II) é composto (I-1), o composto (I-1) na composição farmacêutica de dose unitária líquida está presente a uma concentração de cerca de 0,5 mg/mL a cerca de 3 mg/mL do composto de fórmula (VIII-1). Ainda nalgumas outras formas de realização, em que o composto de fórmula (I) ou (II) é composto (I-1), o composto (1-1) na composição farmacêutica de dose unitária líquida está presente a uma concentração de cerca de 1 mg/mL do composto de fórmula (VIII-1).

Nalgumas formas de realização na composição farmacêutica de dose unitária líquida, o citrato de sódio e ácido cítrico estão presentes numa quantidade equivalente a cerca de 0,005 g a cerca de 0,250 g de ião citrato. Nalgumas formas de realização na composição farmacêutica de dose unitária líquida, o citrato de sódio e ácido cítrico estão presentes numa quantidade equivalente a cerca de 0,025 g a cerca de 0,125 g de ião citrato.

Nalgumas formas de realização na composição farmacêutica de dose unitária líquida, o cloreto de sódio está presente numa quantidade de cerca de 0,0045 g a cerca de 0,09 g. Nalgumas formas de realização na composição farmacêutica de dose unitária líquida, o cloreto de sódio está presente numa quantidade de cerca de 0,01 g a cerca de 0,04 g.

Nalgumas formas de realização na composição farmacêutica de dose unitária líquida, a composição farmacêutica é mantida congelada até à sua utilização.

Noutro aspeto a invenção proporciona um método de preparação do composto de fórmula (**I**) ou (**II**), como uma composição farmacêutica de dose unitária líquida; em que o método compreende os passos:

- (h-1) dissolver o tampão num solvente aquoso;
- (h-2) dissolver o composto de fórmula (**I**) ou (**II**), ou uma forma cristalina do mesmo, na mistura obtida no passo (h-1);
- (h-3) dissolver o modificador de tonicidade na mistura obtida no passo (h-2);
- (h-4) adicionar mais solvente aquoso até ao volume de lote necessário; e
- (h-5) encher frascos com uma quantidade da mistura obtida no passo (h-4).

Nalgumas formas de realização, os frascos são tapados após o passo (h-5). Nalgumas outras formas de realização é borbulhado azoto através da mistura antes do passo (h-5). Ainda nalgumas outras formas de realização, após o passo (h-5), o líquido nos frascos pode ser sobreposto com azoto antes de tapar.

Nalgumas formas de realização, o composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é preparado in situ a partir do composto de fórmula (**VIII**). Em tais formas de realização, no passo (h-2), o composto de fórmula (**VIII**), ou uma forma cristalina do mesmo, é adicionado à mistura. Nalgumas formas de realização, o alfa-hidroxi-ácido ou beta-hidroxi-ácido é adicionado no passo (h-2). Nalgumas outras formas de realização, o alfa-hidroxi-ácido ou beta-hidroxi-ácido está presente no passo (h-1) como tampão.

As composições farmacêuticas da invenção são preferencialmente formuladas para administração a um doente que tem, ou está em risco de desenvolver ou experimentar uma recorrência de um distúrbio mediado por proteassomas. O termo "doente", como aqui utilizado, significa um animal, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um humano. As composições farmacêuticas preferidas da invenção são aquelas formuladas para administração oral, intravenosa ou subcutânea. No entanto, qualquer uma das formas de dosagem acima contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção estão bem dentro dos limites da experimentação de rotina e, portanto, estão bem no âmbito da presente invenção. Nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica da invenção pode compreender ainda outro agente terapêutico. Nalgumas formas de realização, esse outro agente terapêutico é um que é normalmente administrado a doentes com a doença ou condição a ser tratada.

Por "quantidade terapeuticamente eficaz" entende-se uma quantidade suficiente para originar uma diminuição detetável na atividade do proteassoma ou na gravidade do distúrbio mediado por proteassomas. A quantidade de inibidor de proteassoma necessária dependerá da eficácia do inibidor para um dado tipo de células e do período de tempo necessário para tratar o distúrbio. Deve ser também entendido que uma dosagem e regímen de tratamento específicos para qualquer doente particular dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico utilizado, a idade, peso corporal, saúde geral, género e dieta do doente, tempo de administração, taxa de excreção, associações de fármacos, a avaliação pelo médico assistente e a gravidade da doença particular a ser tratada. A quantidade de agente terapêutico adicional presente numa composição desta invenção será tipicamente

não mais do que a quantidade que seria normalmente administrada numa composição compreendendo esse agente terapêutico como o único agente ativo. Preferencialmente, a quantidade de agente terapêutico adicional variará desde cerca de 50% a cerca de 100% da quantidade normalmente presente numa composição compreendendo esse agente como o único agente terapeuticamente ativo.

Os compostos e composições farmacêuticas da invenção podem ser úteis num método de tratamento de um doente que tem, ou está em risco de desenvolver ou experimentar uma recorrência de um distúrbio mediado por proteassomas. Como aqui utilizado, o termo "distúrbio mediado por proteassomas" inclui qualquer distúrbio, doença ou condição que é provocada ou caracterizada por um aumento na expressão ou atividade de proteassomas, ou que requer atividade dos proteassomas. O termo "distúrbio mediado por proteassomas" inclui também qualquer distúrbio, doença ou condição em que a inibição da atividade do proteassoma é benéfica.

Por exemplo, os compostos e composições farmacêuticas da invenção são úteis no tratamento de distúrbios mediados através de proteínas (por exemplo, NF κ B, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) que são reguladas pela atividade de proteassomas. Os distúrbios relevantes incluem distúrbios inflamatórios (por exemplo, artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), osteoartrite, dermatose (por exemplo, dermatite atópica, psoríase)), distúrbios proliferativos vasculares (por exemplo, aterosclerose, restenose), distúrbios oculares proliferativos (por exemplo, retinopatia diabética), distúrbios proliferativos benignos (por exemplo, hemangiomas), doenças autoimunes (por exemplo, esclerose múltipla, rejeição de tecido e órgão), bem como inflamação

associada à infeção (por exemplo, respostas imunológicas), distúrbios neurodegenerativos (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença do neurónio motor, dor neuropática, distúrbios de repetição de tripletos, astrocitoma e neurodegeneração em consequência de doença hepática alcoólica), lesão isquémica (por exemplo, acidente vascular cerebral) e caquexia (por exemplo, degradação acelerada de proteína muscular que acompanha vários estados fisiológicos e patológicos, (por exemplo, lesão nervosa, jejum, febre, acidose, infeção por HIV, enfermidade cancerosa, e certas endocrinopatias)).

Os compostos e composições farmacêuticas da invenção são particularmente úteis para o tratamento de cancro. Como aqui utilizado, o termo "cancro" refere-se a um distúrbio celular caracterizado pela proliferação celular descontrolada ou desregulada, diferenciação celular diminuída, aptidão inapropriada para invadir tecido circundante e/ou aptidão para estabelecer novo crescimento em sítios ectópicos. O termo "cancro" inclui, mas não está limitado a, tumores sólidos e tumores com origem no sangue. O termo "cancro" abrange doenças da pele, tecidos, órgãos, osso, cartilagem, sangue e vasos. O termo "cancro" abrange ainda cancros primários e metastáticos.

Os exemplos não limitativos de tumores sólidos que podem ser tratados com os inibidores de proteassoma ou composições farmacêuticas divulgados incluem cancro pancreático; cancro da bexiga; cancro colorretal; cancro da mama, incluindo cancro da mama metastático; cancro da próstata, incluindo cancro da próstata dependente de androgénios e independente de androgénios; cancro renal, incluindo, por exemplo, carcinoma metastático das células renais; cancro hepatocelular; cancro do pulmão, incluindo, por exemplo, cancro das células não pequenas do pulmão

(NSCLC), carcinoma broncoalveolar (BAC) e adenocarcinoma do pulmão; cancro do ovário, incluindo, por exemplo, cancro epitelial progressivo ou peritoneal primário; cancro cervical; cancro gástrico; cancro esofágico; cancro da cabeça e pescoço, incluindo, por exemplo, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; melanoma; cancro neuroendócrino, incluindo tumores metastáticos neuroendócrinos; tumores cerebrais, incluindo, por exemplo, glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma multiforme do adulto, e astrocitoma anaplástico do adulto; cancro do osso; e sarcoma de tecidos moles.

Os exemplos não limitativos de malignidades hematológicas que podem ser tratadas com os inibidores de proteassoma ou composições farmacêuticas divulgados incluem leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mieloide crónica (CML), incluindo a fase blástica da CML e CML aceleradas (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); doença de Hodgkin (HD); linfoma não-Hodgkin (NHL), incluindo linfoma folicular e linfoma das células do manto; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiplo (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicas (MDS), incluindo anemia refratária (RA), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), (refratária anemia com blastos em excesso (RAEB) e RAEB em transformação (RAEB-T); e síndromes mieloproliferativas.

Nalgumas formas de realização, o composto ou composições farmacêuticas da invenção são utilizados para tratar um doente que tem ou está em risco de desenvolver ou experimentar uma recorrência num cancro selecionado do grupo que consiste em mieloma múltiplo e linfoma das células do manto.

Nalgumas formas de realização, o inibidor de proteassoma ou composições farmacêuticas da invenção é administrado em conjunto com outro agente terapêutico. O outro agente terapêutico pode inibir também o proteassoma, ou pode funcionar por um mecanismo diferente. Nalgumas formas de realização, o outro agente terapêutico é um que é normalmente administrado a doentes com a doença ou condição a ser tratada. O inibidor de proteassoma da invenção pode ser administrado com o outro agente terapêutico numa única forma de dosagem 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 de proteassoma da invenção.

Nalgumas formas de realização, um inibidor de proteassoma de fórmula (**I**) ou (**II**), ou composição farmacêutica do composto de fórmula (**I**) ou (**II**) é administrado em conjunto com um agente anticancerígeno. Como aqui utilizado, o termo "agente anticancerígeno" refere-se a qualquer agente que é administrado a um indivíduo com cancro para efeitos de tratamento do cancro.

Os exemplos não limitativos de agentes quimioterapêuticos de deterioração do ADN incluem inibidores de topoisomerase I (por exemplo, irinotecano, topotecano, camptotecina e seus análogos ou metabolitos, e doxorubicina); inibidores de topoisomerase II (por exemplo, etoposido, teniposido e daunorubicina); agentes alquilantes (por exemplo, melfalano, clorambucil, bussulfano, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazine, metotrexato, mitomicina C e ciclofosfamida); agentes intercalantes de ADN (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina e carboplatina); agentes intercalantes de ADN e geradores de radicais livres tais como bleomicina; e

miméticos de nucleósidos (por exemplo, 5-fluorouracilo, capecitibina, gencitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidroxiureia).

Os agentes quimioterapêuticos 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 de tirosina-cinase de proteína (por exemplo, mesilato de imatinib e gefitinib); inibidores de proteassoma (por exemplo, bortezomib); inibidores de NF- κ B, incluindo inibidores de I κ B-cinase; anticorpos que se ligam a proteínas sobreexpressadas em cânceros e, desse modo, regulam negativamente a replicação celular (por exemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab e bevacizumab); e outros inibidores de proteínas ou enzimas conhecidas como sendo reguladas positivamente, sobreexpressas ou ativadas em cânceros, cuja inibição regula negativamente a replicação celular.

Para que esta invenção seja entendida de forma mais completa, estabelece-se os seguintes exemplos preparativos e de ensaio. Estes exemplos ilustram a forma de preparar ou testar compostos específicos, e não são para ser interpretados como limitando o âmbito da invenção de maneira alguma.

EXEMPLOSAbreviaturas

DCM	cloreto de metileno
DIPEA	N,N'-diisopropiletilamina
DMF	N,N'-dimetilformamida
EDCI	cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
AcOEt	acetato de etilo
h	horas
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
MIBK	metil isobutil cetona
PES	Polietér-sulfona
TBTU	Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
HOBt	1-hidroxibenzotriazole
LCMS	cromatografia líquida espetrometria de massa
min	minutos

Métodos Gerais

RMN de ^1H : Os espectros são adquiridos à temperatura ambiente num espectrómetro JOEL ECX-400 RMN que funciona a 400 MHz para RMN de ^1H . Os FID resultantes são transferidos para um PC e processados utilizando o software de processamento de RMN NUTS da Acorn RMN Inc. Os desvios químicos são referenciados ao solvente DMSO, 2,50 ppm. É preparado um branco do solvente adicionando -0,75 mL de DMSO-d₆ ao tubo de RMN. Depois de ser adquirido um espectro de ^1H no branco do solvente, a amostra é adicionada e completamente dissolvida.

Espetrometria de Massa: Os estudos de espetrometria de massa são realizados num espectrômetro de massa de armadilha de iões Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP. A fonte de iões de eletropulverização foi utilizada nos modos positivo e negativo com uma alta tensão de 5 kv, caudal de gás de bainha de 35 bar, temperatura do capilar de 275 °C, tensão do capilar de 9 V e compensação da lente do tubo 35 V. Um analito foi dissolvido em acetonitrilo para gerar uma solução a 0,5 mg/mL. Um sistema de HPLC Agilent 1100 foi utilizado para análise de fluxo de LC-Espetrometria de massa. O caudal da bomba foi 1,0 mL/minuto. Foram injetados 10 μ L de cada solução de amostra a partir do amostrador automático para uma junta em T. Cerca de 2% da solução da junta em T foram introduzidos no espectrômetro de massa.

Difratometria de Raios X de Pó (XRPD): os padrões de difração de raios X de pó são adquiridos em:

i) um difractômetro AXS D8Advance da Bruker. Os dados são recolhidos ao longo de uma gama angular de 2,9° até 29,6° 2 θ no modo de varrimento contínuo utilizando um tamanho de passo de 0,05° 2 θ e um tempo de passo de 2 segundos. A amostra é analisada em condições ambientais e preparada como um espécime em placa plana utilizando o pó como recebido sem triturar; ou

ii) um difractômetro X'Pert Pro da PANalytical. Cada espécime é analisado utilizando radiação de Cu produzida utilizando uma fonte de foco fino comprido Optix. É utilizado um espelho multicamada nivelada elipticamente para focar os raios X de K α do Cu da fonte através do espécime e sobre o detetor. O espécime é encaixado entre películas espessas de 3 micrones, analisado em geometria de transmissão e rodado para otimizar a estatística de orientação. É utilizada uma interrupção de feixe para

minimizar o fundo gerado pela dispersão pelo ar. Não se utiliza hélio nem a extensão antidispersão. São utilizadas fendas de Soller para os feixes incidente e difratado para minimizar a divergência axial. Os padrões de difração são recolhidos utilizando uma divergência axial minimizadora da posição de varrimento. Os padrões de difração são recolhidos utilizando um detetor sensível à posição de varrimento (X'Celerator) localizado a 240 mm do espécime. Antes das análises, analisa-se um espécime de silício (material de referência padrão NIST 640c) para verificar a posição do pico 111 do silício.

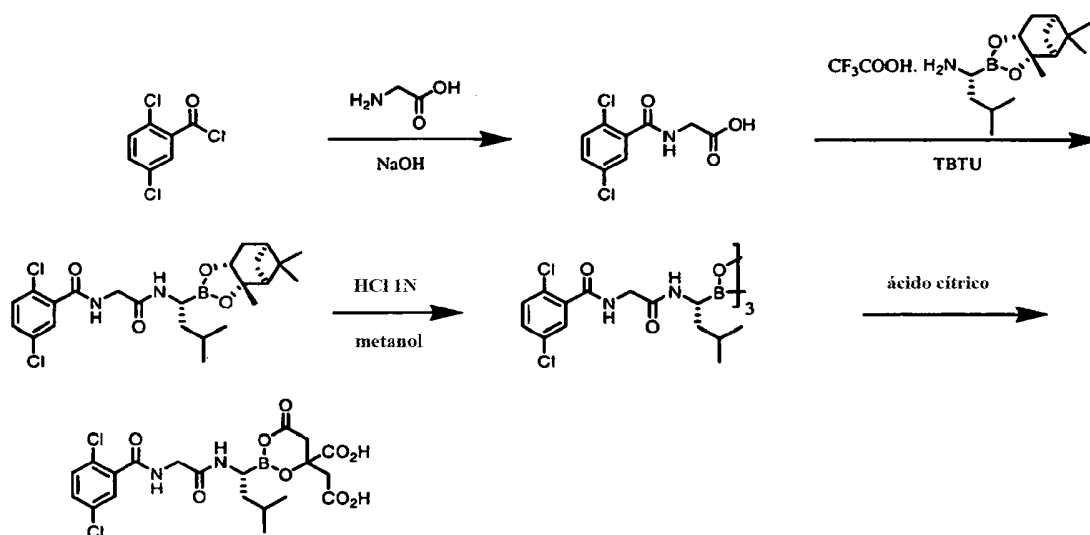
Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC): Os dados de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) são recolhidos em:

i) um calorímetro de varrimento diferencial TA Instruments Q100 munido com um amostrador automático de 50 posições. O padrão de calibração da energia e temperatura é índio. As amostras são aquecidas a uma taxa de 10 °C por minuto entre 25 °C e 300 °C. É mantida uma purga de azoto com um caudal de 50 mL por minuto sobre a amostra durante um varrimento. É analisado entre 1 mg e 3 mg de amostra. Todas as amostras são fechadas num recipiente de alumínio hermeticamente selado com um orifício para aliviar a pressão acumulada do vapor do solvente; ou

ii) um calorímetro de varrimento diferencial TA Instruments 2920. A amostra é colocada num recipiente de alumínio para DSC e o peso é registado com exatidão. O recipiente aberto é tapado com uma tampa e em seguida selado. A célula da amostra é equilibrada a 25 °C, e aquecida sob uma purga de azoto a uma taxa de 10 °C/min. Índio metálico foi utilizado como padrão de calibração.

Análise Termogravimétrica (TGA): Os dados de análise termogravimétrica (TGA) são recolhidos num analisador termogravimétrico TA Instruments Q500, calibrado com Níquel/Alumel e posto a funcionar a uma velocidade de varrimento de 10 °C por minuto. É mantida uma purga de azoto com um caudal de 60 mL por minuto sobre a amostra durante as medições. Tipicamente, carrega-se 5 mg a 15 mg de amostra num cadinho de platina pré-tarado.

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**)



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

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 cloreto de 2,5-diclorobenzóilo (10 g, 48 mmol) em THF (15 mL) mantendo a temperatura interna inferior a cerca de 25 °C. Após 1 h, a mistura foi acidificada com HCl 2,0 M (125 mL) mantendo a temperatura interna inferior a cerca de 5 °C. O precipitado resultante foi recolhido por filtração a vácuo. O produto em bruto foi

recristalizado de água para dar ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético como um sólido cristalino branco (6,1 g, 52%). pf 173,3 °C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 12,72 (sl, 1H), 8,89 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 6,0$ Hz). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6 , δ): 41,6, 129,3, 129,6, 131,4, 132,2, 138,2, 171,4, 165,9. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_3$, 248,0; encontrado, 248,0; $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NNaO}_3$, 270,0; encontrado 270,2.

O ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético foi também preparado através do seguinte procedimento: A uma mistura de glicina (21,5 g, 286 mmol) em água (437 mL), foi adicionado NaOH 2,0 M (130 mL) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Uma solução de cloreto de 2,5-diclorobenzoílo (50,0 g, 239 mmol) em THF (75 mL) foi adicionada gota a gota a uma velocidade tal que a temperatura interna foi mantida a 0 ± 1 °C. Durante a adição, o pH foi controlado a $11,0 \pm 0,2$ utilizando um controlador de pH titulado com NaOH 2,0 M. Após adição completa, a mistura foi agitada a 0 ± 1 °C durante mais 2 h. A mistura foi em seguida acidificada com HCl 2,0 M (176 mL) até um pH final de 2,5. O precipitado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água fria (125 mL), e seco a 45 °C numa estufa de vácuo para proporcionar ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético como um sólido branco (57,6 g, 97,3%).

Passo 2: 2,5-dicloro-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

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 inferior a cerca de

5 °C foi adicionada (1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetil-hexa-hidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butan-1-amina•TFA (9,35 g, 24,7 mmol). Foi então adicionada, gota a gota ao longo de 2 h, DIPEA (13 mL, 75 mmol) mantendo a temperatura interna inferior a cerca de 5 °C. Após 40 min, a mistura foi diluída com AcOEt (90 mL), lavada com NaCl a 5% (150 mL), duas vezes com NaCl a 10% (2 × 40 mL), uma vez com K₂CO₃ a 2% (1 × 40 mL), uma vez com H₃PO₄ a 1% (1 × 40 mL), e uma vez com NaCl a 10% (1 × 40 mL). A camada orgânica resultante foi concentrada até um óleo espesso, diluída com heptano (40 mL) e evaporada para produzir 2,5-dicloro-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 como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem purificação.

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

A uma solução de 2,5-dicloro-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 (12,2 g, 24,6 mmol) em metanol/hexano (1:1) (250 mL) foram adicionados HCl 1N (30 mL, 30 mmol) e ácido (2-metilpropil)borônico (6,5 g, 64 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar de um dia para o outro. As fases foram separadas e a camada de metanol foi lavada duas vezes com mais heptano (2 × 55 mL). A camada orgânica resultante foi concentrada até cerca de 10 mL e partilhada entre NaOH 2,0M (30 mL) e DCM (25 mL). A camada de DCM foi lavada uma vez com mais NaOH 2,0M (5 mL). As camadas aquosas básicas foram em seguida combinadas, lavadas duas vezes com DCM (2 × 25 mL) e acidificadas com HCl 1M (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 × 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 recolhido por filtração para produzir N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]]tris(2,5-diclorobenzamida) como um sólido branco (6,6 g, 74%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (sl, 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). RMN de ¹³C (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.

Passo 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)

Forma 1: A uma solução de ácido cítrico (2,75 g, 14,3 mmol) em AcOEt (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 arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e a mistura foi agitada de um dia para o outro. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para produzir a Forma 1 do ácido 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil)amino]acetil}-amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-diil}diacético como um sólido cristalino (6,65 g, 88 %). RMN de ¹H (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 (sl, 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). MS (m/z) em CH_3CN : $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9$, 539,1; encontrado, 539,1.

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

Tabela 1: Dados de XRPD da Forma 1 de **I-1**

Ângulo 2θ °	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

Os dados de Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC) para a Forma 1 de **I-1** são mostrados na **FIGURA 2**. O perfil é

caracterizado por uma transição endotérmica com uma temperatura de início de 191,8 °C com uma fusão de 198,8 °C. Uma segunda transição endotérmica correspondente à decomposição tem uma temperatura de início de 225 °C. Estas temperaturas têm um erro de ± 5 °C.

Os dados de Análise Termogravimétrica (TGA) para a Forma 1 de **I-1** são mostrados na **FIGURA 2**. Os perfis ilustram graficamente a percentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, sendo a alteração da velocidade de temperatura 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 desde 50 °C até 200 °C. Estas temperaturas têm um erro de ± 5 °C.

Forma 2: A uma solução de ácido cítrico (10,1 g, 52,6 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (60 mL). A solução foi arrefecida lentamente (cerca de 0,33 °C/min) até a temperatura interna ser cerca de 60 °C e a mistura foi agitada durante 3 h. A suspensão espessa resultante foi arrefecida lentamente (velocidade de cerca de 0,12 °C/min) até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e a mistura foi agitada de um dia para o outro. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para produzir a Forma 2 do ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico como um sólido cristalino (26,7 g, 98 %). RMN de ^1H (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 (sl, 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). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 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 CH_3CN : $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9$, 539,1; encontrado, 539,1.

A Forma 2 do ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico foi também preparada adicionando 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[[*(1R)*-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 em seguida semeada com cristais da Forma 2 (400 mg). Depois de agitar durante 30 min a 60 °C, adicionou-se AcOEt (400 mL) ao longo de um período de 9 h. Após adição completa do AcOEt, a temperatura foi reduzida até 20 °C ao longo de 5 h. A suspensão resultante foi filtrada para recolher a Forma 2 do ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico como um sólido cristalino (40 g, 70 %).

A Forma 2 do ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico foi também preparada da mesma maneira geral utilizando as condições descritas na Tabela 2.

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

Solvente	Temperatura Inicial	Temperatura da Sementeira	Rendimento Isolado da Forma 2 de I-1
acetonitrilo	80 °C	Sem sementeira	77 %
MIBK	80 °C	Sem sementeira	80%
2-metiltetra-hidrofurano	80 °C	60 °C	72%

A Forma 2 do ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico foi também preparada dissolvendo em acetona, seguido da adição de AcOEt como um anti-solvente.

Os dados de XRPD para a Forma 2 de **I-1** são mostrados na **FIGURA 3** e na Tabela 3.

Tabela 3: Dados de XRPD da Forma 2 de **I-1**

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

Ângulo 2- θ °	Intensidade %
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

Os dados de Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC) para a Forma 2 de **I-1** são mostrados na **FIGURA 4**. O perfil é caracterizado por uma transição endotérmica com uma temperatura de início de 206,5 °C com uma fusão de 219,9 °C. Uma segunda transição endotérmica correspondente à decomposição tem uma temperatura de início de 225 °C. Estas temperaturas têm um erro de ± 5 °C.

Os dados de Análise Termogravimétrica (TGA) para a Forma 2 de **1-1** são mostrados na **FIGURA 4**. Os perfis ilustram graficamente a percentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, sendo a alteração da velocidade de temperatura 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 desde 50 °C até 200 °C. Estas temperaturas têm um erro de ± 5 °C.

Exemplo 1A: Síntese alternativa da Forma 2 do 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**)

Um reator de vidro de 50 L munido de agitador mecânico, funil de carga, indicador de temperatura e unidade de controlo de aquecimento/arrefecimento (sob azoto) foi carregado com AcOEt filtrado através de 1,2 micrones (18,9 kg) e anidro ácido cítrico (0,561 kg, 2,9 mol). A mistura foi aquecida até 71 °C e obteve-se uma solução. 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 AcOEt (4,0 kg) foi clarificada utilizando um filtro em linha (1,2 micrones), e a solução foi adicionada à mistura reacional sob agitação (193 rpm) ao longo de um período de 20 min, enquanto era mantida uma temperatura de 73 °C a 75 °C. A agitação foi reduzida para 96 rpm e a mistura foi arrefecida como se segue: (1) A mistura foi mantida a 73 °C - 75 °C durante 25 min; (2) A mistura foi arrefecida por passos até 40 °C a velocidade de aproximadamente 5 °C/30 min; (3) A mistura foi deixada arrefecer sem controlo de um dia para o outro até à temperatura ambiente sob agitação. O produto foi em seguida isolado por filtração, lavado no filtro com AcOEt filtrado através de 1,2 micrones (2 × 1,2 kg), e seco sob vácuo a 40 - 41 °C de um dia para o outro (22 horas) para dar 1,458 kg (92%) do composto em epígrafe. RMN de ¹H (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 (sl, 2H), 2,9 - 2,55 (m, 5H), 1,67 (sl, 1H), 1,4 - 1,15 (sl, 2H), 0,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Os dados de XRPD para a Forma 2 do composto **(I-1)** são mostrados na **FIGURA 7** e na Tabela 6.

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

Ângulo 2-θ °	Intensidade %
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

Os dados de Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC) para a Forma 2 do composto **(I-1)** são mostrados na **FIGURA 8**. O perfil é caracterizado por duas transições endotérmicas; a primeira com uma fusão a cerca de 231,3 °C, e a segunda com uma fusão a cerca de 239,9 °C. Estas temperaturas têm um erro de ± 5 °C.

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

A uma solução de ácido glicólico (0,041 g, 0,54 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente

foi removido por evaporação para produzir 2,5-dicloro-N-(2-
 {[(1R)-3-metil-1-(4-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-
 il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida como um sólido branco
 (0,215 g, 95%). MS (m/z) em CH_3CN : $[\text{M}+\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$ calculado
 para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 502,2; encontrado, 502,0. MS (m/z) em
 CH_3CN : $[\text{M}-\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 399,1; encontrado,
 399,0.

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**)

A uma solução de ácido L-málico (0,0958 g, 0,714 mmol) em
 AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo
 até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente
 foi removido por evaporação para produzir 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 CH_3CN : $[\text{M}+$
 $\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_7$, 560,1; encontrado,
 560,1. MS (m/z) em CH_3CN : $[\text{M}-\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_7$,
 457,1; encontrado, 457,1.

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

A uma solução de ácido (S)-hexa-hidromandélico (0,0881 g,
 0,557 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 2,5-dicloro-N-[2-({ (1R)-1-[(4S)-4-ciclo-hexil-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.

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**)

A uma solução de ácido 2-hidroxiisobutírico (0,0567 g, 0,545 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 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.

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**)

A uma solução de ácido (R)-mandélico (0,168 g, 1,10 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o precipitado resultante foi recolhido por filtração para produzir 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%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 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 CH_3CN : $[\text{M}^+ \text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 578,2; encontrado, 578,1. MS (m/z) em CH_3CN : $[\text{M}-\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 475,1; encontrado 475,1.

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)

A uma solução de ácido L-láctico (0,675 g, 7,34 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (7,5 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 60 °C. Após 30 min foi adicionado heptano (11,5 mL) até a solução ficar turva. A suspensão foi aquecida até a temperatura interna ser de ou cerca de 70 °C, ponto em que se obteve uma solução homogénea. A solução foi arrefecida a uma velocidade de

0,17 °C/min até a temperatura interna ser cerca de 30 °C, em seguida arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 0 °C. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para produzir 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 cristalino branco (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.

Os dados de XRPD para **I-7** são mostrados na **FIGURA 5** e na Tabela 4.

Tabela 4: Dados de XRPD de **I-7**

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

Ângulo 2-θ °	Intensidade %
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

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**)

A uma solução de ácido (S)-3-hidroxibutírico (0,0598 g, 0,566 mmol) em AcOEt (2,0 mL) com uma temperatura interna de cerca de 60 °C foi adicionada uma solução de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triil}tris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]]tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) em AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 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%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 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, J₁ = 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 CH_3CN : $[\text{M} + \text{Et}_3\text{N} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 530,2; encontrado, 530,0. MS (m/z) em CH_3CN : $[\text{M} - \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 427,1; encontrado, 427,1.

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**)

A uma solução de ácido β -hidroxiisovalérico (0,0841 g, 0,712 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 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 CH_3CN : $[\text{M} + \text{Et}_3\text{N} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 544,3; encontrado, 544,0. MS (m/z) em CH_3CN : $[\text{M} - \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 441,1; encontrado, 441,0.

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**)

A uma solução de ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico (0,0712 g, 0,553 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 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.

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**)

A uma solução de ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutírico (0,0659 g, 0,558 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 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.

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**)

A uma solução de ácido 2-hidroxiisocaproico (0,0752 g, 0,569 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 2,5-dicloro-N-[2-({ (1R)-1-[(4S)-4-isobutil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-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.

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**)

A uma solução de ácido salicílico (0,0758 g, 0,549 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o precipitado resultante foi recolhido por filtração para produzir 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.

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

Tabela 5: Dados de XRPD de **I-13**

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

Ângulo 2-θ °	Intensidade %
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

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**)

A uma solução de ácido benzílico (0,126 g, 0,552 mmol) em AcOEt (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 AcOEt (1,0 mL). A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 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.

Exemplo de Referência 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**)

A uma solução de ácido cítrico (0,257 g, 1,34 mmol) em AcOEt (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 arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e foi evaporada para produzir 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.

Exemplo de Referência 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-oxoetil]pirazina-2-carboxamida (**I-16**)

A uma solução de ácido (R)-mandélico (0,0738 g, 0,485 mmol) em AcOEt (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 arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o precipitado resultante foi recolhido por filtração para produzir N-[(1S)-1-benzil-2-({(1R)-3-metil-1-[(5R)-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]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.

Exemplo de Referência 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-oxoetil]pirazina-2-carboxamida **(I-17)**

A uma solução de ácido (S)-3-hidroxibutírico (0,0509 g, 0,489 mmol) em AcOEt (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 arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C e o solvente foi removido por evaporação para produzir 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.

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 parentérica ou oral

Formulação A: Um recipiente foi carregado com 90 mL de água e foram adicionados ácido cítrico mono-hidratado (0,08 g) e citrato de sódio di-hidratado (1,5 g) e agitados até ficarem dissolvidos. A esta solução foi adicionada a Forma 2 do 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)** (0,142 g), e a mistura foi agitada até ter sido obtida uma solução. A esta solução, foi adicionado cloreto de sódio (0,45 g) e o pH

foi ajustado a pH 5,45 utilizando HCl 2N. O volume final da solução resultante foi ajustado a 100 mL com água e filtrado através de uma membrana de PES de 0,2 µm para produzir a Formulação A que foi conservada a -20 °C.

A Formulação B foi preparada como para a Formulação A, exceto que o pH foi ajustado a pH 6,2 utilizando NaOH 2N.

Formulação C: Um recipiente foi carregado com 90 mL de água e foram adicionados ácido cítrico mono-hidratado (0,08 g), citrato de sódio di-hidratado (1,5 g), e propileno glicol (1,0 g) e agitados até ficarem dissolvidos. A esta solução foi adicionada a Forma 2 do 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**) (0,142 g), e a mistura foi agitada até ter sido obtida uma solução. O pH foi ajustado a 6,2 utilizando NaOH 2N, e o volume final da solução resultante foi ajustado a 100 mL com água e filtrado através de um membrana de PES de 0,2 µm para produzir a Formulação C que foi conservada a -20 °C.

Exemplo 19: Preparação in situ 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 parentérica ou oral

Veículo de Formulação-Mãe: Um recipiente foi carregado com aproximadamente 160 mL de água e foram adicionados ácido cítrico mono-hidratado (0,714 g) e citrato de sódio di-hidratado (2,24 g) e agitados até ficarem dissolvidos. A esta solução, foi adicionado propileno glicol (2,0 g) e a mistura foi agitada até ter sido obtida uma solução homogênea. O pH final foi pH 5,14. O peso final da solução resultante foi ajustado a 200 g (assumindo uma densidade de

1 g/mL) com água e filtrada através de uma unidade de filtro de membrana de PES de 0,2 µm e armazenada a uma temperatura entre cerca de 2 °C e cerca de 8 °C.

Formulação-Mãe (1 mg/mL): A um vaso foram adicionados 0,105 gramas (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). A esta foi adicionado aproximadamente 90 g do Veículo de Formulação-Mãe, e a mistura resultante foi agitada durante 48 horas protegida da luz. O pH final foi pH 5,12. O peso final da solução resultante foi ajustado a 100 g (assumindo uma densidade de 1 g/mL) com Veículo de Formulação-Mãe e filtrada através de uma unidade de filtro de membrana de PES de 0,2 µm e armazenada protegida da luz a uma temperatura entre cerca de 2 °C e cerca de 8 °C.

Formulação D: A Formulação-Mãe foi diluída a concentrações de 0,05 mg/mL e 0,1 mg/mL com Veículo de Formulação-Mãe antes da utilização.

Formulação E: A Formulação-Mãe foi diluída a concentrações de 0,05 mg/mL e 0,1 mg/mL com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% antes da utilização.

Exemplo 20: Ensaio de Proteassoma 20S

A 1 µL de composto de ensaio dissolvido em DMSO numa placa de microtitulação preta de 384 poços são adicionados 25 µL de tampão de ensaio a 37 °C contendo o ativador PA28 humano (Boston Biochem, 12 nM final) com Ac-WLA-AMC (substrato seletivo de β5) (15 µM final), seguidos de 25 µL de tampão de ensaio a 37 °C contendo o proteassoma 20S humano (Boston Biochem, 0,25 nM final). O tampão de ensaio é constituído

por HEPES 20 mM, EDTA 0,5 mM e 0,01% de BSA, pH7,4. A reação é seguida num leitor de placas BMG Galaxy (37 °C, excitação 380 nm, emissão 460 nm, ganho 20). A percentagem de inibição é calculada relativamente aos controlos de 0% de inibição (DMSO) e 100% de inibição (10 μ M bortezomib).

Exemplo 21: Ensaio Antiproliferação

HCT-116 (1000) ou outras células tumorais em 100 μ L de meio de cultura de células apropriado (McCoy's 5A para HCT-116, Invitrogen) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Invitrogen) são aplicadas 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 ensaio são adicionados aos poços e as placas são incubadas durante 96 horas a 37 °C. É adicionado reagente MTT ou WST (10 μ L, Roche) a cada poço e incubado durante 4 horas a 37 °C como descrito pelo fabricante. Para o MTT o corante metabolizado é solubilizado de um dia para o outro de acordo com as instruções do fabricante (Roche). A densidade ótica de cada poço é lida a 595 nm (primária) e 690 nm (referência) para o MTT e 450 nm para o WST utilizando um espectrofotómetro (Molecular Devices). Para o MTT os valores de densidade ótica de referência são subtraídos dos valores do comprimento de onda primário. A percentagem de inibição é calculada utilizando os valores de um controlo de DMSO fixado em 100%.

Exemplo 22: Modelo de Eficácia Tumoral in vivo

HCT-116 ($2-5 \times 10^6$) ou outras células tumorais recém-dissociadas em 100 μ L de meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) são injetadas aseticamente no espaço subcutâneo do flanco dorsal direito de ratos glabros CD-1 fêmeas (5-8 semanas de idade, Charles River) utilizando uma agulha de calibre 26

3/8 de 1 mL (Becton Dickinson Ref#309625). Alternativamente, alguns modelos de xenoenxerto requerem a passagem em série de fragmentos de tumores. Nestes casos, pequenos fragmentos de tecido tumoral (aproximadamente 1 mm³) são implantados por via subcutânea no flanco dorsal direito de ratos C.B-17/SCID (5-8 semanas de idade, Charles River) anestesiados (mistura de 3-5% de isoflourano/oxigênio) via um trocarte de calibre 13 (Popper & Sons 7927). Começando no dia 7 após inoculação, os tumores são medidos duas vezes por semana utilizando um paquímetro. Os volumes tumorais são calculados utilizando procedimentos correntes ($0,5 \times (\text{comprimento} \times \text{largura}^2)$). Quando os tumores atingem um volume de aproximadamente 200 mm³, os ratos são aleatorizados em grupos de tratamento e começam a receber tratamento farmacológico. A dose e os planos são determinados para cada experiência com base em resultados anteriormente obtidos a partir de estudos de farmacocinética/farmacodinâmica e dose tolerada máxima. O grupo de controlo receberá veículo sem qualquer fármaco. Tipicamente, o composto de ensaio (100-200 µL) é administrado por via intravenosa (agulha de calibre 27), oral (agulha esofágica de calibre 20) ou subcutânea (agulha de calibre 27) a várias doses e planos. O tamanho do tumor e peso corporal são medidos duas vezes por semana e o estudo é finalizado quando os tumores de controlo atingem aproximadamente 2000 mm³.

Exemplo de Referência 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)

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 salicíclico (269,6 mg, 0,68 mmol) foram misturados em

AcOEt (10 mL). A mistura foi aquecida até formar uma solução. A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C. Foi adicionado heptano (16 mL). Precipitou um sólido branco e a suspensão espessa resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A suspensão espessa foi filtrada para recolher 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 sólida (0,249 g, 75%). MS (*m/z*) em CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₆H₂₈BN₄O₅, 487,2153; encontrado, 487,3.

Exemplo de Referência 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 (1-20)

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) foram misturados em THF (5 mL). A mistura foi aquecida até formar uma solução. A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C. Precipitou um sólido branco e a suspensão espessa resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A suspensão espessa foi filtrada para recolher 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.

Exemplo de Referência 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)

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) foram misturados em acetona (3 mL). A mistura foi aquecida até formar uma solução. A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C. Precipitou um sólido branco e a suspensão espessa resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A suspensão espessa foi filtrada para recolher 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.

Exemplo de Referência 26: Síntese de ácido (R)-2-hidroxi-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)

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) foram misturados em acetona (3 mL). A mistura foi aquecida até formar uma solução. A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C. Foi adicionado heptano (2,5 mL). Precipitou um sólido branco e a suspensão espessa resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. A suspensão espessa foi filtrada para recolher ácido (R)-2-hidroxi-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 CH_3CN : $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_8$, 499,2000; encontrado, 499,2.

Exemplo de Referência 27: Síntese de ácido (S)-2-hidroxi-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**)

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) foram misturados em acetona (4 mL). A mistura foi aquecida até formar uma solução. A solução foi arrefecida sem controlo até a temperatura interna ser cerca de 25 °C. Foi adicionado heptano (8 mL). A mistura foi evaporada para produzir ácido (S)-2-hidroxi-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 continha também uma espécie dimérica. MS (m/z) em CH_3CN : $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_8$, 499,2000; encontrado, 499,2.

Exemplo 28: Composição Farmacêutica 1

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Composição da cápsula

Componente	Função	mg/Cápsula
Forma 2 do Composto de fórmula (I-1)		0,29
Celulose microcristalina (baixo teor de humidade)	Enchimento	89,71
Peso total do conteúdo da cápsula, mg		90,00

Componente	Função	mg/Cápsula
Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Exemplo 29: Composição Farmacêutica 2

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Composição da cápsula

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

Exemplo 30: Composição Farmacêutica 3

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9: Composição da cápsula

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

Exemplo 31: Composição Farmacêutica 4

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10: Composição da cápsula

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

Exemplo 32: Composição Farmacêutica 5

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11: Composição da cápsula

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

Exemplo 33: Composição Farmacêutica 6

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 12 abaixo.

Tabela 12: Composição da cápsula

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

Exemplo 34: Composição Farmacêutica 7

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 13 abaixo.

Tabela 13: Composição da cápsula

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

Exemplo 35: Composição Farmacêutica 8

A composição é mostrada na Tabela 14 abaixo.

Tabela 14: Composição do lote

Número do Item	Componente	g/Lote	mg/Cápsula
1	Forma 2 do Composto de fórmula (I-1)	7,06	0,30
2	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	100	4,25
3	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	192,9	8,20
4	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	300	12,75
5	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	500	21,25

Número do Item	Componente	g/Lote	mg/Cápsula
6	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	900	38,25
	Peso total	2000,0	85,00
	Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

O lote foi preparado de acordo com o seguinte processo:

1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #2) foi tamizada através de um tamis com malha de 40 micrones.

2) O material tamizado do passo 1) foi adicionado ao misturador PK e foi misturado durante 2 minutos.

3) A Forma 2 do Composto de fórmula **(I-1)** que foi tamizada através de um tamis de malha de 60 micrones, foi pesada (Item #1).

4) A Forma 2 do Composto de fórmula **(I-1)** do passo 3) e a celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #3) foram combinadas num saco de polietileno, e o saco de polietileno foi agitado; em seguida o conteúdo do saco de polietileno foi feito passar através do mesmo tamis de 40 micrones como foi utilizado no passo 1).

5) O material do passo 4) foi adicionado ao misturador PK e misturado durante 15 minutos.

6) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #4) foi tamizada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado no passo 4) e agitada no saco de polietileno.

7) O material do passo 6) foi adicionado ao misturador PK, o qual continha ainda o material do passo 5) e misturado durante 10 minutos.

8) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #5) foi tamizada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado nos passos 4) e 6), e agitada no saco de polietileno.

9) O material do passo 8) foi adicionado ao misturador PK, o qual continha ainda o material dos passos 5) e 7), e misturado durante 10 minutos.

10) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #6) foi tamizada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado nos passos 4), 6) e 8), e agitada no saco de polietileno.

11) O material do passo 10) foi adicionado ao misturador PK, o qual continha ainda o material dos passos 5), 7) e 9), e misturado durante 10 minutos.

12) O material do misturador foi encapsulado em cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4 utilizando o sistema In-Cap.

13) As cápsulas foram desempoeiradas e classificadas por peso.

Exemplo 36: Composição Farmacêutica 9

A composição das cápsulas é mostrada na Tabela 15 abaixo.

Tabela 15: Composição da cápsula

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

Exemplo 37: Composição Farmacêutica 10

A composição das cápsulas é mostrada na Tabela 16 abaixo.

Tabela 16: Composição da cápsula

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

Exemplo 38: Composição Farmacêutica 11

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 17 abaixo.

Tabela 17: Composição da cápsula

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

Exemplo 39: Composição Farmacêutica 12

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 18 abaixo.

Tabela 18: Composição da cápsula

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

Exemplo 40: Composição Farmacêutica 13

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 19 abaixo.

Tabela 19: Composição da cápsula

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

Exemplo 41: Composição Farmacêutica 14

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 20 abaixo.

Tabela 20: Composição da cápsula

Componente	Função	mg/Cápsula
Forma 2 do Composto de fórmula (I-1)		0,3
Celulose microcristalina (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	Enchimento	51,15
Talco	Auxiliar de fluidez	0,98
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,49
Amido pré-gelatinizado (Starcap)		45,08
Peso total do conteúdo da cápsula, mg		98,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Exemplo 42: Composição Farmacêutica 15

A composição da cápsula é mostrada na Tabela 21 abaixo.

Tabela 21: Composição da cápsula

Componente	Função	mg/Cápsula
Forma 2 do Composto de fórmula (I-1)		0,3
Celulose microcristalina (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	Enchimento	61,65

Componente	Função	mg/Cápsula
Talco	Auxiliar de fluidez	1,18
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,59
Amidoglicolato de sódio (Explotab)		54,28
Peso total do conteúdo da cápsula, mg		118,00
Cápsula de gelatina opaca branca de tamanho 4		

Exemplo 43: Composição Farmacêutica 16

A composição do lote é mostrada na Tabela 22 abaixo.

Tabela 22: Composição do lote

Número do Item	Componente	g/Lote	mg/Cápsula
1	Forma 2 do Composto de fórmula (I-1)	0,33	0,30
2	Celulose microcristalina, NF (Emcocoel® XLM90; baixo teor de humidade)	5,00	4,50
3	Celulose microcristalina, NF (Emcocoel® XLM90; baixo teor de humidade)	8,17	7,35
4	Celulose microcristalina, NF (Emcocoel® XLM90; baixo teor de humidade)	14,00	12,60
5	Celulose microcristalina, NF (Emcocoel® XLM90; baixo teor de humidade)	25,00	22,50

Número do Item	Componente	g/Lote	mg/Cápsula
6	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	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		

O lote foi preparado de acordo com o seguinte processo:

1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #2) foi tamizada através de um tamis com malha de 40 micrones.

2) O material tamizado do passo 1) foi adicionado ao misturador PK e foi misturado durante 2 minutos.

3) A Forma 2 do Composto de fórmula **(I-1)** que foi tamizada através de um tamis de malha de 60 micrones, foi pesada (Item #1).

4) A Forma 2 do Composto de fórmula **(I-1)** do passo 3) e a celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #3) foram combinados num saco de polietileno, e o saco de polietileno foi agitado; em seguida o conteúdo do saco de polietileno foi feito passar através do mesmo tamis de 40 micrones como foi utilizado no passo 1).

5) O material do passo 4) foi adicionado ao misturador PK e misturado durante 15 minutos.

6) A celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #4) foi tamizada através do mesmo

tamis com malha de 40 micrones, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado em passo 4) e agitada no saco de polietileno.

7) Talco (Item #7) e Citrato de Sódio (Item #8) foram tamisados através do mesmo tamis com malha de 40 micrones.

8) Os materiais do passo 6) e 7) foram adicionados ao misturador PK, que continha ainda o material do passo 5) e misturados durante 10 minutos.

9) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #5) foi tamisada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado nos passos 4) e 6), e agitada no saco de polietileno.

10) O material do passo 9) foi adicionado ao misturador PK, que continha ainda o material dos passos 5) e 8), e misturado durante 10 minutos.

11) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #6) foi tamisada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado nos passos 4), 6) e 9), e agitada no saco de polietileno.

12) O material do passo 11) foi adicionado ao misturador PK, que continha ainda o material dos passos 5), 8) e 10), e misturado durante 10 minutos.

13) Estearato de magnésio (Item #9) foi tamisada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones.

14) O material do passo 13) foi adicionado ao misturador PK, que continha ainda o material dos passos 5), 8), 10) e 12) e misturado durante 5 minutos.

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

16) As cápsulas foram desempoeiradas e classificadas por peso.

Exemplo 44: Composição Farmacêutica 17

A composição do lote é mostrada na Tabela 23 abaixo.

Tabela 23: Composição do lote

Número do Item	Componente	g/Lote	mg/Cápsula
1	Forma 2 do Composto de fórmula (I-1)	7,06	0,30
2	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	4,94	0,21
3	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	25,00	1,06
4	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	53,00	2,25
5	Talco	10,00	0,43
6	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	90	3,83
7	Talco	30	1,28
8	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	170	7,23
9	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	300	12,75
10	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	500	21,25

Número do Item	Componente	g/Lote	mg/Cápsula
11	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	800	34
12	Estearato de magnésio	10	0,43
	Peso total	2000	85
	Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

O lote foi preparado de acordo com o seguinte processo:

- 1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #2) foi tamizada através de um tamis com malha de 40 micrones.
- 2) O material tamizado do passo 1) foi adicionado ao misturador PK pequeno e misturado durante 2 minutos.
- 3) A Forma 2 do Composto de fórmula **(I-1)** que foi tamizada através de um tamis de malha de 60 micrones foi pesada (Item #1).
- 4) A Forma 2 do Composto de fórmula **(I-1)** do passo 3) e a celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #3) foram combinadas, e em seguida feitas passar através do mesmo tamis de 40 micrones como foi utilizado no passo 1).
- 5) O material do passo 4) foi adicionado ao misturador PK pequeno e misturado durante 30 minutos.
- 6) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #4) e Talco (Item #5) foram tamizados através do mesmo tamis com malha de 40 micrones.
- 7) O material do passo 6) foi adicionado ao misturador PK pequeno, que continha ainda o material do passo 5) e misturado durante 15 minutos.

8) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #6) foi tamisada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, transferida para um segundo misturador PK maior, e misturada durante 2 minutos.

9) O conteúdo do misturador PK pequeno dos passos 5) e 7) foi esvaziado para um saco de polietileno, e em seguida transferido para o misturador PK maior do passo 8).

10) Talco (Item #7) e Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #8) foram tamisados através do mesmo tamis com malha de 40 micrones.

11) Metade do material do passo 10) foi adicionada ao misturador PK pequeno dos passos 5) e 7), misturada durante 3 minutos, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado no passo 9), e agitada no saco de polietileno.

12) O material do passo 11) foi adicionado ao misturador PK maior, que continha ainda o material dos passos 8) e 9).

13) A segunda metade do material do passo 10) foi adicionada ao misturador PK pequeno dos passos 5) e 7), e 11), misturada durante 3 minutos, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado nos passos 9) e 11), e agitada no saco de polietileno.

14) O material do passo 13) foi adicionado ao misturador PK maior, que continha ainda o material dos passos 8), 9) e 12), e misturado durante 10 minutos.

15) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #9) foi tamisada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, transferida para o mesmo saco de polietileno utilizado nos passos 9), 11) e 13), e agitado no saco de polietileno.

16) O material do passo 15) foi adicionado ao mesmo misturador PK maior, que continha ainda o material dos passos 8), 9), 12) e 14), e misturado durante 10 minutos.

17) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #10) foi tamisada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones.

18) O material do passo 17) foi adicionado ao mesmo misturador PK maior, que continha ainda material dos passos 8), 9), 12), 14) e 16), e misturado durante 10 minutos.

19) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #11) foi tamizada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones.

20) O material do passo 19) foi adicionado ao mesmo misturador PK maior, que continha ainda material dos passos 8), 9), 12), 14), 16) e 18), e misturado durante 10 minutos.

21) Estearato de magnésio (Item #12) foi tamizado através do mesmo tamis com malha de 40 micrones.

22) O material do passo 21) foi adicionado ao mesmo misturador PK maior, que continha ainda material dos passos 8), 9), 12), 14), 16), 18) e 20), e misturado durante 5 minutos.

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

24) As cápsulas foram desempoeiradas e classificadas por peso.

Exemplo 45: Composição Farmacêutica 18

A composição do lote é mostrada na Tabela 24 abaixo.

Tabela 24: Composição do lote

Número do Item	Componente	g/Lote	mg/Cápsula
1	Forma 2 do Composto de fórmula (I-1)	3,53	0,30
2	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	496,5	4,50
3	Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade)	500	7,35
	Peso total	1000	85
	Cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4		

O lote é preparado de acordo com o seguinte processo:

1) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #2) é tamizada através de um tamis com malha de 40 micrones e adicionada a um misturador de alto cisalhamento.

2) A Forma 2 do Composto de fórmula (I-1) é tamizada através de um tamis de malha de 60 micrones e pesada (Item #1) e adicionada ao mesmo misturador de alto cisalhamento do passo 1).

3) Celulose microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; baixo teor de humidade) (Item #3) é tamizada através do mesmo tamis com malha de 40 micrones, e adicionada ao mesmo misturador de alto cisalhamento dos passos 1) e 2).

- 4) O misturador de alto cisalhamento dos passos 1), 2) e 3) é posto a funcionar durante 4 minutos.
- 5) O material do misturador de alto cisalhamento é encapsulado em cápsulas de gelatina opaca branca de tamanho 4 utilizando o sistema Incap.
- 6) As cápsulas são desempoeiradas e classificadas por peso.

Exemplo de Referência 46: Pó Liofilizado 1

Num recipiente limpo foi preparada uma solução de 40% de álcool terc-butílico/60% de água para preparação injetável, aquecendo a quantidade necessária de álcool terc-butílico até 35 °C e adicionando água para preparação injetável. A solução foi arrefecida até 15-30 °C. Uma porção da quantidade necessária (60% do lote total) de solução de álcool terc-butílico/água foi adicionada a um recipiente de pré-formulação. Aproximadamente 40% da solução foi reservada para ser utilizada na lavagem. Foi adicionado ácido cítrico (30% da quantidade do lote) ao recipiente de pré-formulação sob agitação. O recipiente foi lavado com a solução de álcool terc-butílico/água reservada, e as lavagens foram adicionadas ao recipiente de pré-formulação. A mistura foi agitada até o ácido cítrico estar completamente dissolvido. Foi adicionado citrato de sódio (30% da quantidade do lote) ao recipiente de pré-formulação sob agitação. O recipiente foi lavado com a solução de álcool terc-butílico/água reservada, e as lavagens foram adicionadas ao recipiente de pré-formulação. A mistura foi agitada até o citrato de sódio ter sido completamente dissolvido. Foi adicionado ácido N-(2-pirazina)carbonil-L-fenil-L-leucina-borónico **(VIII-15)** ao recipiente de pré-formulação sob agitação. O recipiente foi lavado com a solução de álcool terc-butílico/água reservada, e as lavagens foram adicionadas ao recipiente de pré-formulação. A mistura foi agitada até o ácido borónico ter sido

completamente dissolvido. A mistura de ácido cítrico, citrato de sódio e ácido borônico do recipiente de pré-formulação foi transferida para o recipiente de formulação principal. O recipiente de pré-formulação foi lavado com água para preparação injetável e as lavagens foram adicionadas ao recipiente de formulação principal. Foi adicionado ácido cítrico (70% do lote quantidade) ao recipiente principal sob agitação. O recipiente foi lavado com água, e as lavagens foram adicionadas ao recipiente principal. A mistura foi agitada até o ácido cítrico ter sido completamente dissolvido. Foi adicionado citrato de sódio (70% da quantidade do lote) ao recipiente principal sob agitação. O recipiente foi lavado com água, e as lavagens foram adicionadas ao recipiente de pré-formulação. A mistura foi agitada até o citrato de sódio ter sido completamente dissolvido. Foi adicionada glicina ao recipiente principal e a glicina residual foi lavada com água, e as lavagens foram adicionadas ao recipiente principal. A mistura foi agitada até a glicina ter sido completamente dissolvida. Foi adicionada água suficiente para reduzir o teor total de álcool até 4,7% v/v. A mistura foi filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Alíquotas da solução filtrada foram colocadas em frascos. Os frascos foram selados com rolhas de liofilização e foram colocados nas prateleiras da câmara liofilizadora mantida a 20 °C. As prateleiras da câmara de liofilização foram arrefecidas até -45 °C utilizando a rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura durante 200 minutos. A prateleira foi aquecida até -20 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura durante 480 minutos. A prateleira foi re-arrefecida até -45 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura. Após 200 minutos, a câmara de liofilização foi evacuada e a pressão da câmara foi ajustada a 150 micrones com azoto. As prateleiras da câmara

foram aquecidas até -25 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada, e mantidas a essa temperatura durante 3000 minutos. Depois de cada um dos termopares do produto lerem -25 °C ou mais quente, a prateleira foi aquecida até 27 °C e mantida a essa temperatura durante 600 minutos. No final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara foi restabelecida utilizando azoto, e os frascos foram selados e removidos. A solução pré-lioofilizada continha: citrato 52 mM, 3% de glicina, 4,7% de álcool terc-butílico (como se mostra na Tabela 25 abaixo).

Tabela 25: Composição do lote

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,300 g	3,5 mg
2.	Ácido Cítrico Mono-hidrato, USP/EP	0,00382 g	18,2	1,147 g	13,37 mg
3.	Citrato de Sódio di-hidratado, 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, pureza ACS	n/a	n/a	14,1 mL	0,1645 mL

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
6.	Água para preparação injetável, USP/EP	n/a	n/a	Perfazer até ao volume do lote	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

Exemplo de Referência 47: Pó Liofilizado 2

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

Tabela 26: Composição do lote

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,300 g	3,5 mg
2.	Ácido Cítrico Mono-hidrato, USP/EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3.	Citrato de Sódio di-hidratado, USP/EP	0,0129 g	44,0	3,882 g	45,15 mg

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5.	Álcool terc- butílico, pureza ACS	n/a	n/a	14,1 mL	0,1645 mL
6.	Água para preparação injetável, USP/EP	n/a	n/a	Perfazer até ao volume do lote	n/a
7.	Volume total	n/a	n/a	300 mL	3,5 mL
8.	pH final medido	n/a	n/a	5,84	n/a

Exemplo de Referência 48: Pó Liofilizado 3

A formulação foi preparada como descrito no Exemplo 46, exceto que o ciclo de liofilização foi modificado. Os frascos foram selados com rolhas de liofilização e colocados nas prateleiras da câmara liofilizadora mantida a 20 °C. As prateleiras da câmara de liofilização foram arrefecidas até -45 °C utilizando a rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura durante 200 minutos. A prateleira foi aquecida até -20 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura durante 480 minutos. A prateleira foi re-arrefecida até -45 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura. Após 200 minutos, a câmara de liofilização foi evacuada e a pressão da câmara foi ajustada a 150 micrones com azoto. As prateleiras da câmara foram aquecidas até -15 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada, e mantida a essa temperatura durante

2700 minutos. Depois de cada um dos termopares do produto lerem -15°C ou mais quente, a prateleira foi aquecida até 37°C e mantida a essa temperatura durante 300 minutos. No final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara foi restabelecida utilizando azoto, e os frascos foram selados e removidos. A solução pré-lioofilizada continha: citrato 52 mM; 3% de glicina; e 4,7% de álcool terc-butílico (como se mostra na Tabela 27 abaixo).

Tabela 27: Composição do lote

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	1,0 g	3,5 mg
2.	Ácido Cítrico Mono- hidrato, USP/EP	0,00382 g	18,2	3,82 g	13,37 mg
3.	Citrato de Sódio di- hidratado, 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, pureza ACS	n/a	n/a	47,0 mL	0,1645 mL
6.	Água para preparação injetável, USP/EP	n/a	n/a	Perfazer até ao volume do lote	n/a
7.	Volume total	n/a	n/a	1000 mL	3,5 mL

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
8.	pH final medido	n/a	n/a	5,05	n/a

Exemplo de Referência 49: Pó Liofilizado 4

Um recipiente limpo foi carregado com água para preparação injetável. Foram adicionados ácido cítrico e citrato de sódio e agitados até ficarem dissolvidos. A esta solução, foi adicionado ácido N-(2-pirazina)carbonil-L-fenil-L-leucina-borónico **(VIII-15)** e agitado até ficarem dissolvidos. Foi adicionada glicina ao recipiente e a glicina residual foi lavada com água, e as lavagens foram adicionadas ao recipiente principal. A mistura foi agitada até a glicina ter sido completamente dissolvida. Foi adicionada água suficiente até ao volume do lote. A mistura foi filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Aliquotas da solução filtrada foram colocadas nos frascos. Os frascos foram selados com rolhas de liofilização e foram colocados nas prateleiras da câmara liofilizadora mantida a 20 °C. As prateleiras da câmara de liofilização foram arrefecidas até -45 °C utilizando a rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura durante 200 minutos. A prateleira foi aquecida até -20 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura durante 480 minutos. A prateleira foi re-arrefecida até -45 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e mantida a essa temperatura. Após 200 minutos, a câmara de liofilização foi evacuada e a pressão da câmara foi ajustada a 150 micrones com azoto. As prateleiras da câmara foram aquecidas até -25 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada, e mantida a essa temperatura durante 3000 minutos. Depois de cada um dos termopares do produto

lerem -25 °C ou mais quente, a prateleira foi aquecida até 27 °C e mantida a essa temperatura durante 600 minutos. No final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara foi restabelecida utilizando azoto, e os frascos foram selados e removidos. A solução pré-lioofilizada continha: citrato 52 mM; e 3% de glicina (como se mostra na Tabela 28 abaixo).

Tabela 28: Composição do lote

	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg
2.	Ácido Cítrico Mono-hidrato, USP/EP	0,004097 g	19,5	1,229 g	14,34 mg
3.	Citrato de Sódio di- hidratado, 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 preparação injetável, USP/EP	n/a	n/a	Perfazer até ao volume do lote	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

Exemplo de Referência 50: Pó Liofilizado 5

Preparado como descrito no Exemplo 49. A solução pré-liofilizada continha: citrato 52 mM; e 3% de glicina (como se mostra na Tabela 29 abaixo). Neste exemplo, o pH da solução pré-liofilizada foi ajustada ao pH final medido pela adição de HCl 2N.

Tabela 29: Composição do lote

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
1.	Composto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg
2.	Ácido Cítrico Mono- hidrato, USP/EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3.	Citrato de Sódio di- hidratado, 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 preparação injetável, USP/EP	n/a	n/a	Perfazer até ao volume do lote	n/a
6.	Volume total do lote	n/a	n/a	300 mL	3,5 mL
7.	pH final medido	n/a	n/a	5,84	n/a

Exemplo 50: Pó Liofilizado 6

Um recipiente limpo é carregado com água para preparação injetável. São adicionados ácido cítrico e citrato de sódio e agitados até ficarem dissolvidos. A esta solução é adicionado 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**) e agitado até ficar dissolvido. É adicionada glicina ao recipiente e a glicina residual é lavada com água, e as lavagens são adicionadas ao recipiente principal. A mistura é agitada até a glicina sido completamente dissolvida. É adicionada água suficiente até ao volume do lote. A mistura é filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Aliquotas da solução filtrada são colocadas em frascos esterilizados. Os frascos são selados com rolhas de liofilização e são colocados nas prateleiras da câmara liofilizadora mantida a 20 °C. As prateleiras da câmara de liofilização são arrefecidas até -45 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada, e em seguida são mantidas a essa temperatura durante 200 minutos. A prateleira é aquecida até -20 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e em seguida é mantida a essa temperatura durante 480 minutos. A prateleira é re-arrefecida até -45 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada e é mantida a essa temperatura. Após 200 minutos, a câmara de liofilização é evacuada e a pressão da câmara é ajustada a 150 micrones com azoto. As prateleiras da câmara são aquecidas até -25 °C utilizando uma rampa de velocidade apropriada, e mantida a essa temperatura durante 3000 minutos. Após cada um dos termopares do produto lerem -25 °C ou mais quente, a prateleira é aquecida até 27 °C e é mantida a essa temperatura durante 600 minutos. No final da fase de secagem terminal, a pressão da câmara é restabelecida utilizando azoto, e os frascos são selados e removidos. A composição da solução pré-liofilizada é

citrato 55 mM; e 3% de glicina (como se mostra na Tabela 30 abaixo).

Tabela 30: Composição do lote

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
1.	Composto (I-1) [exprimido como quantidade de composto (VIII-1)]	0,001 g	2,75	0,50 g	3,5 mg
2.	Ácido Cítrico Mono-hidrato, USP/EP	0,0012 g	5,5	0,578 g	4,2 mg
3.	Citrato de Sódio di-hidratado, 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 preparação injetável, USP/EP	n/a	n/a	Perfazer até ao volume do lote	n/a
6.	Volume total	n/a	n/a	500 mL	3,5 mL

Exemplo 51: Reconstituição de Pós Liofilizados

Os pós liofilizados (por exemplo como preparados nos Exemplos 46-50) são analisados utilizando XRPD, DSC, cromatografia em fase gasosa, e Karl Fisher em relação à estrutura do bolo, estabilidade do bolo, solvente residual,

e humidade residual, respetivamente. Os pós liofilizados são reconstituídos com a quantidade apropriada de água estéril para preparação injetável ou com solução de cloreto de sódio a 0,9% estéril para injeção. As soluções reconstituídas são analisadas utilizando HPLC e RMN, quanto à pureza, e percentagem de éster.

Exemplo 52: Preparação de formulação da Forma 2 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
parentérica ou oral

Um recipiente foi carregado com água e foram adicionados ácido cítrico mono-hidratado e citrato de sódio di-hidratado e agitados até ficarem dissolvidos. A esta solução foi adicionada a Forma 2 do 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)** e a mistura foi agitada até ter sido obtida uma solução. A esta solução foi adicionado cloreto de sódio e agitado até ficar dissolvido. Foi adicionada água suficiente até ao volume do lote e a solução foi filtrada através de uma membrana de PES de 0,2 µm. Alíquotas da solução filtrada foram colocadas em frascos. Os frascos foram selados com rolhas e armazenados a -20 °C. A composição do lote e do frasco é como descrita abaixo na Tabela 31.

Tabela 31: Composição do lote

N.º	Componente	Quantidade/mL	mM	Lote	Quantidade por frasco
1.	Composto (I-1) [exprimido como quantidade de composto (VIII-1)]	0,001 g	2,75	20 g	3,3 mg
2.	Ácido Cítrico Mono-hidrato, USP/EP	0,0012 g	5,5	23,198 g	3,282 mg
3.	Citrato de Sódio di- hidratado, 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 preparação injetável, USP/EP	n/a	n/a	Perfazer até ao volume do lote	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

Exemplo 53: Método de Ensaio Analítico 1

HPLC de fase inversa utilizando uma coluna C8 a 25 °C com detecção ultravioleta (UV) a 225 nm.

Fase móvel: O sistema gradiente começa a 85% de fase móvel A (0,01% de ácido trifluoroacético em água) e 15% de fase móvel B (0,01% de ácido trifluoroacético em acetonitrilo) e termina a 75% de fase móvel B após 40 minutos.

A amostra de ensaio é preparada dissolvendo o conteúdo das cápsulas num diluente que é acetonitrilo:tampão de citrato 20mM 15:85 (v/v). Nestas condições aquosas, o composto de fórmula **(I-1)** hidrolisa completamente a porção de éster de citrato da molécula para dar o composto de fórmula **(VIII-1)** numa proporção molecular de 1:1. A presença do composto de fórmula **(VIII-I)** na amostra de ensaio 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 numa amostra é calculada a partir da área sob o pico, numa comparação de peso para peso que inclui a conversão do peso molecular, com a área sob o pico do padrão de referência. O padrão de referência utilizado é uma quantidade conhecida do composto de fórmula **(I-1)**, de pureza conhecida, o qual é preparado nas mesmas condições de hidrólise que a amostra de ensaio. O limite de quantificação para o método é 0,05% e o limite de deteção calculado é 0,02%.

Exemplo 54: Método de Ensaio Analítico 2

HPLC de fase normal utilizando eluição isocrática com uma fase móvel de THF/n-Hexano/TFA 40/60/0,1 (v/v/v) numa coluna ciano de HPLC a 25 °C durante 8 minutos, com deteção UV a 230 nm.

A amostra de ensaio é preparada dissolvendo o conteúdo das cápsulas em THF/n-Hexano 40/60 (v/v). Nestas condições, o composto de fórmula **(I-1)** não é hidrolisado ao composto de

fórmula **(VIII-1)**. A quantidade do composto de fórmula **(VIII-1)** presente na amostra de ensaio é calculada a partir da área sob o pico, numa comparação de peso para peso, com a área sob o pico do padrão de referência. O padrão de referência utilizado é uma quantidade conhecida do composto de fórmula **(VIII-1)**, de pureza conhecida, o qual é preparado nas mesmas condições que a amostra de ensaio. O limite de quantificação para detecção do composto de fórmula **(1-1)** é 0,2%.

Para calcular a quantidade de composto de fórmula **(I-1)** presente numa amostra de ensaio, são utilizados tanto o Método de Ensaio Analítico 1 como o Método de Ensaio Analítico 2. O Método de Ensaio Analítico 1 é utilizado para calcular a quantidade numa base em peso do composto de fórmula **(VIII-1)** que está presente numa amostra de ensaio, contendo o composto de fórmula **(I-1)**. O Método de Ensaio Analítico 2 é também utilizado para calcular a quantidade do composto de fórmula **(VIII-1)** presente na amostra do composto de fórmula **(I-1)** obtido sem hidrólise induzida.

A quantidade do composto de fórmula **(VIII-1)** obtida a partir do Método de Ensaio Analítico I menos a quantidade do composto de fórmula **(VIII-1)** obtida a partir do Método de Ensaio Analítico 2 dá a quantidade medida do composto de fórmula **(VIII-1)** que é produzida pela hidrólise induzida do composto de fórmula **(1-1)** presente na amostra de ensaio. Com base numa proporção molecular de 1:1, um cálculo de peso molecular dá a quantidade do composto de fórmula **(I-1)** presente na amostra de ensaio.

Embora a invenção precedente tenha sido descrita em algum pormenor para fins de clareza e compreensão, estas formas de realização particulares são para ser consideradas como

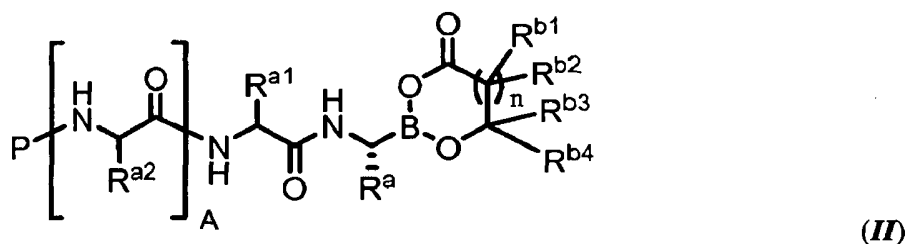
ilustrativas e não restritivas. Será entendido por um especialista na técnica a partir de uma leitura desta divulgação que podem ser feitas várias alterações na forma e pormenor sem que se saia do verdadeiro âmbito da invenção, o qual é definido pelas reivindicações apenas e não pelas formas de realização específicas.

A literatura de patentes e científica aqui referida estabelece o conhecimento que está disponível para os especialistas na técnica. Salvo indicação em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que geralmente entendido por um especialista com conhecimentos médios na matéria à qual esta invenção pertence.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (II):



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

A é 0;

R^a é isobutilo;

R^{a1} é hidrogénio;

P é R^c-C(O)-;

R^c é -R^D;

-R^D é 2,5-diclorofenilo;

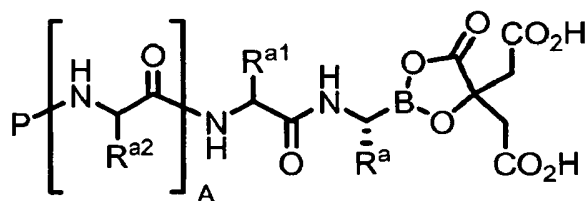
cada um de R^{b1} e R^{b2} é independentemente hidrogénio, -CO₂H, -OH ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído;

cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogénio, -CO₂H, ou um grupo alifático, arilo, heteroarilo ou heterociclilo substituído ou não substituído;

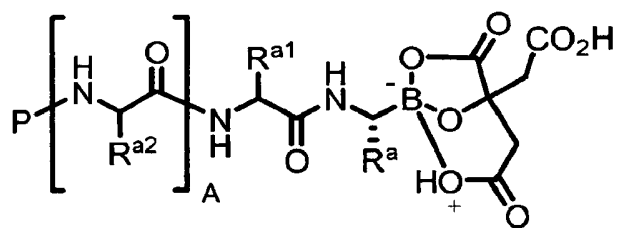
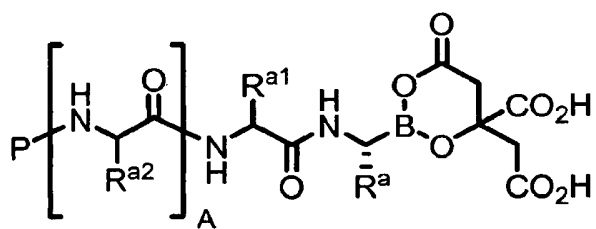
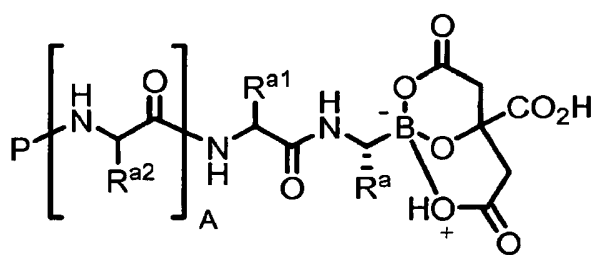
ou R^{b2} e R^{b4} são, cada, independentemente hidrogénio, e R^{b1} e R^{b3}, tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel não aromático de 4 a 8 membros fundido não substituído ou substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode estar opcionalmente fundido com um anel não aromático de 4 a 8 membros ou anel aromático de 5 a 6 membros não substituído ou

substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos 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 estão ligados, formam um anel aromático de 5 a 6 membros fundido não substituído ou substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S, em que o referido anel pode estar opcionalmente fundido com um anel não aromático de 4 a 8 membros ou anel aromático de 5 a 6 membros não substituído ou substituído possuindo 0-3 heteroátomos endocíclicos selecionados do grupo que consiste em O, N e S; e
 n é 0 ou 1.

2. Composto da reivindicação 1, em que cada um de R^{b3} e R^{b4} é independentemente hidrogénio, alifático C_{1-6} ou $-(CH_2)_p-CO_2H$;
 e p é 0, 1 ou 2.
3. Composto da reivindicação 2, em que $-OC(O)(CR^{b1}R^{b2})_nCR^{b3}R^{b4}O-$ é uma unidade derivada de ácido cítrico.
4. Composto da reivindicação 3, numa forma substancialmente cristalina.
5. Composto da reivindicação 3, caracterizado pela fórmula (III), (IIIa), (IV), (IVa):

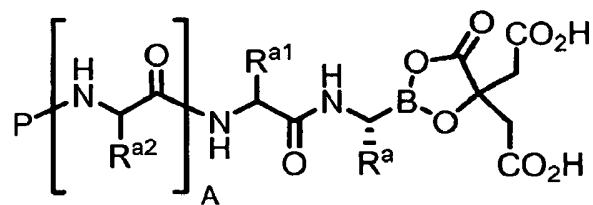


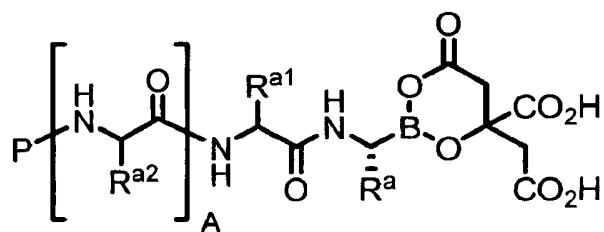
(III);

**(IIIa);****(IV);****(IVa);**

ou uma mistura dos mesmos.

6. Composto da reivindicação 3, caracterizado pela fórmula (III) ou (IV):

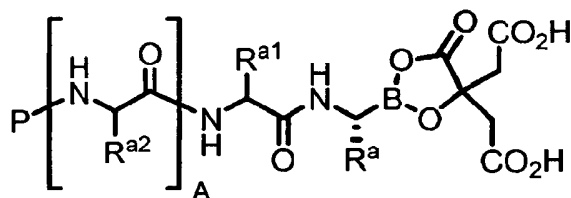
**(III);**



(IV);

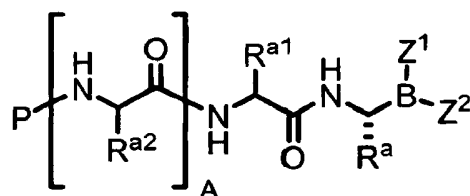
ou uma mistura dos mesmos.

7. Composto da reivindicação 6, caracterizado pela fórmula (III):



(III);

8. Composto de fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

A é 0;

R^a é isobutilo;

R^{a1} é hidrogénio;

P é R^c-C(O)-;

R^c é -R^D;

-R^D é 2,5-diclorofenilo; e

Z¹ e Z² em conjunto formam uma unidade derivada de ácido cítrico, em que o átomo ligado ao boro é, em cada caso, um átomo de oxigénio e em que a unidade é formada removendo a partir do ácido cítrico um átomo de hidrogénio de um grupo ácido carboxílico e um átomo de hidrogénio do grupo hidroxilo diretamente ligado a um átomo de carbono numa posição alfa ou beta relativamente ao grupo ácido carboxílico.

9. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

10. Composição farmacêutica da reivindicação 9, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou uma forma cristalina do mesmo, um enchimento e opcionalmente um lubrificante; em que a composição farmacêutica compreende ainda opcionalmente um auxiliar de fluidez, e compreende ainda opcionalmente um tampão, opcionalmente em que a composição farmacêutica é uma forma de dosagem farmacêutica oral, por exemplo uma cápsula.

11. Composição farmacêutica da reivindicação 10, em que a composição farmacêutica compreende:

a) cerca de 0,2% a cerca de 3% do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou uma forma cristalina do mesmo, 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 auxiliar de fluidez, e opcionalmente até cerca de 5% de um tampão, em peso como uma percentagem do peso total;

b) cerca de 0,2% a cerca de 3% do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou uma forma cristalina do mesmo; 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 25% a cerca de 2% do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou uma forma cristalina do mesmo; e cerca de 98% a cerca de 99,75% de um enchimento, em peso como uma percentagem do peso total.

12. Composição farmacêutica da reivindicação 10, em que

a) o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou uma forma cristalina do mesmo, está presente numa quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 3%, em peso como uma percentagem do peso total, por exemplo uma quantidade de cerca de 0,25% a cerca de 2%, em peso como uma percentagem do peso total; e/ou

b) o enchimento está presente numa quantidade de cerca de 86,5% a cerca de 99,8%, em peso como uma percentagem do peso total, por exemplo em que o enchimento está presente numa quantidade de cerca de 97% a cerca de 99,8%, em peso como uma percentagem do peso total, ou em que o enchimento está presente numa quantidade de cerca de 98% a cerca de 99,75%, em peso como uma percentagem do peso total; e/ou

c) em que o lubrificante, quando presente, está presente numa quantidade de até cerca de 1,5%, em peso como uma percentagem do peso total, por exemplo numa quantidade de cerca de 1%, em peso como uma percentagem do peso total; e/ou

d) o auxiliar de fluidez, quando presente, está presente numa quantidade de até cerca de 5%, em peso como uma percentagem do peso total, por exemplo numa quantidade de cerca de 1%, em peso como uma percentagem do peso total; e/ou

e) o tampão, quando presente, está presente numa quantidade de até cerca de 5%, em peso como uma percentagem do peso total, por exemplo numa quantidade de cerca de 2%, em peso como uma percentagem do peso total.

13. Composição farmacêutica da reivindicação 10, em que

a) o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos, preferencialmente em que o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos; e/ou

b) o lubrificante, quando presente, é selecionado do grupo que consiste em estearato de magnésio, behenato de glicerilo, óleo vegetal hidrogenado, talco, estearato de zinco, estearato de cálcio, estearato de sacarose, estearil-fumarato de sódio e misturas dos mesmos, preferencialmente em que o lubrificante é estearato de magnésio; e/ou

c) o auxiliar de fluidez, quando presente, é talco.

14. Composição farmacêutica da reivindicação 10, em que:

$-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}})_n\text{CR}^{\text{b3}}\text{R}^{\text{b4}}\text{O}-$ ou Z^1 e Z^2 formam uma unidade derivada de ácido cítrico;

o enchimento é selecionado do grupo que consiste em celulose microcristalina com baixo teor de humidade, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos;

o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio;

o auxiliar de fluidez, quando presente, é talco; e

o tampão, quando presente, é citrato de sódio.

15. Composição farmacêutica da reivindicação 14, compreendendo a Forma cristalina 2.
16. Composição farmacêutica da reivindicação 9, compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou uma forma cristalina do mesmo, um agente de volume; e um tampão.
17. Composição farmacêutica da reivindicação 16, em que o agente de volume está presente numa quantidade de cerca de 1% p/v a cerca de 5% p/v, por exemplo uma quantidade de cerca de 3 % p/v.
18. Composição farmacêutica da reivindicação 15, em que o agente de volume é glicina, e/ou em que o tampão é citrato de sódio, e ácido cítrico.
19. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 num pó liofilizado, compreendendo ainda opcionalmente um agente de volume, e um tampão, preferencialmente em que o agente de volume é glicina e/ou em que o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

20. Composição farmacêutica da reivindicação 16 ou 17 em que:

$-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}})_n\text{CR}^{\text{b3}}\text{R}^{\text{b4}}\text{O}-$ ou Z^1 e Z^2 formam uma unidade derivada de ácido cítrico;

o agente de volume é glicina; e

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico.

21. Método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (I) como definido na reivindicação 8 como um pó liofilizado, em que o método compreende os passos:

combinar:

i. uma mistura solvente aquosa;

ii. o composto (I)

iii. glicina;

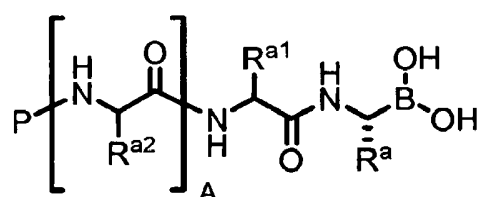
iv. citrato de sódio e ácido cítrico; para formar uma mistura; e liofilizar a mistura.

22. Método de preparação de uma composição farmacêutica do composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 8 como um pó liofilizado, em que o método compreende os passos:

combinar:

i. uma mistura solvente aquosa;

ii. o composto de fórmula (VIII)



em que A, R^a, R^{a1}, P, R^c e R^D são como definidos na reivindicação 8;

iii. glicina; e

iv. ácido cítrico; para formar uma mistura; e

liofilizar a mistura.

23. Método para a preparação de uma composição farmacêutica do composto (I) como definido na reivindicação 8 como uma forma de dosagem farmacêutica líquida, compreendendo o referido processo o passo de reconstituição de um pó liofilizado do composto (I) com água para preparação injetável.

24. Composição farmacêutica líquida compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, um tampão e opcionalmente um modificador de tonicidade, opcionalmente em que o modificador de tonicidade, quando presente, é cloreto de sódio e/ou em que o tampão é citrato de sódio, e ácido cítrico, preferencialmente em que:

$-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}})_n\text{CR}^{\text{b3}}\text{R}^{\text{b4}}\text{O}-$ ou Z¹ e Z² formam uma unidade derivada de ácido cítrico;

o tampão é citrato de sódio e ácido cítrico; e

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

25. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 9 a 24 para ser utilizada num método de tratamento de cancro.

Lisboa,

FIGURA 1

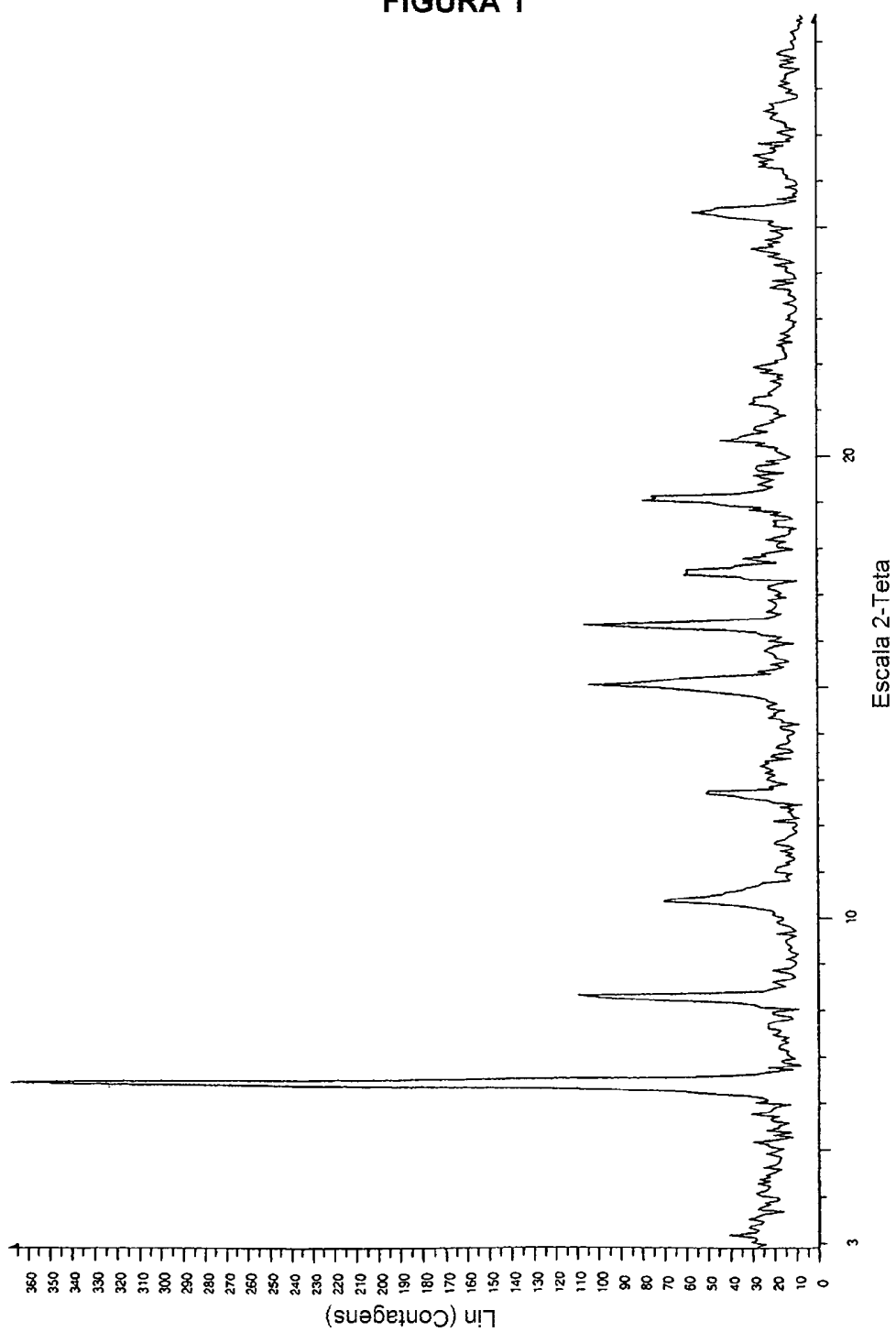


FIGURA 2

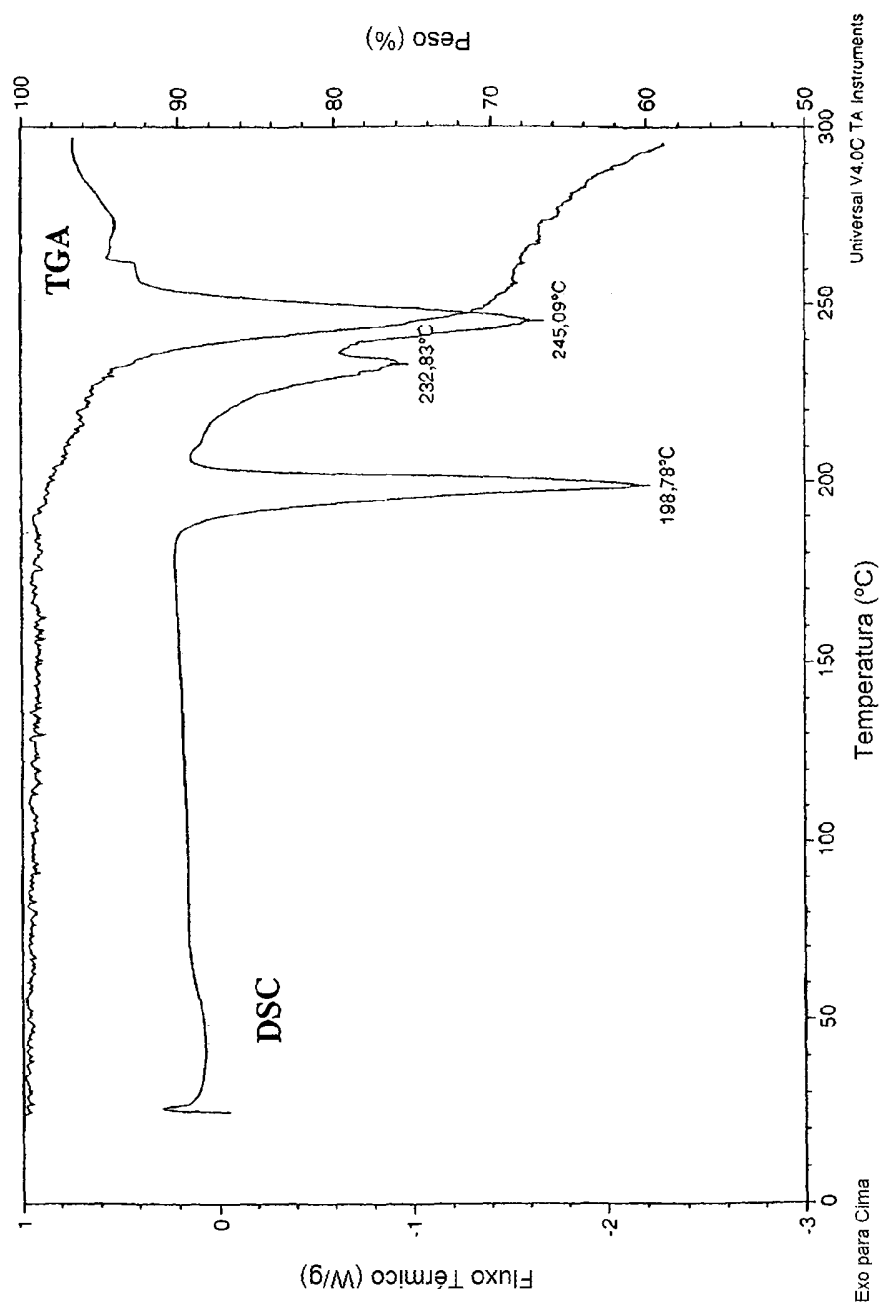


FIGURA 3

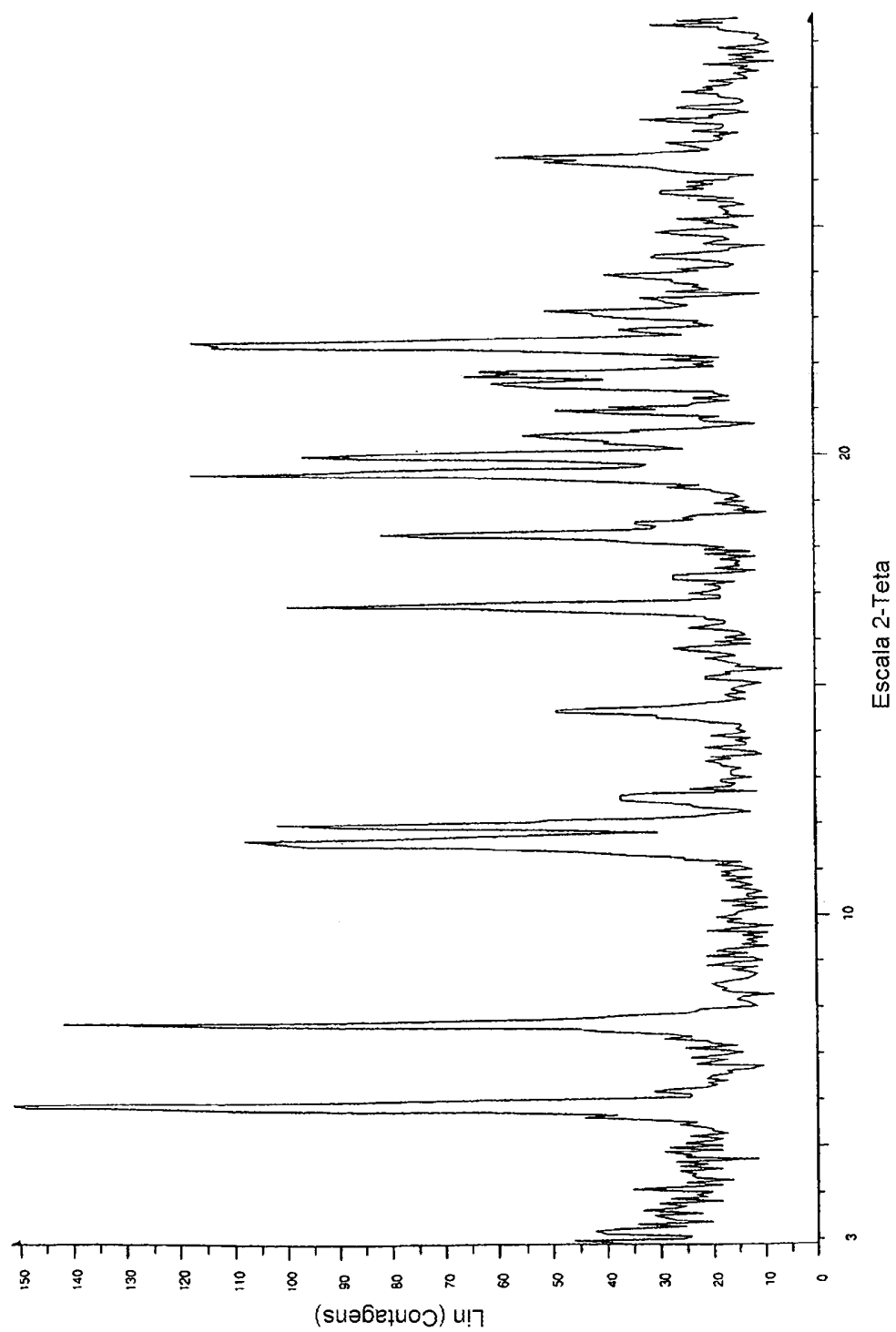


FIGURA 4

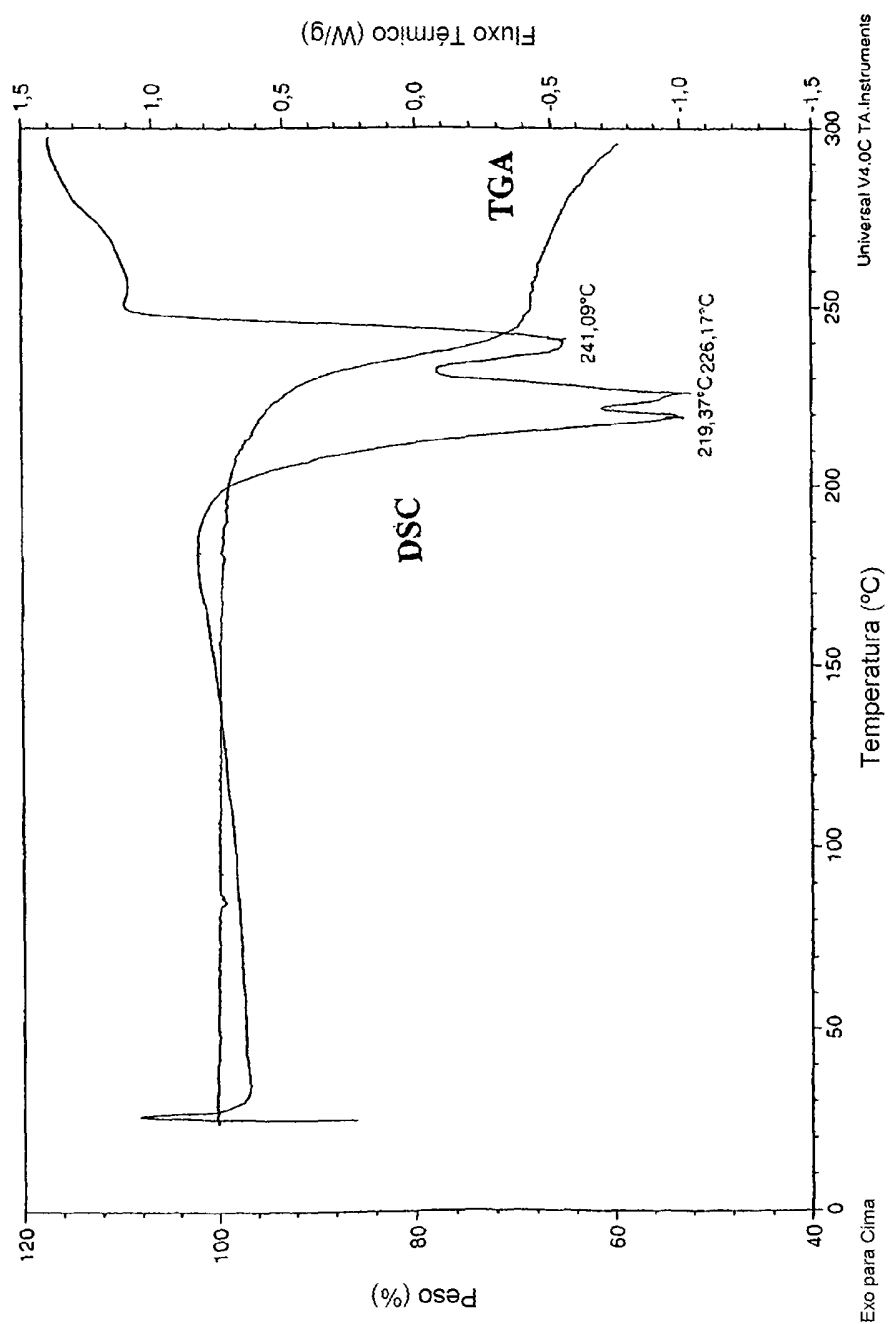
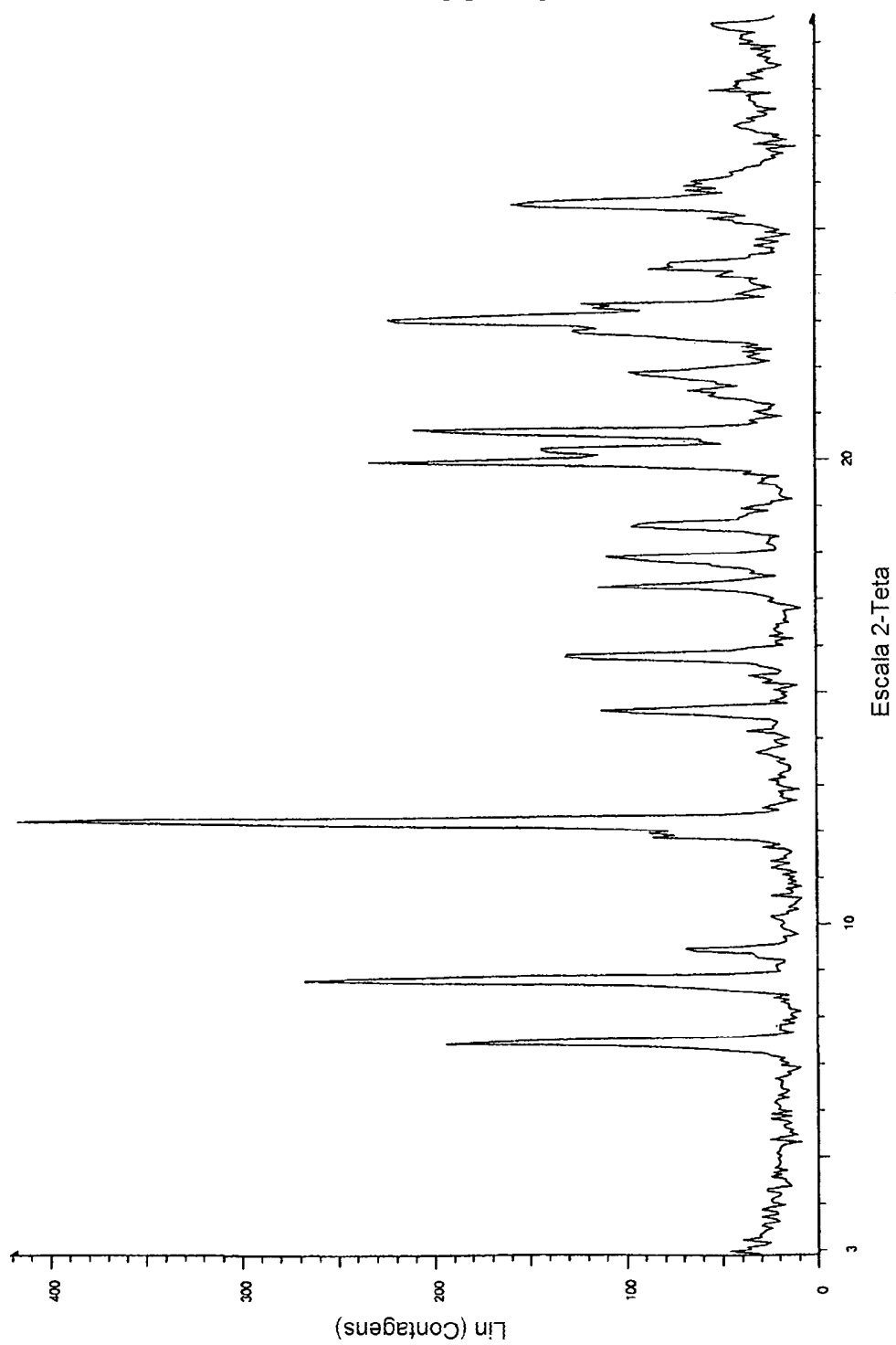


FIGURA 5



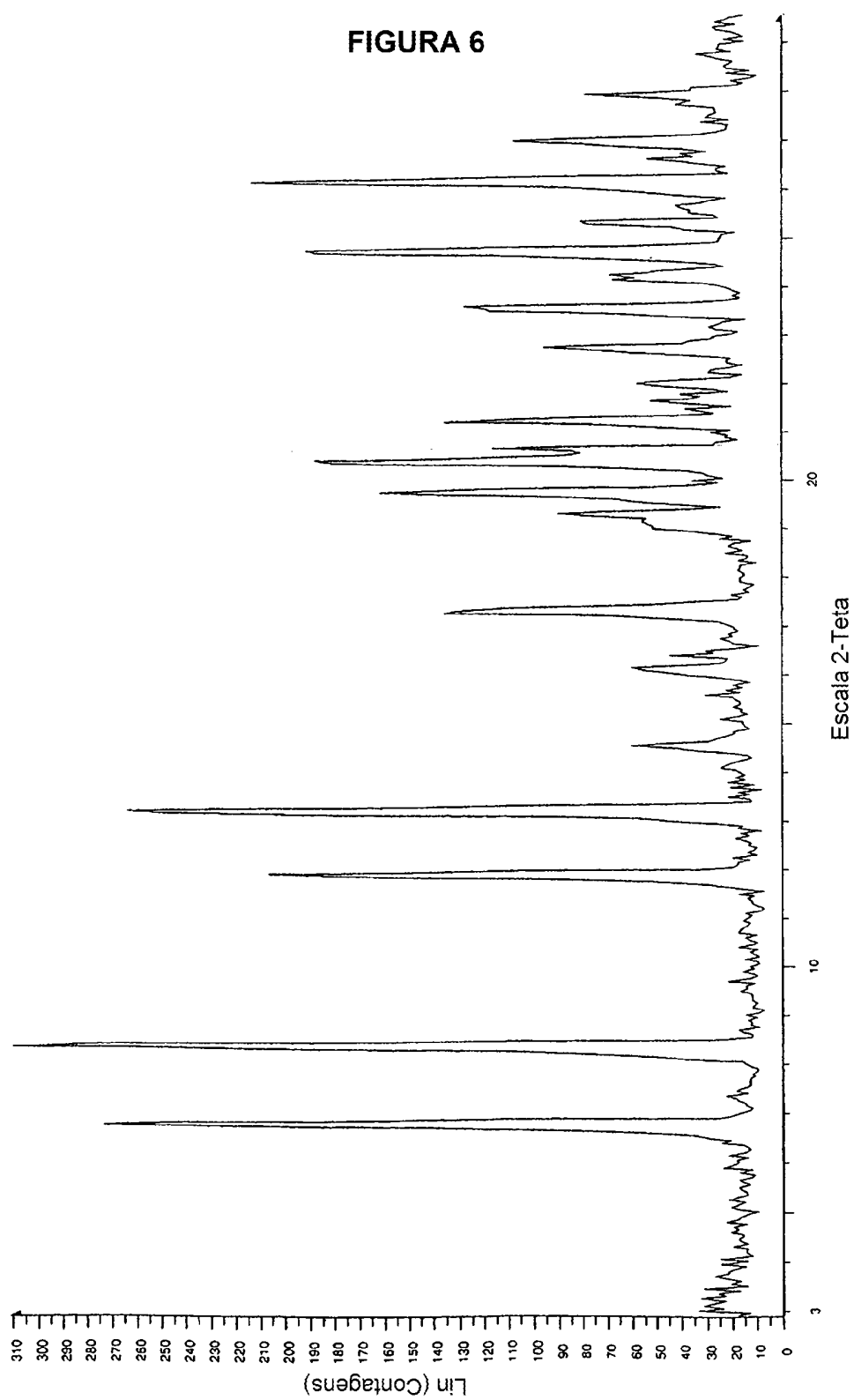


FIGURA 7

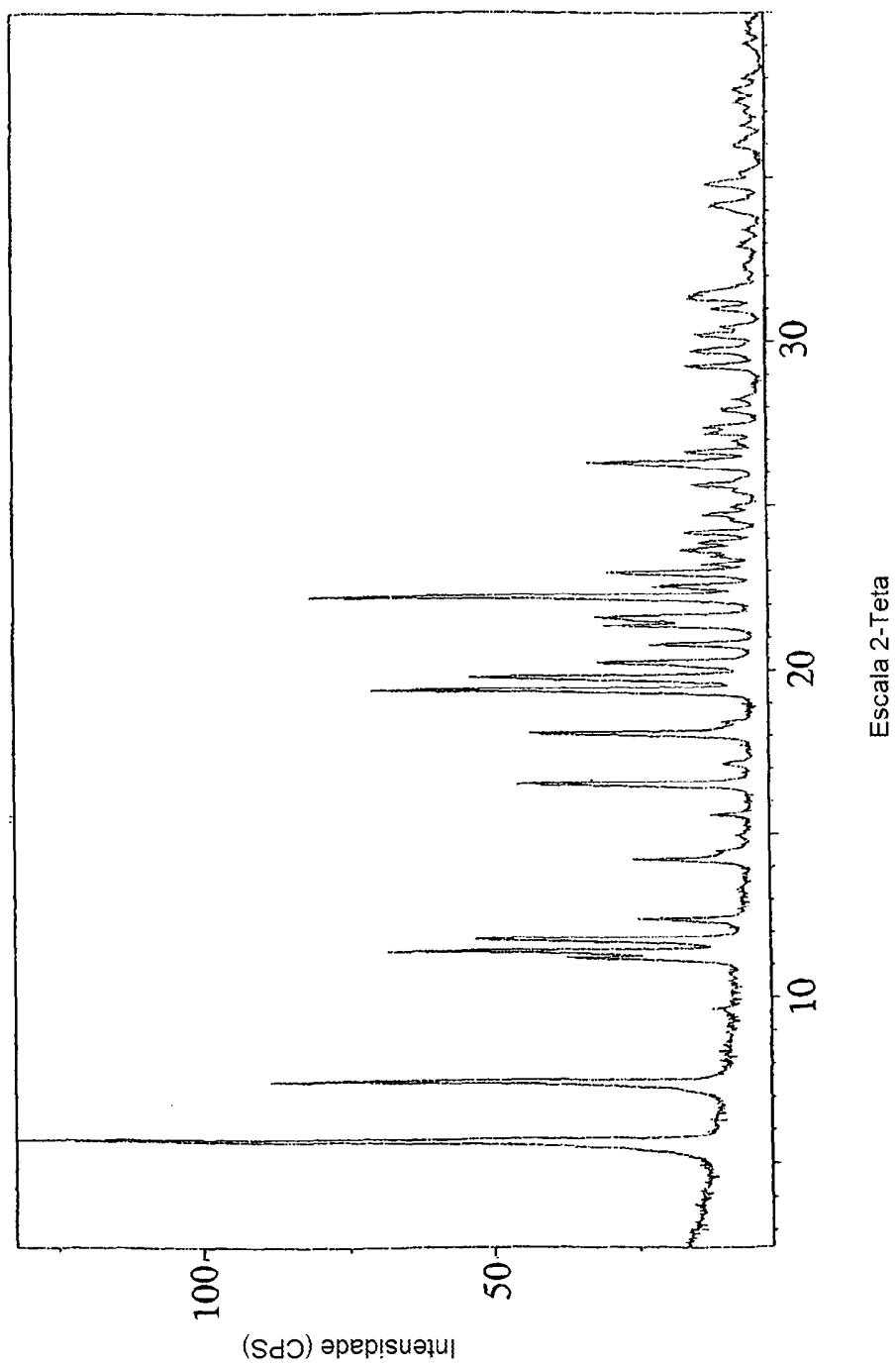


FIGURA 8

