



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEV

SOLICITUD DE PATEI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-138645- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 16:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161489- -00008-0000

Fecha: 2013-06-07 16:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 147

EXPEDIENTE: 10 161489

**COMPUESTO DE ESTER BORONATO Y
TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS
MISMOS**

**CLASIFICACIÓN: C07F 5/02, C07F 5/04, C07F 5/06, A61K
38/05, A61P 35/00, A61P 29/00,**

SOLICITANTE: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

**DOMICILIO: Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de
América**

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTÁ D.C., 7 de junio de 2013



No. 13-138645- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 16:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

**DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUS**



No. 10-161489- -00008-0000

Fecha: 2013-06-07 16:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 147

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del Solicitante

- ☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Número

Dirección del Representante	Dirección del titular	Ciudad
	40 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139 Estados Unidos de América	Cambridge
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

- ☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

PATIÑO BONNET MAURICIO
Apellidos y Nombre

11.342.699
Documento de identificación

73583
Tarjeta profesional

Dirección y Domicilio	Dirección del Titular	Ciudad
Carrera 9 Número 74 – 08 Oficina 403 Bogotá D.C., Colombia	40 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139 Estados Unidos de América	Cambridge
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
patmarks@prietocarrizosa.com	3268610	3268600

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación.

4. Datos del trámite**CONVERSION**

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

10 161489

No de Divisionales

1**FUSIÓN**

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de pago No.**Fecha:****6. Anexos**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma (s)**MAURICIO PATIÑO BONNET**

Nombre y Apellidos

11.342.699

C.C.:

Firma

73583

Tarjeta Profesional

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0055308
		Bogotá D.C., Junio 07 de 2013 - 12:58:53

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.				NI 800.240.450	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	524728481	07/06/2013	2.940.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00
			=====	

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Cliente: Honigman Miller Schwartz
Ref: 77921/1
Solicitud patente divisional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 13-138645- -00000-0000
Fecha: 2013-06-07 16:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-161489- -00008-0000
Fecha: 2013-06-07 16:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 147

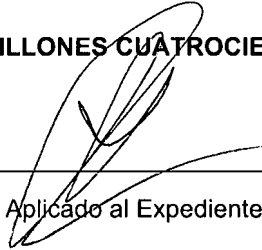
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0055309
		Bogotá D.C., Junio 07 de 2013 - 12:58:53

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.					NI 800.240.450	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	524728481	07/06/2013	2.940.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
83 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	2.490.000.00
				\$2.490.000.00
=====				

SON: **DOS MILLONES CUATROCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Cliente: Honigman Miller Shwartz
Ref: 77921/1
Reivindicación adicional

COMPUESTOS DE ÉSTER BORONATO y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS

Prioridad

5 [001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisoria Estadounidense Acta No. 61/132.244, presentada el 17 de Junio, 2008, y la Solicitud de Patente Provisoria Estadounidense Acta No. 61/211.499, presentada el 31 de marzo, 2008; las cuales se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

Campo de la invención

10 [002] La presente invención se refiere a compuestos de éster boronato útiles como inhibidores de proteasoma. La invención además provee composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, y métodos para utilizar las composiciones en el tratamiento de varias enfermedades.

Antecedentes de la invención

15 [003] Los compuestos de ácido borónico y éster boronato despliegan una variedad de actividades biológicas útiles para uso farmacéutico. Shenvi *et al.*, Patente Estadounidense No. 4.499.082 (1985), divulgan que los ácidos borónicos peptídicos son inhibidores de ciertas enzimas proteolíticas. Kettner y Shenvi, Patente Estadounidense No. 5.187.157 (1993), Patente Estadounidense No. 20 5.242.904 (1993), y Patente Estadounidense No. 5.250.720 (1993), describen una clase de ácidos borónicos peptídicos que inhiben las proteasas del tipo tripsina. Kleeman *et al.*, Patente Estadounidense No. 5.169.841 (1992), divulga los ácidos borónicos peptídicos modificados por N terminal que inhiben la acción de la renina. Kinder *et al.*, Patente Estadounidense No. 5.106.948 (1992), divulga que ciertos 25 compuestos de ácido borónico inhiben el desarrollo de células cancerígenas. Magde *et al.*, WO 04/022070 divulga compuestos de ácido borónico peptídico que inhiben la trombina. Boucher, Solicitud de Patente Estadounidense Pub. No. 2006/0084592 divulga varias sales de adición básicas de compuestos de ácido borónico peptídico. Bachovchin *et al.*, WO 07/005991, divulga compuestos de 30 ácido borónico peptídico que inhiben la proteína que activa el fibroblasto.

[004] Los compuestos de ácido borónico y éster son una promesa particular como inhibidores de la proteasoma, una proteasa multicatalítica responsable de la mayor parte de la producción de proteína intracelular. Adams *et al.*, Patente Estadounidense No. 5.780.454 (1998), describe los compuestos de ácido y éster 35 borónico peptídico útiles como inhibidores de la proteasoma. La referencia además describe el uso de compuestos de ácido y éster borónico para reducir la

velocidad de la degradación de la proteína en los músculos, para reducir la actividad de NF- κ B en una célula, para reducir la velocidad de la degradación de la proteína p53 en una célula, para inhibir la degradación de ciclina en una célula, para inhibir el crecimiento de una célula cancerígena, y para inhibir la adhesión celular dependiente de NF- κ B. Furet *et al.*, WO 02/096933, Chatterjee *et al.*, WO 05/016859, y Bernadini *et al.*, WO 05/021558 y WO 06/08660, divulgan los compuestos de ácido y éster borónico adicionales que reportan tener actividad inhibidora de proteasoma.

[005] Ciechanover, *Cell*, **79**:13-21 (1994), divulgan que la proteasoma es el componente proteolítico de la trayectoria de ubiquitina-proteasoma, en la cual las proteínas se direccionan para la degradación por conjugación a múltiples moléculas de ubiquitina. Ciechanover además divulga que la trayectoria de ubiquitina-proteasoma tiene una función clave en una variedad de procesos fisiológicos importantes. Rivett *et al.*, *Biochem. J.* 291:1 (1993) divulga que la proteasoma despliega actividades de peptidasa triptica, quimiotriptica, y peptidilglutamil. Constituyendo el núcleo catalítico de la proteasoma 26S se encuentra la proteasoma 20S. McCormack *et al.*, *Biochemistry* 37:7792 (1998), enseña que una variedad de sustratos peptídicos, que incluyen Suc-Leu-Leu-Val-Tir-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, y Z-Leu-Leu-Glu-2NA, donde Suc es *N*-succinilo, AMC es 7-amino-4-metilcoumarin, y 2NA es 2-naftilamina, se escinden por la proteasoma 20S.

[006] La inhibición de proteasoma representa una estrategia nueva importante en el tratamiento del cáncer. King *et al.*, *Science* 274:1652-1659 (1996), describe una función esencial para la trayectoria de ubiquitina-proteasoma en la regulación del ciclo celular, el crecimiento neoplásico y la metástasis. Los autores enseñan que una cantidad de proteínas reguladoras claves, que incluyen, las ciclinas, y las quinasas p21 y p27^{KIP1} dependientes de ciclina, se degradan temporalmente durante el ciclo celular por la trayectoria de ubiquitina-proteasoma. La degradación ordenada de estas proteínas es necesaria para que la célula avance a través del ciclo celular y sufra mitosis.

[007] Más aún, la trayectoria de ubiquitina-proteasoma es necesaria para la regulación de la transcripción. Palombella *et al.*, *Cell*, 78:773 (1994), enseña que la activación del factor de transcripción NF- κ B es regulada por la degradación mediada por proteasoma de la proteína inhibidora I κ B. A su vez, NF- κ B tiene una función central en la regulación de los genes involucrados en las respuestas inmunes e inflamatorias. Read *et al.*, *Immunity* 2:493-506 (1995), enseña que la

trayectoria de ubiquitina-proteasoma es necesaria para la expresión de las moléculas de adhesión celular, tales como E-selectina, ICAM-1, y VCAM-1. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993), enseña que las moléculas de adhesión celular están involucradas en la metástasis de tumor y en la angiogénesis *in vivo*, dirigiendo la adhesión y la extravasación de las células tumorales hacia y desde la vasculatura hacia sitios de tejido distantes dentro del cuerpo. Además, Beg & Baltimore, *Science* 274:782 (1996), enseñan que NF- κ B es un factor de control anti-apoptótico, y la inhibición de la activación de NF- κ B hace a las células más sensibles a la tensión ambiental y a los agentes citotóxicos.

[008] El inhibidor de proteasoma VELCADE® (bortezomib; ácido N-2-pirazinacarbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico) es el primer inhibidor de proteasoma en obtener la aprobación reguladora. Mitsiades *et al.*, *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), revisa los estudios clínicos que conducen a la aprobación de bortezomib para el tratamiento de múltiples pacientes con mieloma quienes han recibido al menos una terapia previa. Fisher *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 30:4867 (2006), describe un estudio de Fase II multi-centro internacional que confirma la actividad de bortezomib en pacientes con linfoma del manto rebelde o reincidente. Ishii *et al.*, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007), y Roccaro *et al.*, *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), discuten una cantidad de mecanismos moleculares que pueden contribuir a las actividades antitumorales de bortezomib.

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

[010] Orlowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220 (2005), divulga que la inmunoproteasoma además se expresa en forma constitutiva en algunas células que derivan de precursores hematopoyéticos. El autor sugiere que los inhibidores específicos para la inmunoproteasoma pueden permitir una terapia específica contra los cánceres que surgen de orígenes hematológicos, por lo tanto escatimando potencialmente los tejidos normales, tales como tejidos gastrointestinales y neurológicos, de los efectos colaterales.

[011] Desafortunadamente, los compuestos de ácido borónico son relativamente difíciles de obtener en la forma analíticamente pura. Por ejemplo, Snyder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 80: 3611 (1958), enseñan que los compuestos de ácido aril borónico forman fácilmente anhídridos triméricos cíclicos en condiciones de deshidratación. Además, los ácido alquil borónicos y sus boroxinas son a menudo sensibles al aire. Korcek *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 242 (1972), enseñan que el ácido butil borónico se oxida fácilmente por el aire para generar ácido 1-butanol y bórico. Estas dificultades limitan la utilidad farmacéutica de los compuestos de ácido borónico, complicando la caracterización de los agentes farmacéuticos que comprenden compuestos de ácido borónico y que limitan su vida en góndola.

[012] Plamondon *et al.*, WO 02/059131 divulgan composiciones estables, aceptables para uso farmacéutico preparadas a partir de compuestos de ácido borónico y azúcares. Persiste la necesidad de formulaciones estables adicionales de compuestos de ácido borónico.

Breve descripción de los dibujos

[013] La FIGURA 1 es un difractograma de polvo de rayos X del 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.

[014] La FIGURA 2 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC)/análisis gravimétrico térmico (TGA) para el ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 1.

[015] La FIGURA 3 es un difractograma de polvo de rayos X del ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2.

[016] La FIGURA 4 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC)/análisis gravimétrico térmico (TGA) para el ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2.

[017] La FIGURA 5 es un difractograma de polvo de rayos X 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).

[018] La FIGURA 6 es un difractograma de polvo de rayos X de 2,5-dicloro-N-(2-(((1*R*)-3-metil-1-(4-oxo-4*H*-1,3,2-benzodioxaborinin-2-il)butil]amino)-2-oxoetil)benzamida (I-13).

[019] La FIGURA 7 es un difractograma de polvo de rayos X del ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2.

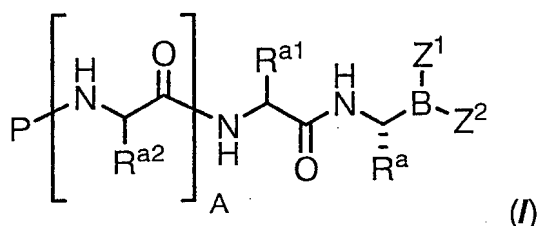
[020] La FIGURA 8 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2.

Descripción de la invención

[021] La presente invención provee novedosos compuestos de éster boronato y composiciones estables aceptables para uso farmacéutico que las comprenden.

Estos compuestos y las composiciones son útiles para inhibir la actividad de la proteasoma *in vitro* e *in vivo*, y son especialmente útiles para el tratamiento de varias enfermedades proliferativas celulares.

[022] En un aspecto, la invención provee compuestos de la fórmula general (**I**):



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o un resto bloqueador del grupo amino;

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

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

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

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

cada $\text{R}^{\text{a}2}$ independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

cada R^{B} independientemente es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido;

cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R^4 sobre el mismo

átomo de nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados del grupo integrado por N, O, y S;

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

cada R^{5a} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 cada R^{5b} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y es hidrógeno, -CN, o -NO₂;

m es 0, 1, o 2; y

15 Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno; o Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

[023] En otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas
20 que comprenden el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, y excipientes adicionales que se describen en la presente, adecuadas para la producción de una forma de dosificación farmacéutica oral.

[024] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que
25 comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, y excipientes adicionales que se describen en la presente, adecuada para la producción de una forma de dosificación farmacéutica en polvo liofilizado.

[025] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que
30 comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, y excipientes adicionales que se describen en la presente, adecuada para la producción de una forma de dosificación farmacéutica líquida.

[026] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un relleno, y opcionalmente un lubricante.

[027] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica, que
35 comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un

relleno, opcionalmente un lubricante, opcionalmente un fluidificante, y opcionalmente un buffer.

[028] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un agente de carga, y un buffer.

[029] En otro aspecto, la invención provee procesos para la producción de las composiciones farmacéuticas de la invención.

[030] En otro aspecto, la invención provee métodos para el uso de las composiciones farmacéuticas de la invención, para tratar un paciente que tiene, o está en riesgo de desarrollar o experimentar una reaparición de, un trastorno mediado por proteasoma.

[031] En otro aspecto, la invención provee métodos para el uso de las composiciones farmacéuticas de la invención para el tratamiento de cáncer.

Definiciones

[032] A menos que se especifique explícitamente lo contrario, el término "proteasoma" se refiere a la proteasoma constitutiva y a la inmunoproteasoma.

[033] El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se utiliza en la presente, significa un hidrocarburo C_{1-12} de cadena recta sustituida o no sustituida, ramificado, o cíclico, el cual está completamente saturado o el cual contiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromático. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo cíclicos o ramificados, lineales, sustituido o no sustituidos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquilo)alquenilo. En varias realizaciones, el grupo alifático tiene 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 carbonos.

[034] Los términos "alquilo", "alquenilo", y "alquinilo", utilizados solos o como parte de un resto más grande, se refieren a un grupo alifático de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 a 12 átomos de carbono. A los fines de la presente invención, el término "alquilo" será utilizado cuando el átomo de carbono que se une al grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturación a otros átomos de carbono. De este modo, grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, y hexilo.

[035] A los fines de la presente invención, el término "alquenilo" será utilizado cuando el átomo de carbono que se une al grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un enlace doble carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, y 1-hexenilo.

[036] A los fines de la presente invención, el término "alquinilo" será utilizado cuando el átomo de carbono que se une al grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, y 1-hexinilo.

5 [037] El término "cicloalifático", utilizado sólo o como parte de un resto más grande, se refiere a un sistema anular cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene desde 3 hasta aproximadamente 14 miembros, donde el sistema anular alifático está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono del anillo.

10 Ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, cicloctilo, cicloctenilo, y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico puenteado o fusionado que tiene 6-12, 6-10, o 6-8 átomos de carbono del anillo, donde cualquier anillo individual en el sistema anular bicíclico tiene 3-8

15 miembros.

[038] En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes sobre el anillo cicloalifático, tomados juntos con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo no aromático de 3 a 8 miembros o aromático de 5 a 6 miembros fusionados opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del

20 grupo integrado por O, N, y S. De este modo, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que están fusionados a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, decahidronaftilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo alifático.

25 [039] Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o como parte de un resto más grande, por ej., "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refieren a un hidrocarburo aromático C_6 a C_{14} , que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Con preferencia, el grupo arilo es un grupo arilo C_{6-10} . Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, y

30 antracenilo. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes sobre el anillo arilo, tomados juntos con los átomos del anillo que intervienen, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros o aromático de 5 a 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S. De este modo, el término "arilo", tal como se utiliza

35 en la presente, incluye grupos en los cuales un anillo arilo está fusionado a uno o más anillos heteroarilo, cicloalifático, o heterociclilo, donde el radical o punto de

unión está sobre el anillo aromático. Ejemplos no limitantes de estos sistemas anulares fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranoílo, dibenzofuranoílo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo, y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, con preferencia mono-, bi-, o tricíclico, con mayor preferencia mono- o bicíclico. El término "arilo" se pueden utilizar intercambiabilmente con los términos "grupo arilo", "resto arilo", y "anillo arilo".

[040] Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo covalentemente unido a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido. Con preferencia, el grupo aralquilo es aril C₆₋₁₀-alquilo(C₁₋₆), aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), o aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₃), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

[041] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de un resto más grande, por ej., heteroaralquilo, o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 14 átomos del anillo, con preferencia 5, 6, 9, o 10 átomos del anillo; que tienen 6, 10, o 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, y incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. De este modo, cuando se utiliza con referencia a un átomo de anillo de un heteroarilo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno oxidado (como en piridina N-óxido). Ciertos átomos de nitrógeno del grupo heteroarilo de 5 miembros también son sustituibles, como se define a continuación. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, radicales que derivan de tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indolizina, naftiridina, pteridina, pirrolopiridina, imidazopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, triazolopiridina, pirrolopirimidina, purina, y triazolopirimidina. Tal como se utiliza en la presente, la frase "radical que deriva de" significa un radical monovalente producido por la eliminación de un radical hidrógeno del sistema anular heteroaromático principal. El radical (*es decir*, el punto de unión del heteroarilo al resto de la molécula) se puede crear en cualquier posición sustituible sobre cualquier anillo del sistema anular heteroarilo principal.

- [042] En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes sobre el heteroarilo, tomados juntos con los átomos del anillo que intervienen, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros o aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos fusionados que tienen 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S. De este modo, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", tal como se utiliza en la presente, además incluyen grupos en los cuales un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranoílo, dibenzofuranoílo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, con preferencia mono-, bi-, o tricíclico, con mayor preferencia mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede utilizar intercambiabilmente con los términos "anillo heteroarilo", o "grupo heteroarilo", cualquiera de los términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo están independientemente y opcionalmente sustituidas.
- [043] Tal como se utiliza en la presente, los términos "anillo aromático " y "sistema anular aromático " se refieren a un grupo opcionalmente sustituido mono-, bi-, o tricíclico que tiene 0-6, con preferencia 0-4 heteroátomos del anillo, y que tiene 6, 10, o 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica. De este modo, los términos " anillo aromático " y "sistema anular aromático " abarcan tanto grupos arilo como heteroarilo.
- [044] Tal como se utiliza en la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se utilizan intercambiabilmente y se refieren a un resto bicíclico heterocíclico de 6 a 10 miembros puenteado o de 7 a 10 miembros fusionados que están o bien saturados o parcialmente insaturados, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, con preferencia uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se utiliza con referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo heterociclilo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en

pirrolidinilo), o ^+NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que surge en una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos estos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranoílo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo.

[045] En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes sobre un anillo heterocíclico, tomados juntos con los átomos del anillo que intervienen, forman un anillo no aromático de 3 a 8 miembros o aromático de 5 a 6 miembros fusionados opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S. De este modo, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico", y "radical heterocíclico", se utilizan intercambiablemente en la presente, e incluyen grupos en los cuales un anillo heterociclilo se fusiona a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión es sobre el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, con preferencia mono-, bi-, o tricíclico, con mayor preferencia mono- o bicíclico. El término "heterocicliloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

[046] Tal como se utiliza en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto del anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" abarca anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no incluyen restos arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

[047] Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, el cual está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Tal como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático donde el halógeno es flúor, que incluye grupos alifáticos perfluorados. Ejemplos de grupos fluoroalifáticos incluyen, sin

limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, y pentafluoroetilo.

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

[049] El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_y-, donde y es un entero positivo, con preferencia desde 1 a 6, desde 1 a 4, desde 1 a 3, desde 1 a 2, o desde 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de metileno hidrógeno está reemplazado con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido. Una cadena alquileo además puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

[050] Una cadena alquileo además puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo a funcional. Una cadena alquileo es "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad de metileno interna es reemplazada con el grupo funcional. Ejemplos de "grupos funcionales interruptores" adecuados incluyen -C(R*)=C(R*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁺)-, -N(R*)-, -N(R⁺)CO-, -N(R⁺)C(O)N(R⁺)-, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -N(R⁺)-C(=NR⁺)-, -N(R⁺)CO₂-, -N(R⁺)SO₂-, -N(R⁺)SO₂N(R⁺)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁺)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁺)-, -C(O)-C(O)-, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -C(NR⁺)=N-, -C(=NR⁺)-O-, -C(OR*)=N-, -C(R⁰)=N-O-, o -N(R⁺)-N(R⁺)-. Cada R⁺ independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos R⁺ sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo no aromático o aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por N, O, y S. Cada R* independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido. Cada R⁰ independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[051] Ejemplos de cadenas de alquileo C_{3-6} que han sido "interrumpidas" con -O- incluyen $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$, y $-(CH_2)_4O(CH_2)-$. Otros ejemplos de cadenas alquileo que están "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen $-CH_2Z^*CH_2-$, $-CH_2Z^*(CH_2)_2-$, $-CH_2Z^*(CH_2)_3-$, $-CH_2Z^*(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2Z^*CH_2-$, $-(CH_2)_2Z^*(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2Z^*(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3Z^*(CH_2)-$, $-(CH_2)_3Z^*(CH_2)_2-$, y $-(CH_2)_4Z^*(CH_2)-$, donde Z^* es uno de los grupos funcionales "interruptores" mencionados anteriormente.

[052] Un experto en la técnica reconocerá que cuando una cadena alquileo que tiene una interrupción está unida a un grupo funcional, ciertas combinaciones no serían lo suficientemente estables para uso farmacéutico. Sólo compuestos estables o químicamente factibles están dentro del alcance de la presente invención. Un compuesto estable o químicamente factible es uno que mantiene su integridad lo suficiente como para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente. Con preferencia, la estructura química no es sustancialmente alterada cuando se mantiene a una temperatura por debajo de $-70^\circ C$, por debajo de $-50^\circ C$, por debajo de $-20^\circ C$, por debajo de $0^\circ C$, o por debajo de $20^\circ C$, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas durante al menos una semana.

[053] El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente, significa que un radical hidrógeno del resto designado se reemplaza con el radical de un sustituyente especificado, siempre que la sustitución de por resultado un compuesto estable o químicamente factible. El término "sustituible", cuando se utiliza con relación a un átomo diseñado, significa que unido al átomo es un radical hidrógeno, que puede ser reemplazado con el radical de un sustituyente adecuado.

[054] La frase "uno o más sustituyentes", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un número de sustituyentes que es igual desde uno al número máximo de sustituyentes posibles basados en el número de sitios de unión disponibles, siempre que se reúnan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[055] Tal como se utiliza en la presente, los términos "independientemente" o "independientemente seleccionados" significa que los mismos o diferentes valores

se pueden seleccionar para múltiples casos de una variable dada en un compuesto solo.

[056] Un grupo arilo (que incluye el resto arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye el resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^0$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$, $-\text{SO}_2\text{R}^0$, $-\text{SO}_3\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^0$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^0$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^0$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{R}^0)=\text{N}-\text{OR}^*$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, y $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$, donde R^0 , R^+ , y R^* son como se definieron anteriormente, o dos sustituyentes adyacentes, tomados juntos con sus átomos intervinientes, forman un anillo de 5 a 6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 átomos del anillo seleccionados del grupo integrado por N, O, y S.

[057] Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no-aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo no-aromático heterocíclico incluyen, sin limitación, los mencionados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^0$, $=\text{N}-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^0$, o $=\text{N}-\text{R}^*$, donde cada R^* y R^0 es como se definió anteriormente.

[058] Sustituyentes adecuados sobre un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico no-aromático incluyen $-\text{R}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^*)_2$, y $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^*$; donde cada R^* es como se definió anteriormente. Un átomo de nitrógeno del anillo de un anillo heteroarilo o heterocíclico no-aromático además puede ser oxidado para formar el compuesto N-óxido o N-hidroxi correspondiente. Un ejemplo no limitante de este heteroarilo que tiene un átomo de nitrógeno del anillo oxidado es N-oxidopiridilo.

[059] El término "aproximadamente" se utiliza en la presente para indicar aproximadamente, en el rango de, casi, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza con un rango numérico, modifica ese rango extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos

establecidos. En general, el término "aproximadamente" se utiliza para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza del 10%.

[060] Tal como se utiliza en la presente, el término "comprende" significa "incluye, pero no es limitante."

[061] Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas de los compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que se describen en la presente también incluyen todos los isómeros geométricos (o conformacionales), es decir, isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*) e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*), como así también todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples como así también las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Cuando una mezcla está enriquecida en un estereoisómero con relación a otro estereoisómero, la mezcla puede contener, por ejemplo, un exceso enantiomérico de al menos 50%, 75%, 90%, 99%, o 99,5%.

[062] A menos que se establezca lo contrario, las estructuras que se describen en la presente además incluyen compuestos que difieren sólo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura salvo el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono ^{13}C - o ^{14}C -enriquecido dentro del alcance de la invención.

[063] Tal como se utiliza en la presente, el término "siembra" se utiliza para referirse a la adición de un material cristalino para iniciar la cristalización o recristalización.

[064] Cuando un compuesto cristaliza a partir de una solución o suspensión, puede cristalizar con diferentes disposiciones de red espacial, una propiedad denominada "polimorfismo". Cada una de las formas de cristal es un "polimorfo". Mientras los polimorfos de una sustancia dada tienen la misma composición química, pueden diferir una de otra con respecto a una o más propiedades físicas, tal como la solubilidad y la disociación, la densidad cierta, el punto de fusión, la forma del cristal, el comportamiento de compactación, las propiedades de fluidez, y/o la estabilidad en estado sólido.

[065] Tal como se utiliza en la presente, el término "solvato o solvatado" significa una asociación física de un compuesto con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física incluye unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato o solvatado" abarca tanto los solvatos en fase de solución como los que pueden aislarse. Los solvatos representativos incluyen, por ejemplo, hidratos, etanolatos, o metanolatos. Las propiedades físicas de un solvato típicamente difieren de otros solvatos, y de las formas no solvatadas del compuesto. Debido a que la composición química también difiere entre solvatos, estas formas se denominan "seudo-polimorfos".

[066] Tal como se utiliza en la presente, el término "hidrato" es un solvato donde la molécula de solvente es H_2O que está presente en una cantidad estequiométrica definida, y puede, por ejemplo, incluir hemihidrato, monohidrato, dihidrato, o trihidrato. Tal como se utiliza en la presente, el término "anhidrato" es un compuesto de la invención que no contiene H_2O incorporado en su red cristalina.

[067] Tal como se utiliza en la presente, "cristalina" se refiere a un sólido que tiene una estructura química muy regular. En particular, un compuesto cristalino puede producirse como una o más formas cristalinas del compuesto. A los fines de la solicitud, el término "forma cristalina simple" distingue entre los cristales que tienen diferentes propiedades (por ej., diferentes patrones de XRPD, diferentes resultados de barrido DSC). De este modo, cada polimorfo y pseudopolimorfo distinto de un compuesto se considera que es una forma cristalina simple distinta en la presente.

[068] "Sustancialmente cristalino" se refiere a un compuesto que puede ser al menos un por ciento cristalino en peso particular. Los porcentajes en peso particulares son 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%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos que son al menos 70% cristalinos. En otras realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos que son al menos 90% cristalinos.

[069] "Sustancialmente puro" se refiere a un compuesto que puede ser al menos un porcentaje en peso particular del compuesto. Los porcentajes en peso particulares son aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%,

aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%,
aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%,
aproximadamente 99%, o aproximadamente 99,5%.

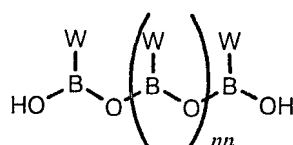
[070] A menos que se especifique explícitamente lo contrario, las estructuras que
se describen en la presente incluyen todo los hidratos, anhidratos, solvatos y
polimorfos de las mismas.

[071] Tal como se utiliza en la presente, los términos "compuesto (I-1)" y "ácido 4-
(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-
oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico" se utilizan intercambiamente, e incluyen
todas las formas cristalinas. Ambos términos se refieren a los compuestos
producidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 1A en los Ejemplos a continuación que
incluye ambas Formas 1 y Formas 2.

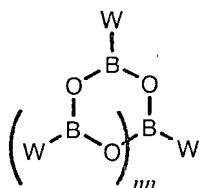
[072] Tal como se utiliza en la presente, los términos "compuesto (I-1) Forma 2" y
"ácido 4-((*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-
metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2" se utilizan
intercambiamente. Ambos términos se refieren a la forma cristalina 2 producida
en el Ejemplo 1 Forma 2 y el Ejemplo 1A en los Ejemplos a continuación.

[073] Tal como se utiliza en la presente, los términos "compuesto de fórmula (VIII-
1)", y "ácido (*R*)-1-((2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil borónico" se
utilizan intercambiamente. El compuesto de fórmula (VIII-1) se divulga en la
Patente Estadounidense No. 7.442.830 y la WO 09/020448.

[074] Tal como se utiliza en la presente, el término "anhídrido" se utiliza con
referencia a un ácido borónico tal como el compuesto de fórmula (VIII), se refiere a
un compuesto químico formado por la combinación de dos o más moléculas de un
ácido borónico compuesto, con pérdida de una o más moléculas de agua. Cuando
se mezcla con agua, el compuesto anhídrido de ácido borónico se hidrata para
liberar el compuesto de ácido borónico libre. En varias realizaciones, el anhídrido
de ácido borónico puede comprender dos, tres, cuatro, o más unidades de ácido
borónico, y puede tener una configuración cíclica o lineal. Ejemplos no limitantes
de anhídridos de ácido borónico oligomérico de los compuestos peptídicos de
ácidos borónicos de la invención se ilustran a continuación:

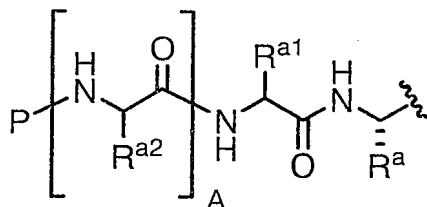


(1)



(2)

[075] En la fórmula (1) y (2), la variable nn es un entero desde 0 hasta aproximadamente 10, con preferencia 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, el compuesto anhídrido de ácido borónico comprende un trímero cíclico ("boroxina") de fórmula (2), donde nn es 1. La variable W tiene la fórmula (3):



(3);

donde P , R^{a2} , A , R^{a1} y R^a son como se definieron en la presente.

[076] Tal como se utiliza en la presente, el peso total de una forma de dosificación farmacéutica oral simple, se determina agregando todos los pesos de los componentes en la forma de dosificación farmacéutica oral, y no incluye el peso de algún recubrimiento que puede aplicarse opcionalmente a la forma de dosificación farmacéutica oral después que se formó. El peso total de una forma de dosificación farmacéutica oral simple se utiliza como la base para calcular el porcentaje en peso de uno de los componentes que comprenden la forma de dosificación farmacéutica oral.

[077] Tal como se utiliza en la presente, "baja humedad" utilizada con referencia a un excipiente tal como un relleno, se refiere a un excipiente que tiene un contenido de agua de aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 4%. El término "baja humedad" se pueden utilizar intercambiabilmente con el término "poca agua".

[078] Tal como se utiliza en la presente, el término "polvo liofilizado", "torta", o "torta liofilizada" se refiere a cualquier material sólido obtenido por la liofilización de una mezcla acuosa.

[079] Tal como se utiliza en la presente, el término "modificador de tonicidad", se refiere a agentes que contribuyen a la osmolalidad de un líquido o solución.

[080] Tal como se utiliza en la presente, los términos "éster boronato" y "éster borónico" se utilizan intercambiabilmente y se refieren a un compuesto químico que contiene un resto $-\text{B}(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)$, donde Z^1 y Z^2 juntos forman un resto donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

[081] En algunas realizaciones, el resto éster boronato es un anillo de 5 miembros. En algunas otras realizaciones, el resto éster boronato es un anillo de

6 miembros. En algunas otras realizaciones, el resto éster boronato es una mezcla de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros.

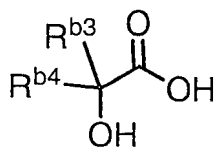
[082] Tal como se utiliza en la presente, el término "ácido alfa-hidroxi carboxílico" se refiere a un compuesto que contiene un grupo hidroxilo unido directamente a un átomo de carbono en una posición alfa con relación a un grupo de ácido carboxílico. Tal como se utiliza en la presente, el término "ácido alfa-hidroxi carboxílico" no está limitado a los compuestos que tienen sólo un grupo hidroxilo un grupo de ácido carboxílico.

[083] Tal como se utiliza en la presente, el término "ácido beta-hidroxi-carboxílico" se refiere a un compuesto que contiene un grupo hidroxilo unido directamente a un átomo de carbono en una posición beta con relación a un grupo de ácido carboxílico. Tal como se utiliza en la presente, el término "ácido beta-hidroxi-carboxílico" no está limitado a los compuestos que tienen sólo un grupo hidroxilo y un grupo de ácido carboxílico.

[084] Tal como se utiliza en la presente, el término "resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi carboxílico" se refiere a un resto formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un ácido carboxílico dentro de un ácido alfa-hidroxi carboxílico y por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo unido directamente a un átomo de carbono en una posición alfa con relación al grupo de ácido carboxílico. Tal como se utiliza en la presente, el término "resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico" se refiere a un resto formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un ácido carboxílico dentro de un ácido beta-hidroxi carboxílico y por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo unido directamente a un átomo de carbono en una posición beta con relación al grupo de ácido carboxílico.

Descripción detallada de la invención

[085] En algunas realizaciones el ácido alfa-hidroxi se caracteriza por la fórmula (V):



(V)

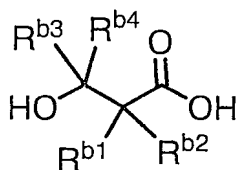
donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno, $-\text{CO}_2\text{H}$, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o no sustituido.

[086] En algunas realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , o $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$, y p es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno o alifático

C₁₋₆. En ciertas realizaciones de este tipo, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, y ciclohexilo. En algunas otras realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno o -(CH₂)_p-CO₂H. En algunas
 5 realizaciones de este tipo, p es 1. En ciertas otras realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es -(CH₂)_p-CO₂H. En ciertas realizaciones de este tipo, p es 1.

[087] En algunas realizaciones, el ácido alfa-hidroxi-carboxílico se selecciona del grupo integrado por ácido glicólico, ácido málico, ácido hexahidromandélico, ácido
 10 cítrico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido 2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocaproico, y ácido bencílico. En algunas otras realizaciones, el ácido alfa-hidroxi-carboxílico se selecciona del grupo integrado por ácido glicólico, ácido málico, ácido hexahidromandélico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido mandélico,
 15 ácido láctico, ácido 2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocaproico, ácido tartárico, y ácido bencílico. En ciertas realizaciones, el ácido alfa-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico. Algunos otros no limitantes de ácidos alfa-hidroxi carboxílicos incluyen ácido glucoheptónico, ácido maltónico, ácido lactobiónico, y ácido galactárico.

20 [088] En algunas realizaciones el ácido beta-hidroxi se caracteriza por la fórmula (VI):



(VI)

donde cada uno de R^{b1} y R^{b2} independientemente es hidrógeno, -CO₂H, OH, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 25 cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno, -CO₂H, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o no sustituido;

o R^{b2} y R^{b4} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, y R^{b1} y R^{b3}, tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene 0-3
 30 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S, donde dicho anillo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo no aromático de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido o un anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S;

o R^{b2} y R^{b4} están ausentes, y R^{b1} y R^{b3} , tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un no sustituido o sustituido anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S, donde dicho anillo puede estar opcionalmente
5 fusionado a un anillo no aromático de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S.

[089] En algunas realizaciones cada uno de R^{b1} y R^{b2} independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-(CH_2)_p-OH$, o $-(CH_2)_p-CO_2H$, y p es 0, 1 o 2. En algunas
10 realizaciones de este tipo, cada uno de R^{b1} y R^{b2} es hidrógeno. En algunas otras realizaciones de este tipo, R^{b1} es $-OH$ y R^{b2} es hidrógeno.

[090] En algunas realizaciones cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , o $-(CH_2)_p-CO_2H$, y p es 0, 1 o 2. En algunas
15 realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno o C_{1-6} alifático. En ciertas realizaciones de este tipo, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, y ciclohexilo. En ciertas otras realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es $-(CH_2)_p-CO_2H$, y p es 0 o 1.

[091] La variable p es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En ciertas
20 realizaciones, p es 0. En otras ciertas realizaciones, p es 1.

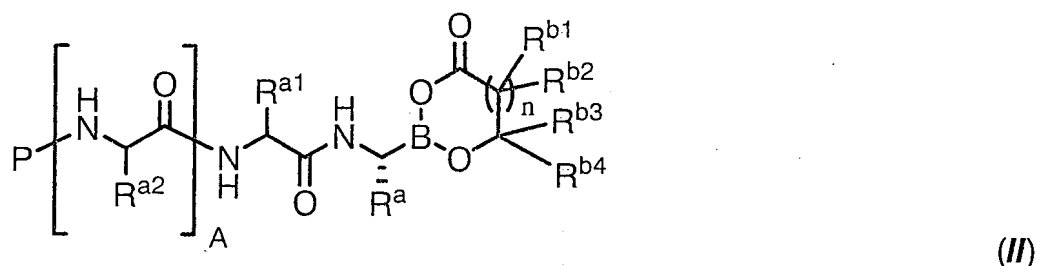
[092] En algunas realizaciones, R^{b2} y R^{b4} están ausentes y R^{b1} y R^{b3} tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo fenilo sustituido o no sustituido.

[093] En algunas realizaciones, el ácido beta-hidroxi-carboxílico se selecciona del
25 grupo integrado por ácido málico, ácido cítrico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido beta-hidroxiisovalérico, y ácido salicílico. En algunas otras realizaciones, el ácido beta-hidroxi-carboxílico se selecciona del grupo integrado por ácido málico, ácido cítrico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido beta-hidroxiisovalérico, ácido tartárico, y ácido salicílico. En ciertas realizaciones, el ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido
30 cítrico. Algunos otros no limitantes de ácidos beta-hidroxi-carboxílicos incluyen ácido glucoheptónico, ácido maltónico, ácido lactobiónico, y ácido galactárico. Algunos otros ejemplos no limitantes de ácido beta-hidroxi-carboxílicos incluyen ácido embónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico y ácido 3-hidroxi-2-naftoico.

[094] En algunas realizaciones, el ácido alfa-hidroxi o ácido beta-hidroxi se
35 selecciona del grupo integrado por ácido glicólico, ácido málico, ácido hexahidromandélico, 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, y ácido bencílico.

[095] En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula general (I) están caracterizados por la fórmula (II):

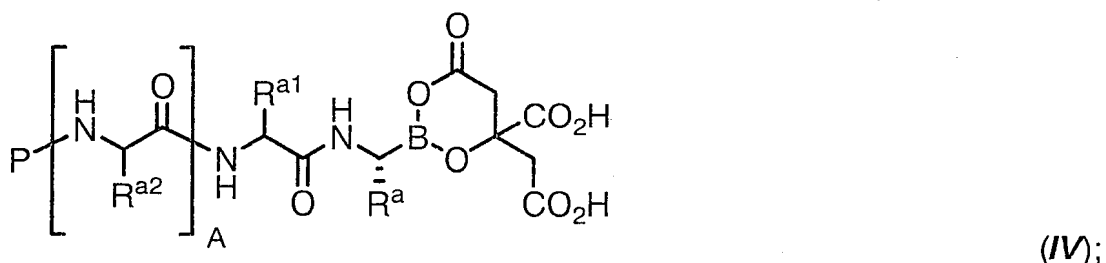
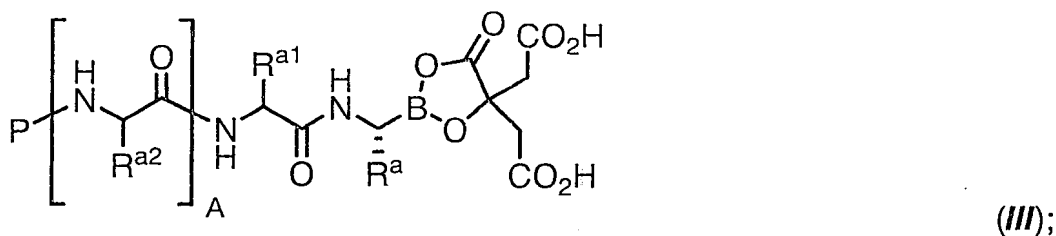


donde:

las variables P, A, R^a, R^{a1}, R^{a2}, y n tienen los valores que se describen a continuación y las variables R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} y R^{b4} tienen los valores que se describieron anteriormente.

[096] En algunas realizaciones, cualquiera de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} y R^{b4} puede contener un grupo funcional que puede formar otro enlace con el átomo boro. En ciertas realizaciones, el grupo funcional es un ácido carboxílico. En otras ciertas realizaciones, el grupo funcional es un grupo hidroxilo.

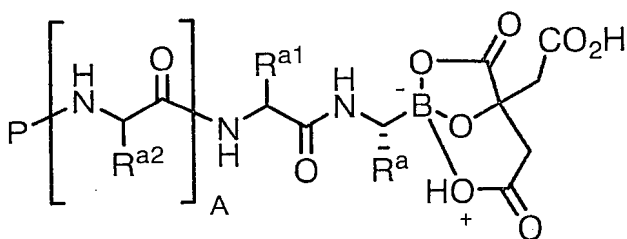
[097] En algunas realizaciones, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico, el compuesto de fórmula general (I) está caracterizado por la fórmula (III) o (IV):



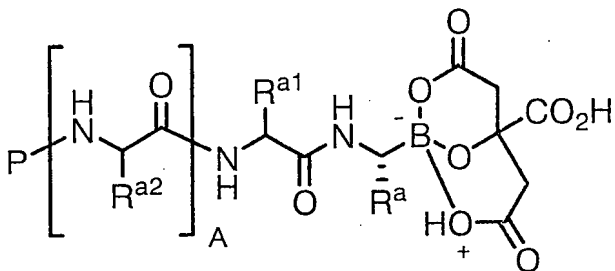
o una mezcla del mismo, donde las variables P, A, R^a, R^{a1}, y R^{a2} tienen los valores que se describen a continuación.

[098] En algunas otras realizaciones, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico, otro enlace se puede formar entre el ácido carboxílico en la fórmula (III) o (IV) y el átomo boro. Sin quedar limitados por

alguna teoría de enlaces químicos, en realizaciones de este tipo, el compuesto de fórmula general (I) puede estar representado por la fórmula (IIIa) o (IVa):



(IIIa);



(IVa);

- 5 o una mezcla del mismo, donde las variables P, A, R^a, R^{a1}, y R^{a2} tienen los valores que se describen a continuación.

[099] Se reconoce que, sin quedar limitados por alguna teoría de enlaces químicos, hay otras representaciones que podrían utilizarse para describir este otro enlace del ácido carboxílico con el átomo boro en las fórmulas (IIIa) y (IVa).

- 10 [0100] Los siguientes valores se describen para las variables en cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa).

[0101] La variable P es hidrógeno o un resto bloqueador del grupo amino. Ejemplos no limitantes de restos que bloquean el grupo amino pueden ser experimentales en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4^o ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007), e incluyen, por ej., grupos acilo, sulfonilo, oxiacilo, y aminoacilo.

- 15 [0102] En algunas realizaciones, P es R^c-C(O)-, R^c-O-C(O)-, R^c-N(R^{4c})-C(O)-, R^c-S(O)₂-, o R^c-N(R^{4c})-S(O)₂-, donde R^c se selecciona del grupo integrado por C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, -R^D, -T¹-R^D, y -T¹-R^{2c}, y las variables T¹, R^D, R^{2c}, y R^{4c} tienen los valores que se describen a continuación.

[0103] La variable R^{4c} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄ alquilo), la porción arilo del cual es sustituida o no sustituida. En algunas realizaciones, R^{4c} es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo. En ciertas realizaciones, R^{4c} es hidrógeno.

- 25 [0104] La variable T¹ es una cadena alquilenos C1-6 sustituida con 0-2 independientemente seleccionados R^{3a} o R^{3b}, donde la cadena alquilenos es opcionalmente interrumpida por -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, o -O-. Cada R^{3a} independientemente se selecciona del grupo integrado por -F, -OH,

-O(C₁₋₄ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₄ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alquilo), -C(O)-NH₂, y -C(O)-NH(C₁₋₄ alquilo). Cada R^{3b} independientemente es un alifático C₁₋₃ opcionalmente sustituido con R^{3a} o R⁷; o dos sustituyentes R^{3b} sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, formen un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros. Cada R⁷ es un grupo aromático sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, T¹ es una cadena alquilenos C₁₋₄

[0105] La variable R^{2c} es halo, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, o -C(O)N(R⁴)₂, donde:

cada R⁴ independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados del grupo integrado por N, O, y S;

cada R⁵ independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁶ independientemente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0106] La variable R^D es un anillo aromático, heterociclilo o cicloalifático sustituido o no sustituido, cualquiera de los cuales están opcionalmente fusionados a un anillo aromático, heterociclilo o cicloalifático sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^D está sustituido sobre átomos de carbono del anillo sustituibles con 0-2 R^d y 0-2 R^{8d}, y cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible en R^D es no sustituido o está sustituido con -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, alifático C₁₋₄, un arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, o un C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, la porción arilo del cual es sustituida o no sustituida. Las variables R⁴, R⁵, y R⁶ tienen los valores que se describieron anteriormente. Cada R^d independientemente se selecciona del grupo integrado por alifático C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆, halo, -R^{1d}, -R^{2d}, -T²-R^{1d}, y -T²-R^{2d}, donde las variables T², R^{1d}, R^{2d}, y R^{8d} tienen los valores que se describen a continuación. En algunas realizaciones, cada R^d independientemente se selecciona del grupo integrado por alifático C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆ y halo.

[0107] T² es una cadena alquilenos C₁₋₆ sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados, donde la cadena alquilenos es opcionalmente

interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, o $-O-$. Las variables R^{3a} , R^{3b} , y R^5 tienen los valores que se describieron anteriormente.

[0108] Cada R^{1d} independientemente es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido.

- 5 [0109] Cada R^{2d} independientemente es $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, o
- 10 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$. Las variables R^4 , R^5 , y R^6 tienen los valores que se describieron anteriormente.

- [0110] Cada R^{8d} independientemente se selecciona del grupo integrado por alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} , halo, $-OH$, $-O$ (alifático C_{1-4}), $-NH_2$, $-NH$ (alifático C_{1-4}), y $-N$ (alifático C_{1-4})₂. En algunas realizaciones, cada R^{8d} independientemente
- 15 es alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} o halo.

- [0111] En algunas realizaciones, R^D es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones R^D es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionado del grupo integrado por furanoílo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo,
- 20 oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranoílo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, purinilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihydrobenzoxazinilo. En algunas
- 25 realizaciones, R^D es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionados del grupo integrado por fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihydrobenzoxazinilo.

- 30 [0112] En algunas realizaciones, los átomos de carbono del anillo sustituibles en R^D están sustituidos sobre los átomos de carbono que pueden sustituirse con 0-1 R^d y 0-2 R^{8d} ; donde:

cada R^d independientemente es alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} o halo; y

cada R^{8d} independientemente es alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} o halo.

- 35 [0113] En algunas realizaciones, los átomos de carbono del anillo sustituibles en R^D están sustituidos con 0-1 R^d y 0-2 R^{8d} , donde:

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

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

5 cada R^{2d} independientemente es $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, o $-C(O)N(R^4)_2$. Las variables R^4 , R^5 , y R^6 tienen los valores que se describieron anteriormente.

[0114] En algunas realizaciones, la variable R^d tiene la fórmula $-Q-R^E$, donde Q es
10 $-O-$, $-NH-$, o $-CH_2-$, y R^E es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^E es un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo sustituido o no sustituido.

[0115] En algunas realizaciones, P tiene la fórmula $R^c-C(O)-$, donde R^c es alquilo
15 C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , o C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, la porción arilo del cual está sustituida o no sustituida. En ciertas realizaciones de este tipo, P se selecciona del grupo integrado por acetilo, trifluoroacetilo, y fenilacetilo.

[0116] En algunas otras realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es un
20 fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, o quinoxalinilo sustituido o no sustituido. Incluso en algunas otras realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)$, donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con 0-1 R^d y 0-2 R^{8d} .

[0117] En ciertas realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es 2-
25 pirazinilo. En otras ciertas realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es 2,5-diclorofenilo. Incluso en otras ciertas realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es 6-fenil-2-piridinilo.

[0118] En algunas otras realizaciones, P tiene la fórmula R^c-SO_2- , donde R^c es $-R^D$
30 o $-T^1-R^D$, donde T^1 es alquileo C_{1-4} y R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con 0-1 R^d y 0-2 R^{8d} .

[0119] La variable R^a es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} ,
35 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, o $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, donde las variables R^4 , R^5 , y R^6 tienen los valores que se

describieron anteriormente, y las variables R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y , y m tienen los valores que se describen a continuación.

[0120] En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , o $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. En algunas otras realizaciones, R^a es alifático C_{1-6} , o $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. En algunas otras realizaciones, R^a es alifático C_{1-6} . En algunas otras realizaciones más, R^a es isobutilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 4-hidroxibencilo, 4-(benciloxi)bencilo, bencilnaftilmetilo o fenetilo. En ciertas realizaciones, R^a es isobutilo.

[0121] La variable R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, o $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, donde las variables R^4 , R^5 , y R^6 tienen los valores que se describieron anteriormente, y las variables R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y , y m tienen los valores que se describen a continuación.

[0122] En algunas realizaciones, R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. En algunas otras realizaciones, R^{a1} es hidrógeno, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. Incluso en algunas otras realizaciones, R^{a1} es isobutilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 4-hidroxibencilo, 4-(benciloxi)bencilo, bencilnaftilmetilo o fenetilo.

[0123] En ciertas realizaciones, R^{a1} es $-CH_2-R^B$. En otras ciertas realizaciones, R^{a1} es $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. Incluso en otras ciertas realizaciones, R^{a1} es hidrógeno.

[0124] La variable R^{a2} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, o $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, donde las variables R^4 , R^5 , y R^6 tienen los valores que se describieron anteriormente, y las variables R^B , R^{5a} , R^{5b} , Y , y m tienen los valores que se describen a continuación.

[0125] En algunas realizaciones, R^{a2} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. En algunas otras realizaciones, R^{a2} es isobutilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 4-hidroxibencilo, 4-(benciloxi)bencilo, bencilnaftilmetilo o fenetilo.

[0126] Cada R^B , independientemente, es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R^B independientemente es un anillo fenilo, piridilo, indolilo, bencimidazolilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, o isoquinolinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo fenilo sustituido o no sustituido.

[0127] La variable Y es hidrógeno, $-\text{CN}$, o $-\text{NO}_2$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{NO}_2$.

[0128] La variable R^{5a} es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{5a} es hidrógeno o un grupo alifático sustituido o no sustituido. En algunas otras realizaciones, R^{5a} es hidrógeno o alifático C_{1-6} . En realizaciones de este tipo, R^{5a} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, metilo, etilo, isopropil e isobutilo. En ciertas realizaciones de este tipo, R^{5a} es metilo.

[0129] La variable R^{5b} es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{5b} es hidrógeno o un grupo alifático sustituido o no sustituido. En algunas otras realizaciones, R^{5b} es hidrógeno o alifático C_{1-6} . En realizaciones de este tipo, R^{5b} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo e isobutilo. En ciertas realizaciones de este tipo, R^{5b} es hidrógeno.

[0130] La variable m es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, m es 0 o 1. En ciertas realizaciones, m es 0. En otras ciertas realizaciones, m es 1.

[0131] La variable A es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, A es 0 o 1. En ciertas realizaciones, A es 0.

[0132] La variable n es 0, o 1. En ciertas realizaciones, n es 0. En otras ciertas realizaciones, n es 1.

[0133] En algunas realizaciones, A es 0; R^a es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$; R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P es $\text{R}^c\text{-C(O)-}$ o $\text{R}^c\text{-S(O)}_2\text{-}$; R^c es $-\text{R}^D$; y m es 0 o 1.

[0134] En algunas otras realizaciones, A es 0; R^a es alifático C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$; R^{a1} es hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P es $\text{R}^c\text{-C(O)-}$ o $\text{R}^c\text{-S(O)}_2\text{-}$; R^c es $-\text{R}^D$; y m es 0 o 1.

[0135] En algunas otras realizaciones, A es 0; R^a es alifático C_{1-6} ; R^{a1} es hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P es $\text{R}^c\text{-C(O)-}$; R^c es $-\text{R}^D$; y m es 0 o 1.

[0136] En algunas otras realizaciones, A es 0; R^a es isobutilo; R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P es $\text{R}^c\text{-C(O)-}$; R^c es $-\text{R}^D$; y m es 0 o 1.

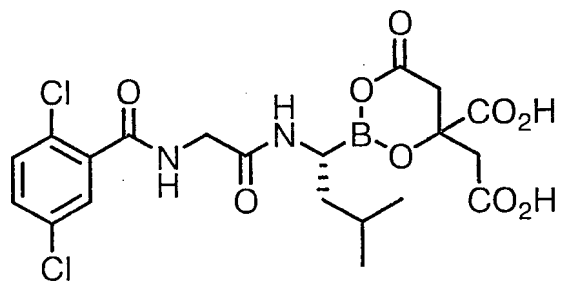
[0137] Incluso en algunas otras realizaciones, A es 0; R^a es isobutilo; R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P es $\text{R}^c\text{-C(O)-}$; R^c es $-\text{R}^D$; y m es 0 o 1.

[0138] En ciertas realizaciones, A es 0; R^a es isobutilo; R^{a1} es $-\text{CH}_2-\text{R}^B$, y R^B es fenilo; P es $\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$; R^c es $-\text{R}^D$; y R^D es 2-pirazinilo.

[0139] En otras ciertas realizaciones, A es 0; R^a es isobutilo; R^{a1} es hidrógeno; P es $\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$; R^c es $-\text{R}^D$; y R^D es 2,5-diclorofenilo.

- 5 [0140] Incluso en otras ciertas realizaciones, A es 0; R^a es isobutilo; R^{a1} es $-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$; R^{5a} es C_{1-6} alifático; R^{5b} es hidrógeno; P es $\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$; R^c es $-\text{R}^D$; y R^D es 6-fenil-2-piridinilo-.

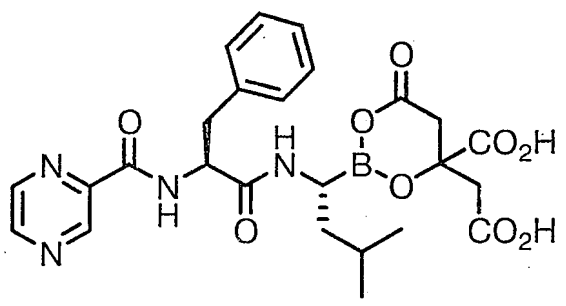
[0141] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está caracterizado por la fórmula (I-1):



(I-1)

o una forma cristalina del mismo.

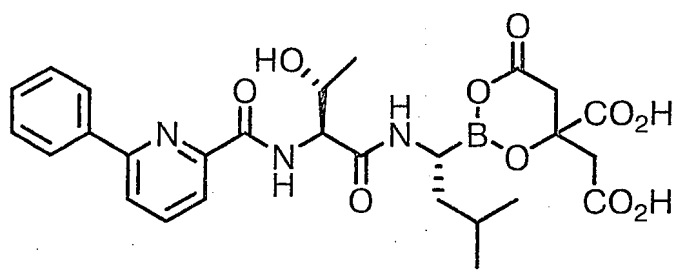
[0142] En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está caracterizado por la fórmula (I-15):



(I-15)

o una forma cristalina del mismo.

[0143] Incluso en algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está caracterizado por la fórmula (I-18):



(I-18)

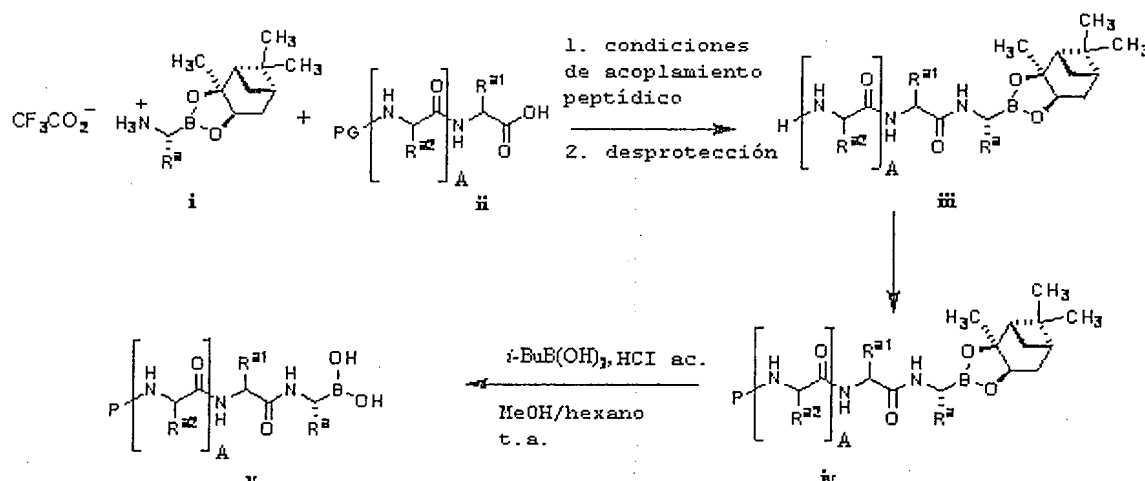
o una forma cristalina del mismo.

Metodología de Síntesis General

[0144] Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por esterificación de ácidos borónicos correspondientes. Tales compuestos de ácido borónico pueden prepararse por métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

- 5 Véase, por ej., Adams et. al., Patente de los Estados Unidos No. 5.780.454; Pickersgill et al., Publicación de Patente Internacional WO 2005/097809. Se muestra en el Esquema 1 a continuación una vía de síntesis representativa.

Esquema 1:

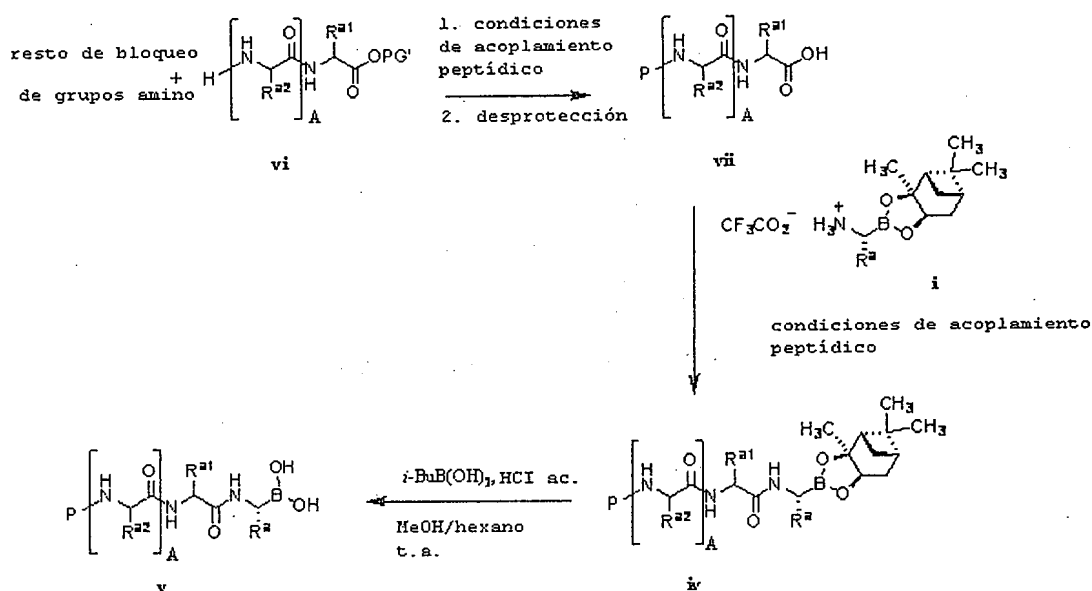


10

- [0145] El acoplamiento del compuesto **i** con un aminoácido protegido con N **ii**, seguido por desprotección del extremo terminal N, da el compuesto **iii** o una sal del mismo. Los ejemplos de grupos de protección adecuados (GP) incluyen, pero sin limitación, grupos de protección de acilo, *por ej.*, formilo, acetilo (Ac), succinilo (Suc), y metoxisuccinilo; y grupos de protección de uretano, *por ej.*, *ter*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). En forma opcional, GP es hidrógeno y no es necesaria la desprotección. La reacción de acoplamiento peptídico puede conducirse por la conversión previa del resto de ácido carboxílico del compuesto **ii** en un éster o haluro ácido activado, *por ej.*, un éster de *O*-(*N*-hidroxisuccinnimida), seguido por tratamiento con el compuesto **i**. Alternativamente, el éster activado puede generarse *in situ* poniendo en contacto el ácido carboxílico con un reactivo de acoplamiento peptídico. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados incluyen, pero sin limitación, reactivos de carbodiimida, *por ej.*, reactivos de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC); reactivos de fosfonio, *por ej.*, hexafluorofosfo de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP); y reactivos de uronio, *por ej.*, tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU).
- 15
- 20
- 25

[0146] Luego, el compuesto **iii** se acopla con un resto de bloqueo de grupos amino, para dar el compuesto **iv**. Las condiciones de acoplamiento peptídico descriptas con anterioridad para el acoplamiento de los compuestos **i** y **ii** también son adecuadas para el acoplamiento del compuesto **iii** con el resto de bloqueo de grupos amino. Luego, la desprotección del resto de ácido borónico da el compuesto **v**. Preferentemente, la etapa de desprotección se logra por transesterificación en una mezcla bifásica que comprende el compuesto de éster borónico **iv**, un aceptor orgánico de ácido borónico, un alcohol inferior, un solvente hidrocarbonado C₅₋₈, y ácido mineral acuoso. Otros reactivos que pueden utilizarse para la desprotección del resto de ácido borónico incluyen, pero sin limitación, BCl₃, hidruro de litio aluminio y NaIO₄.

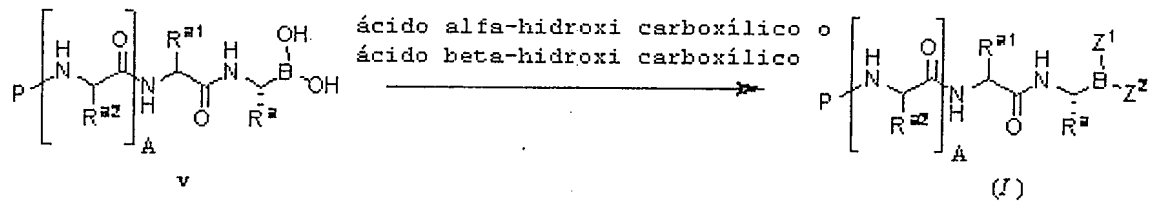
Esquema 2:



[0147] Alternativamente, puede invertirse el orden de las reacciones de acoplamiento order, de acuerdo con lo mostrado en el Esquema 2. Así, en primer lugar, un aminoácido protegido con *O* **vi** se acopla con un resto de bloque de grupos amino, seguido por hidrólisis de ésteres, para formar el compuesto **vii**. En forma opcional, GP' es H y la hidrólisis de ésteres no es necesaria, lo que lleva directamente al compuesto **vii**. Luego, el acoplamiento con el compuesto **i** y la desprotección del ácido borónico se logran de acuerdo con lo descripto con anterioridad para el Esquema 1, para dar el compuesto **v**.

[0148] El compuesto **v** se hace reaccionar con el ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico adecuado, para dar el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con lo mostrado en el Esquema 3.

Esquema 3:



[0149] La conversión de **v** en el compuesto de fórmula (**I**) puede lograrse bajo condiciones de esterificación en las que se emplea aproximadamente un equivalente molar del ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico en un solvente tal como acetato de etilo a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 80°C. La conversión de **v** en el compuesto de fórmula (**I**) también puede lograrse de acuerdo con lo descrito con anterioridad empleando un exceso molar del ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico. Los ejemplos de otros solventes adecuados para esta conversión incluyen, pero sin limitación, metil isobutil cetona, acetono, acetonitrilo, 2-metiltetrahydrofurano, anisol, acetato de isopropilo, dimetoxietano, tetrahydrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, heptano, metil-ciclohexano, éter de *ter*-butilmetilo, y mezclas de los mismos. La elección del solvente dependerá, en parte, de la solubilidad del ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico utilizado. La temperatura seleccionada para la conversión de **v** en el compuesto de fórmula (**I**) dependerá, en parte, del punto de ebullición del solvente o mezcla de solventes utilizado.

[0150] La conversión de **v** en el compuesto de fórmula (**I**) puede ser catalizada por una base de amina orgánica tal como, pero sin limitación, trietilamina, trietilendiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, di-*ter*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, o una mezcla de las mismas.

[0151] El compuesto de fórmula **v** y el ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico se calientan juntos en el solvente elegido durante un período de tiempo. Luego de este período de tiempo, la mezcla de reacción se deja enfriar durante un período de tiempo y el compuesto de fórmula (**I**), que precipita tras el enfriamiento, se recolecta por filtración. El enfriamiento puede no estar controlado o ser controlado por el uso de un aparato de enfriamiento. La mezcla de reacción puede agitarse durante este período de enfriamiento. Alternativamente, el compuesto de fórmula (**I**) puede también aislarse de la mezcla

de reacción por enfriamiento seguido por evaporación del solvente. La mezcla de reacción puede sembrarse con cristales del compuesto de fórmula (I) para llevar a cabo la precipitación.

[0152] Puede agregarse durante el período de enfriamiento, un co-solvente tal como, pero sin limitación, heptano, metilciclohexano, tolueno, éter de *ter*-butilmetilo, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos. Luego de la adición del co-solvente, la mezcla de reacción puede enfriarse en forma adicional, lo que da lugar a la precipitación del compuesto de fórmula (I). Alternativamente, una vez agregado el co-solvente, la mezcla de reacción puede calentarse nuevamente para generar una solución homogénea, que luego se enfría, lo que da lugar a la precipitación del compuesto de fórmula (I). La mezcla de reacción puede sembrarse con cristales del compuesto de fórmula (I) para llevar a cabo la precipitación.

[0153] En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se aísla en forma sustancialmente pura. En tales realizaciones, la pureza es de aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90%, aproximadamente un 91%, aproximadamente un 92%, aproximadamente un 93%, aproximadamente un 94%, aproximadamente un 95%, aproximadamente un 96%, aproximadamente un 97%, aproximadamente un 98%, aproximadamente un 99%, o aproximadamente un 99,5%.

[0154] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se aísla en forma cristalina. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se aísla en forma sustancialmente cristalina. En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se aísla en forma amorfa.

[0155] El compuesto de fórmula (I) también puede generarse por la co-liofilización del compuesto *v* y el ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico. Esto se logra sometiendo una solución acuosa que comprende el compuesto de fórmula *v* y un exceso molar del ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico, a un procedimiento de liofilización. En algunas realizaciones, la solución acuosa además comprende co-solvente hidromiscible. Los ejemplos de co-solventes adecuados incluyen, pero sin limitación, alcohol *ter*-butílico, metanol, etanol, y mezclas de los mismos. La co-liofilización resulta en una composición que contiene el compuesto de fórmula (I) y el exceso de ácido alfa-hidroxi carboxílico o ácido beta-hidroxi carboxílico.

Usos, Formulación, y Administración

[0156] La presente invención provee compuestos que son inhibidores potentes de la proteasoma. Los compuestos pueden ensayarse *in vitro* o *in vivo* para determinar su capacidad de inhibir la hidrólisis peptídica mediada por la proteasoma o la degradación proteica.

[0157] Por lo tanto, en otro aspecto, la invención provee un método para inhibir una o más actividades de la peptidasa de una proteasoma en una célula, que comprende poner en contacto una célula donde se desee una inhibición de la proteasoma, con un compuesto descrito en la presente, o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster borónico, o anhídrido de ácido borónico del mismo.

[0158] La invención también provee un método para inhibir la proliferación celular, que comprende poner en contacto una célula donde se desee tal inhibición, con un compuesto descrito en la presente. La frase "inhibir la proliferación celular" se utiliza para denotar la capacidad de un compuesto de la invención para inhibir el número de células o el crecimiento celular en células contactadas con el inhibidor, en comparación con células no contactadas con el inhibidor. Puede realizarse un cálculo de la proliferación celular a través del conteo de células, utilizando un contador celular o mediante un ensayo de viabilidad celular, por ej., un ensayo MTT o WST. Cuando las células están en un estado de crecimiento sólido (por ej., un tumor u órgano sólido), el cálculo de la proliferación celular puede llevarse a cabo a través de la medición del crecimiento, por ej., con calibradores, y la comparación del tamaño del crecimiento de las células contactadas con las células no contactadas.

[0159] Con preferencia, el crecimiento de las células contactadas con el inhibidor se retrasa en al menos aproximadamente un 50% en comparación con el crecimiento de las células no contactadas. En varias realizaciones, la proliferación celular de las células contactadas se inhibe en al menos aproximadamente un 75%, al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95% en comparación con las células no contactadas. En algunas realizaciones, la frase "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción en el número de las células contactadas, en comparación con las células no contactadas. Así, un inhibidor de la proteasoma que inhibe la proliferación celular en una célula contactada, puede inducir un retraso en la célula contactada, la detención del crecimiento, la muerte celular programada (es decir, apoptosis), o la muerte celular necrótica.

[0160] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

[0161] En algunas realizaciones, la composición también comprende el ácido libre alfa-hidroxi carboxílico o una sal del mismo o el ácido beta-hidroxi carboxílico o una sal del mismo. En tales realizaciones, el ácido alfa-hidroxi carboxílico o una sal del mismo o el ácido beta-hidroxi carboxílico o una sal del mismo y el compuesto de fórmula (I) están presentes en una proporción molar que oscila entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 200:1. En varias realizaciones, el ácido alfa-hidroxi carboxílico o una sal del mismo o el ácido beta-hidroxi carboxílico o una sal del mismo y el compuesto de fórmula (I) están presentes en una proporción que oscila entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 200:1, entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 80:1, o entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 40:1.

[0162] Si se utiliza en estas composiciones una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto de la invención, la sal se deriva, con preferencia, de un ácido o base inorgánica u orgánica. Para revisiones de sales adecuadas, véase, *por ej.*, Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[0163] Los ejemplos no limitantes de sales con adición de ácido adecuadas incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencen sulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camfor sulfonato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

[0164] Las sales con adición de base adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sodio y potasio; sales de metales térreo-alcalinos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de otros metales multivalentes, tales como sales de zinc; sales con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etilen diamina, etanolamina, y colina; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y más.

[0165] El término "vehículo aceptable para uso farmacéutico" se utiliza en la presente para hacer referencia a un material que es compatible con un sujeto receptor, con preferencia un mamífero, con más preferencia un humano, y adecuado para administrar un agente activo al sitio blanco sin interrumpir la actividad del agente. En caso de existir toxicidad o efectos colaterales asociados con el vehículo, con preferencia son proporcionales a una proporción de riesgo/beneficio razonable para el uso pretendido del agente activo.

[0166] Los términos "portador", "excipiente" o "vehículo" se utilizan en forma intercambiable en la presente, e incluyen todos y cada uno de los solventes, diluyentes y otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agente de superficie active, modificadores del pH, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosificación particular deseada. En *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins 2000 se revelan varios vehículos utilizados para la formulación de composiciones aceptables para uso farmacéutico y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. En Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004) se repasan excipientes aceptables para uso farmacéutico utilizados en productos comerciales para solubilizar compuestos para administración oral o parenteral. Excepto en el grado que algún medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, ya sea que produzca algún efecto biológico no deseado o interactúe en forma perjudicial con otros componentes de la composición aceptable para uso farmacéutico, su uso se contempla dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden utilizarse como vehículos aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, aluminio, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, carbonatos, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, agua, agua libre de pirógenos, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato disódico de hidrógeno, fosfato potásico de hidrógeno, cloruro de sodio, y sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, copolímeros de bloqueo de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa, y manitol, almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulose y acetato de

celulosa, tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco, excipientes tales como manteca de cacao y ceras supositorias, aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soya, glicoles tales como propilen glicol y polietilen glicol, ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, ácido algínico, salina isotónica, solución de Ringer, alcoholes tales como etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, y glicerol, ciclodextrinas tales como hidroxipropil β -ciclodextrina y sulfobutiléter β -ciclodextrina, lubricantes tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y vaselina. También pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador.

[0167] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica, tales como procesos convencionales de granulación, mezclado, disolución, encapsulamiento, liofilización, o emulsificación, entre otros. Las composiciones pueden producirse en varias formas, que incluyen gránulos, precipitados, o partículas, polvos, que incluyen polvos liofilizados, polvos secados por rotación o polvos secados por aspersión, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones.

[0168] De acuerdo con una realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, con preferencia un ser humano. Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma oral, parenteral, por pulverización por inhalación, en forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o vía un reservorio implantado. El término "parenteral" según lo utilizado en la presente incluye técnicas de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasínovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Con preferencia, las composiciones se administran en forma oral, intravenosa, o subcutánea. Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para ser de acción breve, de liberación rápida o de rápida acción. Más aún, los compuestos pueden administrarse en forma local más que sistémica, tal como administración (por ej., por inyección) a un sitio afectado por un tumor.

[0169] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones aceptables para uso farmacéutico, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comunmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, ciclodextrinas, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, castor, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilen glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

[0170] Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica utilizando agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, normalmente se emplean aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluya mono o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido acético en la preparación de los inyectables. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, o por la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso. Las composiciones formuladas para administración parenteral pueden inyectarse por inyección en bolo o por compresión programada, o pueden administrarse por infusión continua.

[0171] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, se mezcla el compuesto activo con al menos un excipiente o

vehículo inerte aceptable para uso farmacéutico tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) materiales para relleno o extensores tales como almidones, lactosa, celulosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, crospovidona, celulosa, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monostearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, polietilen glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, gliceril behenato, y mezclas de los mismos.

15 En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón tales como fosfatos o carbonatos.

[0172] También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como materiales para relleno en cápsulas de gelatina rellenas blandas y rígidas, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilen glicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con materiales para recubrimiento y lacas, tales como materiales para recubrimiento entéricos y otros materiales para recubrimiento bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener en forma opcional agentes opacificantes y también pueden ser parte de una composición de la que liberen únicamente los componentes activos, o, con preferencia, en una cierta parte del tracto intestinal, en forma opcional, en forma retrasada. Los ejemplos de composiciones incrustadas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como

20 materiales para relleno en cápsulas de gelatina rellenas blandas y rígidas, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilen glicoles de alto peso molecular y similares.

[0173] Los compuestos activos también pueden existir en forma microencapsulada con uno o más excipientes como los indicados con anterioridad.

35 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con materiales para recubrimiento y lacas, tales como

materiales para recubrimiento entéricos, materiales para recubrimiento controladores de la liberación y otros materiales para recubrimiento bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales que no sean diluyentes inertes, por ej., lubricantes para la fabricación de compuestos y otros auxiliares para la fabricación de compuestos tales como un estearato de magnesio y microcristalina celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón. Estos pueden contener en forma opcional agentes opacificantes y también pueden ser parte de una composición de la que liberen únicamente los componentes activos, o, con preferencia, en una cierta parte del tracto intestinal, en forma opcional, en forma retrasada. Los ejemplos de composiciones incrustadas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

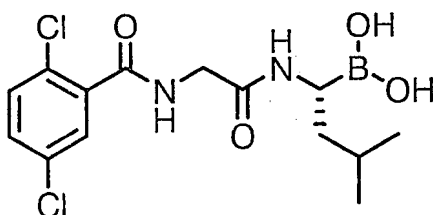
[0174] En algunas realizaciones, los excipientes o vehículos pueden incluir, pero sin limitación, estearil fumarato de sodio, carboximetilcelulosa, estearato de magnesio, crospovidona, etilcelulosa, talco, y celulosa microcristalina silicificada.

[0175] Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo aceptable para uso farmacéutico y cualquier conservante o buffer según sea requerido. También se contemplan dentro del alcance de esta invención, formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proveer la administración controlada de un compuesto al organismo. Tales formas de dosificación pueden prepararse por la disolución y dispersión del compuesto en un medio adecuado. También pueden utilizarse realzadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada ya sea por la facilitación de una membrana controladora de la velocidad o por la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

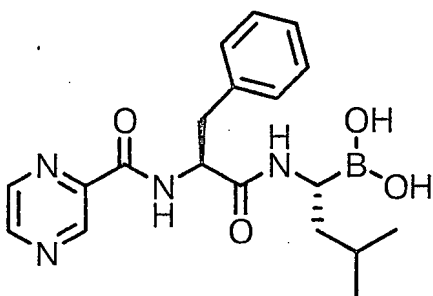
[0176] En algunas realizaciones, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) y excipientes adicionales descritos en la presente. En algunas otras realizaciones, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el

compuesto de fórmula (II), y excipientes adicionales descritos en la presente. En aún algunas otras realizaciones, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (III) o (IV), y excipientes adicionales descritos en la presente.

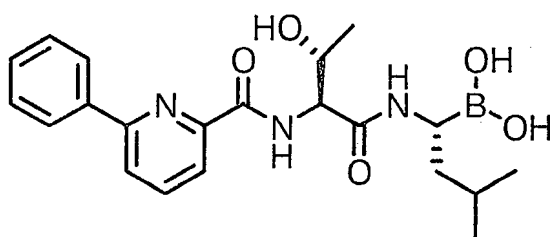
5 [0177] En realizaciones adicionales, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el éster citrato del compuesto (VIII-1), y excipientes adicionales descritos en la presente. En otras realizaciones adicionales, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el éster citrato del compuesto (VIII-15), y excipientes adicionales
10 descritos en la presente. En realizaciones adicionales, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el éster citrato del compuesto (VIII-18) y excipientes adicionales descritos en la presente.



(VIII-1)



(VIII-15)



(VIII-18)

20 [0178] En otras realizaciones, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (I-1), o una forma cristalina del mismo. Incluso en otras realizaciones más, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (I-15), o una forma
25 cristalina del mismo. Incluso en algunas otras realizaciones más, la presente

invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (I-18), o una forma cristalina del mismo.

[0179] La siguiente descripción de las composiciones farmacéuticas y los métodos para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas son aplicables a los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) y varias realizaciones de estas fórmulas como se describen en la presente. La siguiente descripción de las composiciones farmacéuticas y los métodos para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas también son aplicables a los compuestos (I-1), (I-15), o (I-18).

[0180] En una realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente cristalino. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) en la composición farmacéutica es al menos aproximadamente 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% de una forma cristalina. Incluso en otra realización, el compuesto de fórmula (I) en la composición farmacéutica es una forma cristalina.

[0181] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la invención proveen formas de dosificación oral estables del compuesto activo, utilizando excipientes que tienen bajo contenido de agua o baja humedad, y se producen utilizando procesos de formulación secos o no acuosos.

[0182] En una realización, la composición farmacéutica es una forma de dosificación farmacéutica oral, seleccionada del grupo integrado por cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En otra realización, la forma de dosificación farmacéutica oral es una cápsula, donde la cápsula es una cápsula a base de polímeros seleccionados del grupo integrado por gelatina, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), gelatina de pescado, y pululan. Incluso en otra realización, la cápsula a base de polímeros se selecciona del grupo integrado por gelatina, e hidroxipropilmetil celulosa. Incluso en otra realización más, la cápsula a base de polímeros es una cápsula de gelatina dura.

[0183] En una realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un relleno, y opcionalmente un lubricante. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo; aproximadamente 97% hasta aproximadamente 99,8% de un relleno; y opcionalmente hasta aproximadamente 1,5% de un lubricante. Incluso en otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 2% del compuesto de fórmula

(I), o una forma cristalina del mismo; y aproximadamente 98% hasta aproximadamente 99,75% de un relleno.

[0184] En otra realización, la composición farmacéutica comprende además un fluidificante opcional, y un buffer opcional. Incluso en otra realización, la

5 composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, aproximadamente 86,5% hasta aproximadamente 99,8% de un relleno, opcionalmente hasta aproximadamente 1,5% de un lubricante, opcionalmente hasta aproximadamente 5% de un fluidificante, y opcionalmente hasta

10 aproximadamente 5% de un buffer, en peso como un porcentaje del peso total.

[0185] En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 12% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, aproximadamente 76,5% hasta aproximadamente 99,8% de un relleno, opcionalmente hasta aproximadamente

15 1,5% de un lubricante, opcionalmente hasta aproximadamente 5% de un fluidificante, y opcionalmente hasta aproximadamente 5% de un buffer, en peso como un porcentaje del peso total.

[0186] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, está presente en la composición farmacéutica en una

20 cantidad de aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3%, en peso como un porcentaje del peso total. En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, está presente en la composición farmacéutica, en una cantidad de aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 2%, en peso como un porcentaje del peso total.

[0187] Los rellenos adecuados incluye, pero sin limitación celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina de alta densidad, celulosa microcristalina de humedad baja, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, y mezclas de los mismos. En algunas otras realizaciones, el relleno se selecciona del grupo integrado por

25 celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina de humedad baja, y mezclas de los mismos. Incluso en algunas otras realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina de humedad baja. En algunas otras realizaciones, el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio,

30 almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

35

[0188] En otras realizaciones, el relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 97% hasta aproximadamente 99,8%, en peso como un porcentaje del peso total. En algunas otras realizaciones, el relleno está presente en una cantidad desde aproximadamente 98% hasta aproximadamente 99,75%,
5 en peso como un porcentaje del peso total. Incluso en algunas otras realizaciones, cuando un lubricante está presente, la cantidad de relleno es reducida por el porcentaje de cantidad correspondiente de lubricante presente. En algunas otras realizaciones, el relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 86,5% hasta aproximadamente 99,8%, en peso como un
10 porcentaje del peso total.

[0189] En algunas realizaciones, el relleno comprende un primer relleno y un segundo relleno. El primer relleno está presente en una cantidad de 0% hasta aproximadamente 99,8%, en peso como un porcentaje del peso total, y el segundo relleno está presente en una cantidad de 0% hasta aproximadamente 99,8% en
15 peso como un porcentaje del peso total, en la medida que la cantidad total de relleno no sea superior que aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, el primer relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60%, en peso como un porcentaje del peso total, y el segundo relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 40% hasta
20 aproximadamente 60% en peso como un porcentaje del peso total, en la medida que la cantidad total de relleno no sea superior que aproximadamente 99,8%, en peso como un porcentaje del peso total.

[0190] En algunas realizaciones, el primer relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. En algunas
25 realizaciones, el segundo relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

[0191] Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, gliceril behenato, aceite vegetal hidrogenado, talco, estearato de zinc, estearato de calcio, estearato de sacarosa, estearil fumarato de sodio, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio. En otras realizaciones, el lubricante está presente en una cantidad de hasta
30 aproximadamente 1,5%, en peso como un porcentaje del peso total. Incluso en algunas otras realizaciones, el lubricante está presente en una cantidad de
35 aproximadamente 1%, en peso como un porcentaje del peso total.

[0192] Los fluidificantes adecuados incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio, talco y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el fluidificante es talco. En otras realizaciones, el fluidificante está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 5%, en peso como un porcentaje del peso total. En algunas otras realizaciones, el fluidificante está presente en una cantidad de aproximadamente 1%, en peso como un porcentaje del peso total. Incluso en algunas otras realizaciones, el fluidificante está presente en una cantidad de aproximadamente 2% en peso, como un porcentaje del peso total.

[0193] Los buffers adecuados incluyen citrato de sodio, ácido cítrico, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el buffer es citrato de sodio. En algunas otras realizaciones, el buffer está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 5%, en peso como un porcentaje del peso total. Incluso en algunas otras realizaciones, el buffer está presente en una cantidad de aproximadamente 2%, en peso como un porcentaje del peso total.

[0194] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un relleno, y opcionalmente un lubricante; donde:

el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;

A es 0;

R^a es isobutilo;

R^{a1} es hidrógeno, alifático C₁₋₆, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P es R^c-C(O)-;

R^c es -R^D;

m es 0 o 1;

el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos; y

el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio.

[0195] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un relleno, y opcionalmente un lubricante; donde:

el compuesto de fórmula (I) es (I-1), (I-15) o (I-18); el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos; y el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio.

[0196] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 2% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo; y aproximadamente 98% hasta aproximadamente 99,75% de un relleno; donde:

5 el compuesto de fórmula (I) es (I-1), (I-15) o (I-18); y

el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

[0197] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el
10 compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un relleno, opcionalmente un lubricante; opcionalmente un fluidificante; y opcionalmente un buffer; donde:

el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;

15 A es 0;

R^A es isobutilo;

R^{A1} es hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P es $R^C-C(O)-$;

R^C es $-R^D$;

20 m es 0 o 1;

el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos;

el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio;

25 el fluidificante, cuando está presente, es talco; y

el buffer, cuando está presente es citrato de sodio.

[0198] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el
30 compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un relleno, opcionalmente un lubricante; opcionalmente un fluidificante; y opcionalmente un buffer, donde:

el compuesto de fórmula (I) es (I-1), (I-15) o (I-18);

el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos;

35 el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio;

el fluidificante, cuando está presente, es talco; y

el buffer, cuando está presente es citrato de sodio.

[0199] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, aproximadamente 86,5% hasta aproximadamente 99,8% de un relleno, opcionalmente hasta aproximadamente 1,5% de un lubricante, opcionalmente hasta aproximadamente 5% de un fluidificante, y opcionalmente hasta aproximadamente 5% de un buffer, en peso como un porcentaje del peso total, donde:

el compuesto de fórmula (I) es (I-1), (I-15) o (I-18);

el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos;

el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio;

el fluidificante, cuando está presente, es talco; y

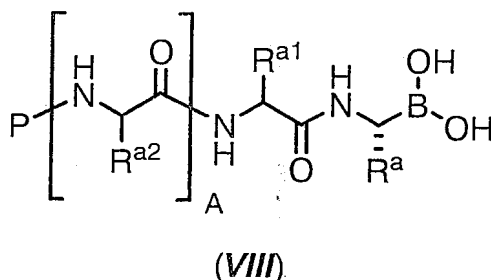
el buffer, cuando está presente es citrato de sodio.

[0200] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, y celulosa microcristalina de humedad baja. En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, y celulosa microcristalina silicificada. Incluso en algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, celulosa microcristalina de humedad baja, y estearato de magnesio. Incluso en algunas otras realizaciones más, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio.

[0201] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, celulosa microcristalina de humedad baja, y talco. En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, y almidón pregelatinizado. Incluso en algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, almidón pregelatinizado, talco, y estearato de magnesio. Incluso en algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, celulosa microcristalina de humedad baja, talco, y estearato de magnesio. En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, celulosa microcristalina de humedad baja, talco, estearato de magnesio, y citrato de sodio. En algunas otras realizaciones más, la composición farmacéutica comprende el

compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, celulosa microcristalina de humedad baja, talco, estearato de magnesio, y almidón pregelatinizado. Incluso en algunas otras realizaciones más, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I-1) Forma 2, celulosa microcristalina de humedad baja, talco, estearato de magnesio, y glicolato de almidón de sodio.

[0202] Cuando el compuesto de fórmula (I) se somete a condiciones hidrolíticas, la porción éster de la molécula se hidroliza para dar el compuesto de fórmula (VIII) en una relación molecular 1:1.



10

[0203] Al utilizar un método analítico que involucra las condiciones hidrolíticas para la preparación de la muestra, la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) presente en una muestra de ensayo se mide (ver por ej. Método de ensayo analítico 1, a continuación), en comparación con un estándar de referencia de pureza conocida.

Al utilizar un método analítico que no somete la muestra a condiciones hidrolíticas, la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) presente en la muestra del compuesto de fórmula (I) se mide en comparación con un estándar de referencia de pureza conocida (ver por ej. Método de ensayo analítico 2 a continuación). Por lo tanto, la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) medida en el método de ensayo analítico 1 menos la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) medida en el Método de ensayo analítico 2, da la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) en la muestra que deriva de la hidrólisis del compuesto de fórmula (I). Sobre la base de una relación molecular 1:1 para la conversión del compuesto de fórmula (I) al compuesto de fórmula (VIII), una conversión de peso molecular da la cantidad de compuesto de fórmula (I) presente en la muestra de ensayo.

25

[0204] Se reconocerá que estos métodos analíticos como se describieron directamente antes, en la sección Experimental a continuación son aplicables en forma similar a cualquiera de los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) y varias realizaciones estas fórmulas como se describen en la presente.

Estos métodos analíticos descriptos anteriormente y en la sección Experimental a continuación son aplicables de manera similar a los compuestos (I-1), (I-15), o (I-18).

30

[0205] En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) presente en una composición farmacéutica se determina midiendo la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) que está presente después de someter la muestra a las condiciones en las cuales el compuesto de fórmula (I) se hidroliza al compuesto de fórmula (VIII).

[0206] En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, presente en una composición farmacéutica se expresa como la cantidad equivalente sobre una base en peso molar del compuesto de fórmula (VIII-1).

[0207] En algunas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende el compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo.

[0208] En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende el compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente a una base en peso molar de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 3,0 mg del compuesto de fórmula (VIII-1). Incluso en algunas

otras realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende el compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente a una base en peso molar de aproximadamente 0,15 mg hasta aproximadamente 2,2 mg del compuesto de fórmula (VIII-1). Incluso en algunas otras realizaciones más, la

composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende el compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente a una base en peso molar de aproximadamente 0,18 mg hasta aproximadamente 0,22 mg del compuesto de fórmula (VIII-1). En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica de

dosificación unitaria comprende el compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente a una base en peso molar de aproximadamente 0,46 mg hasta aproximadamente 0,54 mg del compuesto de fórmula (VIII-1). Incluso en algunas otras realizaciones más, la composición farmacéutica de dosificación

unitaria comprende el compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente a una base en peso molar de aproximadamente 1,80 mg hasta aproximadamente 2,20 mg del compuesto de fórmula (VIII-1).

[0209] En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, presente en una composición farmacéutica se expresa como la cantidad equivalente del compuesto de fórmula (VIII-1), sobre la base de los pesos moleculares relativos del compuesto de fórmula (I-1) y el compuesto de fórmula (VIII-1).

[0210] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende aproximadamente 0,143 mg hasta aproximadamente 4,3 mg del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, medida en aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 3,0 mg del compuesto de fórmula (VIII-1), sobre una base peso por peso.

[0211] En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende aproximadamente 0,214 mg hasta aproximadamente 3,15 mg del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, medida en aproximadamente 0,15 mg hasta aproximadamente 2,2 mg del compuesto de fórmula (VIII-1), sobre una base peso por peso.

[0212] Incluso en algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende aproximadamente 0,258 mg hasta aproximadamente 0,315 mg del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, medida en aproximadamente 0,18 mg hasta aproximadamente 0,22 mg del compuesto de fórmula (VIII-1), sobre una base peso por peso.

[0213] Incluso aún en algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende aproximadamente 0,659 mg hasta aproximadamente 0,773 mg del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, medida en aproximadamente 0,46 mg hasta aproximadamente 0,54 mg del compuesto de fórmula (VIII-1), sobre una base peso por peso.

[0214] En algunas realizaciones más, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende aproximadamente 2,58 mg hasta aproximadamente 3,15 mg del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, medida en aproximadamente 1,80 mg hasta aproximadamente 2,20 mg del compuesto de fórmula (VIII-1), sobre una base peso por peso.

[0215] En algunas realizaciones, la invención provee un proceso para la producción de una forma de dosificación farmacéutica oral del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, donde la forma de dosificación farmacéutica oral es una cápsula, que comprende los pasos de:

(a-1) mezclar el relleno tamizado y el compuesto tamizado de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, en una bolsa;

(a-2) pasar la mezcla resultante del paso (a-1) a través de un tamiz, a continuación mezclar;

(a-3) tamizar el relleno adicional a través del mismo tamiz, pasarlo a través de la misma bolsa, y mezclar en el mismo aparato mezclador;

5 (a-4) repetir el paso (a-3) hasta dos veces;

(a-5) tomar la mezcla resultante del paso (a-4), y encapsularla utilizando un sistema de llenado de cápsula; y

(a-6) clasificar por peso las cápsulas resultantes del paso (a-5).

[0216] En algunas realizaciones, el paso (a-3) se puede repetir tres o más veces.

10 [0217] Cuando un lubricante está presente en la composición farmacéutica, la invención provee un proceso para la producción de una forma de dosificación farmacéutica oral del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, donde la forma de dosificación farmacéutica oral es una cápsula, que comprende los pasos de:

15 (b-1) mezclar el relleno tamizado, y el compuesto tamizado de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, en una bolsa;

(b-2) pasar la mezcla resultante del paso (b-1) a través de un tamiz, a continuación mezclar;

20 (b-3) tamizar el relleno adicional a través del mismo tamiz, pasarlo a través de la misma bolsa, y mezclar en el mismo aparato mezclador;

(b-4) repetir el paso (b-3) hasta dos veces;

(b-5) mezclar la mezcla del paso (b-4), y el lubricante tamizado;

(b-6) tomar la mezcla resultante del paso (b-5), y encapsularla utilizando un sistema de llenado de cápsula; y

25 (b-7) clasificar por peso las cápsulas resultantes del paso (b-6).

[0218] En algunas realizaciones, paso (b-3) se puede repetir tres o más veces. Cuando componentes adicionales están presentes en la composición farmacéutica, tales como buffer, segundo relleno, o fluidificante, se pueden agregar en cualquiera de los pasos (b-1) o (b-3). La cantidad total de cada
30 componente de la composición farmacéutica se puede agregar en un paso o se puede partir en varias cantidades, las cuales pueden o no ser del mismo peso, y agregarse en apariciones individuales de los pasos (b-1) o (b-3).

[0219] En algunas realizaciones, la invención provee un proceso para la producción de una forma de dosificación farmacéutica oral del compuesto de
35 fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, donde la forma de dosificación farmacéutica oral es una cápsula, que comprende los pasos de:

- (c-1) pasar relleno a través de un tamiz a continuación colocarlo en un aparato de mezclado de alto cizallamiento;
- (c-2) pasar el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, a través de un tamiz, a continuación colocarlo en el mismo aparato de mezclado de alto cizallamiento;
- 5 (c-3) pasar relleno a través de un tamiz, a continuación colocarlo en el mismo aparato de mezclado de alto cizallamiento;
- (c-4) mezclar utilizando el mismo aparato de mezclado de alto cizallamiento durante menos de 10 minutos;
- 10 (c-5) tomar la mezcla resultante del paso (c-4), y encapsularla utilizando un sistema de llenado de cápsula; y
- (c-6) clasificar por peso las cápsulas resultantes del paso (c-5).

[0220] En algunas realizaciones, cuando se utiliza el aparato de mezclado de alto cizallamiento, los componentes adicionales que están presentes en la composición farmacéutica se pueden agregar repitiendo cualquiera de los pasos (c-1) o (c-3).

[0221] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) utilizado en los procesos para la preparación de las formas de dosificación oral sólidas descritas anteriormente se selecciona del grupo integrado por (I-1), (I-15), y (I-18). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) utilizado en los procesos para la preparación de las formas de dosificación oral sólidas descritas anteriormente es (I-1).

[0222] Los pasos del proceso delineados anteriormente pueden tener lugar utilizando aparatos y equipos convencionales. Para una revisión, ver por ej. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^o Ed.*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[0223] Los pasos de mezclado delineados anteriormente pueden tomar lugar en cualquier aparato de mezclado convencional. En algunas realizaciones, el tiempo de mezclado para cada paso de mezclado individual es entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 45 minutos. En algunas otras realizaciones, el tiempo de mezclado para cada paso de mezclado individual es entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 20 minutos. Incluso en algunas otras realizaciones, el tiempo de mezclado para cada paso de mezclado individual es entre aproximadamente 2 minutos y aproximadamente 15 minutos.

[0224] Los pasos de mezclado delineados anteriormente pueden tomar lugar en cualquier bolsa de polietileno convencional. En algunas realizaciones, el paso de mezclado toma entre aproximadamente 30 segundos y 5 minutos. En algunas

realizaciones, el paso de mezclado delineado anteriormente puede tomar lugar en un recipiente de acero inoxidable.

[0225] El paso de mezclado que utiliza el aparato de mezclado de alto cizallamiento puede tomar lugar en cualquier aparato de mezclado de alto cizallamiento convencional. Un ejemplo de este tipo de aparato de mezclado de alto cizallamiento se adquiere como granuladora de alto cizallamiento para laboratorio (Key International, Inc., Englishtown, NJ). En algunas realizaciones, el mezclado se realiza durante menos que aproximadamente 10 minutos. En algunas otras realizaciones, el mezclado se realiza durante menos aproximadamente 5 minutos.

[0226] El paso de llenado de la cápsula delineado anteriormente puede tomar lugar en cualquier aparato o sistema de llenado de cápsula convencional. En algunas realizaciones, el sistema de llenado de cápsula es semi-automático, y puede manejar pequeños tamaños de lote. Un ejemplo de este tipo de sistema de llenado de cápsula se adquiere como In-Cap (Isopak Limited, Lincolnshire, Stamford, Reino Unido). En algunas realizaciones, el sistema de llenado de cápsula es manual. Un ejemplo de este tipo de aparato de llenado de cápsula se adquiere como ProFill 100 (Torpac, Inc., Fairfield, NJ, EE.UU.).

[0227] En algunas realizaciones, las cápsulas son cápsulas de gelatina dura, que se adquieren como Coni-Snap® (Capsugel, Peapack, NJ). Un experto en la técnica podrá seleccionar el tamaño y el color de la cápsula apropiado. En algunas realizaciones, las cápsulas tiene un peso de relleno de 85 mg, 120 mg, o 150 mg.

[0228] El paso de clasificación por peso delineado anteriormente puede tomar lugar utilizando cualquier aparato o máquina para clasificar por peso convencional. Un ejemplo de un aparato o máquina para clasificar por peso se adquiere como Clasificador de Peso de Cápsula y Comprimido SADE SP Bench Top (AC Compacting LLC, North Brunswick, NJ, EE.UU.).

[0229] En algunas realizaciones, las cápsulas se envasan en botellas, estuches de lámina metalizada o blisters. En algunas otras realizaciones, las cápsulas se envasan botellas de polietileno de alta densidad cerradas por inducción por calor (HDPE). En otra realización, las cápsulas se envasan en estuches de lámina metalizada cerradas herméticamente. Incluso en otra realización, las cápsulas se envasan en envases blisters en envases blisters de lámina metalizada. En algunas otras realizaciones, la cápsulas se envasan con un desecante.

[0230] La estabilidad física y química de la forma de dosificación farmacéutica oral se puede ensayar en una forma convencional, por ejemplo, la medición del tiempo

de disolución y desintegración, del ensayo para los productos de degradación del compuesto de fórmula (I), después del almacenamiento a diferentes temperaturas para diferentes períodos de tiempo.

5 [0231] En algunas otras realizaciones, la invención provee composiciones farmacéuticas para uso parenteral.

[0232] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se formula en forma de un polvo liofilizado, de una manera análoga a la descrita en Plamondon *et al.*, WO 02/059131, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. En realizaciones de este tipo, una mezcla acuosa que comprende un ácido alfa-
10 hidroxí carboxílico o un ácido beta-hidroxí carboxílico se liofiliza para formar el compuesto de fórmula (I).

[0233] En algunas realizaciones, el polvo liofilizado además comprende ácido alfa-hidroxí carboxílico libre, o ácido beta hidroxí carboxílico. Con preferencia, el compuesto de ácido alfa-hidroxí carboxílico libre o del ácido beta hidroxí carboxílico y el compuesto de fórmula (I) están presentes en la mezcla en una
15 relación molar que oscila desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 100:1, con mayor preferencia desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 100:1. En varias realizaciones donde el compuesto de ácido alfa-hidroxí-carboxílico o de ácido beta hidroxí carboxílico es ácido cítrico, el polvo
20 liofilizado comprende ácido cítrico libre y el correspondiente éster boronato en una relación molar que oscila desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 100:1, desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 100:1, o desde aproximadamente 40:1 hasta aproximadamente 100:1.

[0234] En algunas realizaciones, el polvo liofilizado comprende ácido cítrico y un
25 compuesto de fórmula (I), sustancialmente libre de otros componentes. Sin embargo, la composición además puede comprender uno o más de otros excipientes, portadores, diluyentes, rellenos, sales, buffers, agentes de carga, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales aceptables para uso farmacéutico bien conocidos en la técnica. La preparación de las formulaciones aceptables
30 para uso farmacéutico que contiene estos materiales se describe en, *por ej.*, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^o Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, o la última edición, y Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004).

[0235] Al cabo de la disolución en el medio acuoso, se establece el equilibrio entre
35 el compuesto de éster boronato de fórmula (I) y el correspondiente compuesto de ácido borónico libre. En algunas realizaciones, el equilibrio se alcanza

rápidamente, por ej., dentro de 1-15 minutos, después del agregado del medio acuoso. Las concentraciones relativas de éster boronato, ácido borónico, y cualquier especie de intermediario presente en equilibrio depende de parámetros tales como, por ej., el pH de la solución, la temperatura, la naturaleza del ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico, y la relación del ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico y el compuesto éster boronato de fórmula (I) presente en el polvo liofilizado.

[0236] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), un agente de carga, y un buffer. En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), un agente de carga, y un buffer en un polvo liofilizado.

[0237] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está pre-formado. En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se forma in situ, a partir del correspondiente ácido borónico de fórmula (VIII). Incluso en algunas otras realizaciones, el compuesto (I-1) está pre-formado. Incluso en algunas otras realizaciones, el compuesto (I-15) se forma in situ a partir del compuesto (VIII-15).

[0238] Los agentes de cargas adecuados incluyen glicina. En algunas realizaciones, la cantidad del agente de carga presente es aproximadamente 1% peso/volumen (p/v) hasta aproximadamente 5% p/v. En algunas otras realizaciones, la cantidad del agente de carga presente es aproximadamente 3% p/v.

[0239] Los buffers adecuados incluyen citrato de sodio, ácido cítrico, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el buffer es citrato de sodio, y ácido cítrico.

[0240] En algunas realizaciones, el buffer está presente en una concentración de aproximadamente 45 mM hasta aproximadamente 65 mM. En algunas otras realizaciones, el buffer está presente en una concentración de aproximadamente 50 mM hasta aproximadamente 60 mM.

[0241] En algunas realizaciones, la relación del buffer al compuesto de fórmula (I) es desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 10:1. En algunas otras realizaciones, la relación del buffer al compuesto de fórmula (I) es desde aproximadamente 30:1 hasta aproximadamente 10:1. Incluso en algunas otras realizaciones, la relación del buffer al compuesto de fórmula (I) es aproximadamente 20:1.

[0242] En algunas realizaciones, el pH de la composición farmacéutica es entre aproximadamente pH 4,7 y pH 6,1. El pH de la composición farmacéutica se puede ajustar utilizando cualquier orgánico o inorgánico adecuado.

[0243] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), un agente de carga, y un buffer; donde:

el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;

5 A es 0;

R^a es isobutilo;

R^{a1} es hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P es $R^c-C(O)-$;

R^c es $-R^D$;

10 m es 0 o 1;

el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

[0244] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), un agente de carga, y un buffer; donde:

15 el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-18);

el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

[0245] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), un agente de carga, y un buffer en un polvo liofilizado; donde:

el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;

A es 0;

25 R^a es isobutilo;

R^{a1} es hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P es $R^c-C(O)-$;

R^c es $-R^D$;

m es 0 o 1;

30 el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

[0246] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), un agente de carga, y un buffer en un polvo liofilizado; donde:

35 el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-18);

el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

[0247] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto (I-1) en un polvo liofilizado. En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto (I-1), glicina, citrato de sodio y ácido cítrico en un polvo liofilizado. Incluso en algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto (I-15) en un polvo liofilizado. Incluso en algunas otras realizaciones más, la composición farmacéutica comprende el compuesto (I-15), glicina, citrato de sodio y ácido cítrico en un polvo liofilizado.

[0248] En algunas realizaciones, la invención provee una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende el compuesto de fórmula (I-1), un agente de carga, y un buffer en un polvo liofilizado. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende el compuesto de fórmula (I-1), glicina, citrato de sodio, y ácido cítrico en un polvo liofilizado.

[0249] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-1) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg del compuesto de fórmula (VIII-1). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-1) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg del compuesto de fórmula (VIII-1). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-1) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 4,5mg, o aproximadamente 5,0 mg del compuesto de fórmula (VIII-1). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-1) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 3,5 mg del compuesto de fórmula (VIII-1).

[0250] En algunas realizaciones, la cantidad de glicina presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria es aproximadamente 0,01g hasta aproximadamente 0,50 g. En algunas realizaciones, la cantidad de glicina presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria es

aproximadamente 0,03 g hasta aproximadamente 0,250 g. En algunas realizaciones, la cantidad de glicina presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria es aproximadamente 0,06 g hasta aproximadamente 0,125 g.

[0251] En algunas realizaciones, el citrato de sodio y ácido cítrico está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,005 g hasta aproximadamente 0,250 g de ion de citrato. En algunas realizaciones, el citrato de sodio y ácido cítrico está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,025 g hasta aproximadamente 0,125 g.

[0252] En algunas realizaciones, la invención provee una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende el compuesto de fórmula (I-15), un agente de carga, y un buffer en un polvo liofilizado. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación unitaria comprende el compuesto de fórmula (I-15), glicina, citrato de sodio, y ácido cítrico en un polvo liofilizado.

[0253] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-15) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg del compuesto de fórmula (VIII-15). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-15) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg del compuesto de fórmula (VIII-15). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-15) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 4,5mg, o aproximadamente 5,0 mg del compuesto de fórmula (VIII-15). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-15) está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 3,5 mg del compuesto de fórmula (VIII-15).

[0254] En algunas realizaciones, la cantidad de glicina presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria es aproximadamente 0,01g hasta aproximadamente 0,50 g. En algunas realizaciones, la cantidad de glicina presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria es aproximadamente 0,03 g hasta aproximadamente 0,250 g. En algunas

realizaciones, la cantidad de glicina presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria es aproximadamente 0,06 g hasta aproximadamente 0,125 g.

5 [0255] En algunas realizaciones, el citrato de sodio y ácido cítrico está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,005 g hasta aproximadamente 0,250 g de ion de citrato.

En algunas realizaciones, el citrato de sodio y ácido cítrico está presente en la composición farmacéutica de dosificación unitaria en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,025 g hasta aproximadamente 0,125 g.

10 [0256] En otro aspecto, la invención provee un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) en forma de un polvo liofilizado; el método que comprende los pasos:

(d-1) combinar:

- i. una mezcla de solvente acuosa;
- 15 ii. el compuesto de fórmula (I);
- iii. un agente de carga; y
- iv. un buffer; para formar una mezcla; y

(d-2) liofilizar la mezcla.

20 [0257] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se forma in situ a partir del correspondiente compuesto de fórmula (VIII). De este modo, la invención además provee un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) en forma de un polvo liofilizado; el método que comprende los pasos:

(e-1) combinar:

- i. una mezcla de solvente acuosa;
- 25 ii. el compuesto de fórmula (VIII);
- iii. un agente de carga; y
- iv. un ácido alfa-hidroxi carboxílico, o una sal del mismo; o un ácido beta-hidroxi carboxílico, o una sal del mismo; o una combinación de los mismos; para formar una mezcla; y

(e-2) liofilizar la mezcla.

30 [0258] En algunas realizaciones, la mezcla solvente acuosa comprende uno o más co-solventes además de agua. En algunas realizaciones, el co-solvente es miscible con agua. En algunas otras realizaciones, el co-solvente es un alcohol que incluye, pero sin limitación, etanol, alcohol ter-butílico y mezclas de los mismos. En algunas otras realizaciones, el co-solvente es alcohol ter-butílico.

35 [0259] En algunas realizaciones, la mezcla solvente acuosa comprende aproximadamente 1% v/v hasta aproximadamente 40% v/v alcohol. En algunas

otras realizaciones, la mezcla solvente acuosa comprende aproximadamente 3% v/v hasta aproximadamente 10% v/v alcohol. En algunas otras realizaciones, la mezcla solvente acuosa comprende aproximadamente 3% v/v hasta aproximadamente 6% v/v alcohol. Incluso en algunas otras realizaciones, el solvente mixture comprende aproximadamente 3% v/v hasta aproximadamente 6% alcohol ter-butílico. Incluso en otras realizaciones más, la mezcla de solvente comprende aproximadamente 5% v/v de alcohol ter-butílico.

[0260] En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación del compuesto (I-1) en forma de un polvo liofilizado, el método que comprende los pasos:

(f-1) combinar:

- i. agua;
- ii. el compuesto (I-1);
- iii. glicina;
- iv. citrato de sodio; y
- v. ácido cítrico; para formar una mezcla; y

(f-2) liofilizar la mezcla.

[0261] En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación del compuesto (I-15) en forma de un polvo liofilizado, el método que comprende los pasos:

(g-1) combinar:

- i. una mezcla de solvente acuosa que comprende agua y alcohol ter-butílico;
- ii. el compuesto (VIII-15);
- iii. glicina;
- iv. citrato de sodio; y
- v. ácido cítrico; para formar una mezcla y
- vi. liofilizar la mezcla.

[0262] En algunas otras realizaciones, para el método que se describió directamente con anterioridad, la cantidad de alcohol ter-butílico presente en la mezcla de solvente acuosa es aproximadamente 3% v/v hasta aproximadamente 6% v/v.

[0263] La liofilización o crio-dsecación se puede realizar utilizando cualquier liofilizador o crio-dsecador convencional. En algunas realizaciones, la liofilización comprende los pasos: (i) cargar la mezcla líquida como se preparó anteriormente, y congelar; (ii) hibridar; (iii) segundo ciclo de congelamiento; (iv) secar al vacío; y

B. R.

(v) secado secundario. Las temperaturas y los tiempos para cada paso dependerán del liofilizador o crio-desecador que se emplea.

[0264] En algunas realizaciones, el polvo liofilizado resultante tiene un contenido de humedad residual inferior a aproximadamente 2%. En algunas otras realizaciones, el polvo liofilizado resultante tiene un contenido de humedad residual inferior a aproximadamente 1%.

[0265] En otro aspecto, la invención provee un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto de fórmula (I) con un solvente acuoso adecuado para administración farmacéutica. Los solventes de reconstitución adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, solución salina de buffer de fosfato (PBS), y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente de reconstitución es agua, agua para inyección, solución salina, y mezclas de los mismos. En algunas otras realizaciones, el solvente de reconstitución es agua para inyección. Seguido de la reconstitución, la forma de dosificación farmacéutica líquida puede contener concentraciones del compuesto de fórmula (I) como se describen en la presente.

[0266] En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-1) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-1) como se describe en la presente con un solvente acuoso adecuado para administración farmacéutica. En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-1) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-1) como se describe en la presente con agua para inyección, o solución salina normal. En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-1) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-1) como se describe en la presente con agua para inyección.

[0267] En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-15) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-15) como se describe en la presente con un solvente

acuoso adecuado para administración farmacéutica. En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-15) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-15) como se describe en la presente con agua para inyección, o solución salina normal. En algunas realizaciones, se provee un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-15) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-15) como se describe en la presente con agua para inyección.

[0268] Al cabo de la reconstitución en un solvente de reconstitución, se establece un equilibrio entre el compuesto de fórmula (I) y el correspondiente ácido borónico de fórmula (VIII). Típicamente, el equilibrio se alcanza rápidamente dentro de aproximadamente 10 a 15 minutos después del agregado del solvente de reconstitución. Las concentraciones relativas del éster boronato y el ácido borónico presentan un equilibrio que depende del pH de la solución, la temperatura, y la relación del compuesto de ácido alfa-hidroxi o beta hidroxi y el compuesto de ácido borónico.

[0269] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica líquida que comprende el compuesto de fórmula (I), y excipientes adicionales que se describen en la presente.

[0270] En estas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende el compuesto de fórmula (I), un buffer, y opcionalmente un modificador de tonicidad.

[0271] En algunas realizaciones, la relación del buffer al compuesto de fórmula (I) es desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 10:1. En algunas otras realizaciones, la relación del buffer al compuesto de fórmula (I) es desde aproximadamente 30:1 hasta aproximadamente 10:1. Incluso en algunas otras realizaciones, la relación del buffer al compuesto de fórmula (I) es aproximadamente 20:1.

[0272] En algunas realizaciones, el buffer está presente en una concentración de aproximadamente 45 mM hasta aproximadamente 65 mM. En algunas otras realizaciones, el buffer está presente en una concentración de aproximadamente 50 mM hasta aproximadamente 60 mM.

[0273] Los buffers adecuados incluyen citrato de sodio, ácido cítrico, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el buffer es citrato de sodio, y ácido cítrico.

[0274] Los modificadores de tonicidad adecuados incluyen, pero sin limitación, aminoácidos tales como arginina, histidina, y glicina; sales tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio, propilenglicol; y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el modificador de tonicidad es propilenglicol. En algunas

5 otras realizaciones, el modificador de tonicidad es cloruro de sodio.

[0275] Al cabo de la disolución en una mezcla de solvente acuoso, se establece un equilibrio entre el compuesto de fórmula (I) y el correspondiente ácido borónico de fórmula (VIII). De este modo, ya sea compuesto de fórmula (I) o un compuesto de

10 líquida. Típicamente, el equilibrio se alcanza rápidamente dentro de aproximadamente 10 a 15 minutos después del agregado de la mezcla solvente acuosa. Las concentraciones relativas del éster boronato y el ácido borónico presentan un equilibrio que depende del pH de la solución, la temperatura, y la relación del compuesto de ácido alfa-hidroxi o beta hidroxi y el compuesto de

15 ácido borónico. En algunas realizaciones, el exceso de ácido alfa-hidroxi o beta hidroxi puede actuar como estabilizante, lo cual empuja el equilibrio hacia el éster boronato. En algunas realizaciones, el modificador de tonicidad además puede actuar como estabilizante.

[0276] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida

20 opcionalmente comprende además un conservante.

[0277] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende el compuesto de fórmula (I), un buffer, y opcionalmente un modificador de tonicidad; donde:

25 el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;

A es 0;

R^a es isobutilo;

R^{a1} es hidrógeno, alifático C₁₋₆, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

P es R^c-C(O)-;

30 R^c es -R^D;

m es 0 o 1;

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico; y

el modificador de tonicidad, cuando está presente, es cloruro de sodio.

[0278] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende el

35 compuesto de fórmula (I), un buffer, y opcionalmente un modificador de tonicidad; donde:

68

el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-18);

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico; y

el modificador de tonicidad, cuando está presente, es cloruro de sodio.

- 5 [0279] En algunas realizaciones, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico, la composición farmacéutica líquida del compuesto de fórmula (I) comprende el compuesto de fórmula (I), agua, ácido cítrico, citrato de sodio, y cloruro de sodio. En algunas otras realizaciones, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico,
- 10 la composición farmacéutica líquida comprende el compuesto de fórmula (I), agua, ácido cítrico, y propilenglicol. Incluso en algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende el compuesto de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) es el compuesto (I-1), agua, ácido cítrico, citrato de sodio y cloruro de sodio.
- 15 [0280] En estas realizaciones, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico, la forma de dosificación farmacéutica líquida del compuesto de fórmula (I) tiene un pH entre aproximadamente pH 3 y aproximadamente pH 7. En ciertas realizaciones de este tipo, el pH es entre aproximadamente pH 4,9 y aproximadamente pH 6,7. En otras ciertas de estas
- 20 realizaciones, el pH es entre aproximadamente pH 5,5 y aproximadamente pH 6,5. [0281] En algunas realizaciones, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o el ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico, la composición farmacéutica líquida del compuesto de fórmula (I) se prepara in situ a partir de una solución portadora madre y el compuesto de fórmula (VIII). En algunas realizaciones, la solución
- 25 portadora madre comprende agua, ácido cítrico, citrato de sodio y propilenglicol. En realizaciones de este tipo, la solución resultante además se puede diluir con la solución portadora madre o con una solución de cloruro de sodio para generar composiciones farmacéuticas líquidas del compuesto de fórmula (I) de concentraciones deseadas.
- 30 [0282] En otro aspecto la invención provee una composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria, que comprende el compuesto de fórmula (I), un buffer, y opcionalmente un modificador de tonicidad. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está presente en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml hasta
- 35 aproximadamente 3 mg/ml del compuesto de fórmula (VIII). En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está presente en la composición

farmacéutica líquida de dosificación unitaria a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml del compuesto de fórmula (VIII). En algunas otras realizaciones, donde el compuesto de fórmula (I) es compuesto (I-1), el compuesto (I-1) en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria está presente a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml hasta aproximadamente 3 mg/ml del compuesto de fórmula (VIII-1). Incluso en algunas otras realizaciones, donde el compuesto de fórmula (I) es el compuesto (I-1), el compuesto (I-1) en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria está presente a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml del compuesto de fórmula (VIII-1). Incluso aún en algunas otras realizaciones, donde el compuesto de fórmula (I) es el compuesto (I-15), el compuesto (I-15) en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria está presente a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml del compuesto de fórmula (VIII-15).

[0283] En algunas realizaciones en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria, el citrato de sodio y el ácido cítrico están presentes en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,005 g hasta aproximadamente 0,250 g de ion de citrato. En algunas realizaciones en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria, el citrato de sodio y el ácido cítrico están presentes en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,025 g hasta aproximadamente 0,125 g de ion de citrato.

[0284] En algunas realizaciones en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria, el cloruro de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,0045 g hasta aproximadamente 0,09 g. En algunas realizaciones en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria, el cloruro de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 g hasta aproximadamente 0,04 g.

[0285] En algunas realizaciones en la composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria, la composición farmacéutica se almacena congelada hasta su uso.

[0286] En otro aspecto la invención provee un método para la preparación del compuesto de fórmula (I), en forma de una composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria; el método comprende los pasos:

(h-1) disolver el buffer en un solvente acuoso;

(h-2) disolver el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, en la mezcla obtenida en el paso (h-1);

(h-3) disolver el modificador de tonicidad en la mezcla obtenida en el paso (h-2);

(h-4) agregar otro solvente acuoso al volumen del lote requerido; y

(h-5) rellenar los frascos con una cantidad de la mezcla obtenida en el paso (h-4).

[0287] En algunas realizaciones, los frascos se tapan después del paso (h-5). En algunas otras realizaciones, se burbujea nitrógeno a través de la mezcla antes del

5 paso (h-5). Incluso en algunas otras realizaciones, después del paso (h-5), el líquido en los frascos se puede revestir con nitrógeno antes de colocar la tapa.

[0288] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se forma in situ a partir del compuesto de fórmula (VIII). En realizaciones de este tipo, en el paso (h-2), el compuesto de fórmula (VIII), o una forma cristalina del mismo, se agrega a la

10 mezcla. En algunas realizaciones, el ácido alfa-hidroxi o el ácido beta-hidroxi se agrega en el paso (h-2). En algunas otras realizaciones, el ácido alfa-hidroxi o el ácido beta-hidroxi está presente en el paso (h-1) como el buffer.

[0289] Las composiciones farmacéuticas de la invención con preferencia se formulan para la administración a un paciente que tiene, o está en riesgo de

15 desarrollar o experimentar una reaparición de, un trastorno mediado por proteasoma. El término "paciente", tal como se utiliza en la presente, significa un animal, con preferencia un mamífero, con mayor preferencia un humano. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son aquellas que se formula para administración oral, intravenosa o subcutánea. Sin embargo,

20 cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contienen una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la invención están bien dentro de los límites de la experiencia de rutina y por lo tanto, están bien dentro del alcance de la presente invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención además puede contener otro agente terapéutico. En algunas

25 realizaciones, este otro tipo de agente terapéutico es uno que normalmente se administra a los pacientes con la enfermedad o afección que se está tratando.

[0290] Por "cantidad eficaz para uso terapéutico" se entiende una cantidad suficiente para originar una disminución adecuada en la actividad de la proteasoma o la severidad de un trastorno mediado por la proteasoma. La

30 cantidad de inhibidor de proteasoma necesaria dependerá de la efectividad del inhibidor para el tipo de célula dada y el período de tiempo requerido para tratar el trastorno. Además debe entenderse que un régimen de tratamiento y dosificación específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el

35 peso corporal, la salud en general, el sexo, y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, las combinaciones de la droga, el

criterio del médico actuante, y la severidad de la enfermedad en particular que se está tratando. La cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de esta invención típicamente no será más de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que contiene ese agente terapéutico como el único agente activo. Con preferencia, la cantidad de agente terapéutico adicional variará desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente activo para uso terapéutico.

[0291] En otro aspecto, la invención provee un método para tratar un paciente que tiene, o está en riesgo de desarrollar o experimentar una reaparición de, un trastorno mediado por proteasoma. Tal como se utiliza en la presente, el término "trastorno mediado por proteasoma" incluye cualquier trastorno, enfermedad o afección originada o caracterizada por un aumento en la expresión o actividad de la proteasoma, o el cual requiere actividad de proteasoma. El término "trastorno mediado por proteasoma" además incluye cualquier trastorno, enfermedad o afección en el cual la inhibición de la actividad de la proteasoma es beneficiosa.

[0292] Por ejemplo, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por proteínas (por ej., NF κ B, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) las cuales están reguladas por la actividad de la proteasoma. Los trastornos relevantes incluyen trastornos inflamatorios (por ej., artritis reumatoide, enfermedad del intestino inflamatorio, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, dermatosis (por ej., dermatitis atópica, soriasis)), trastornos proliferativos vasculares (por ej., aterosclerosis, restenosis), trastornos oculares proliferativos (por ej., retinopatía diabética), trastornos proliferativos benignos (por ej., hemangiomas), enfermedades autoinmunes (por ej., esclerosis múltiple, rechazo de tejido y órgano), como así también inflamación asociada con infección (por ej., respuestas inmunes), trastornos neurodegenerativos (por ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la neurona motriz, dolor neuropático, trastornos de reiteración de triplete, astrocitoma, y neurodegeneración como resultado de la enfermedad hepática alcohólica), lesión isquémica (por ej., apoplejía), y caquexia (por ej., proteólisis muscular acelerada que acompaña varios estados fisiológicos y patológicos, (por ej., lesión del nervio, ayuno, fiebre, acidosis, infección por VIH, aflicción cancerígena, y ciertas endocrinopatías)).

[0293] Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en particular para el tratamiento de cáncer. Tal como se utiliza en la

presente, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por la proliferación celular descontrolada o desregulada, la diferenciación celular disminuida, la capacidad inapropiada de invadir el tejido circundante, y/o la capacidad de establecer nuevos sitios de desarrollo o ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, tumores sólidos y tumores originados en la sangre. El término "cáncer" abarca enfermedades de la piel, órganos, huesos, cartílagos, sangre y vasos sanguíneos. El término "cáncer" además abarca cánceres primarios y metastásicos.

[0294] Ejemplos no limitantes de tumores sólidos que se pueden tratar con los inhibidores de proteasoma o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de pecho, que incluye cáncer de pecho metastásico; cáncer de próstata, que incluye cáncer de próstata independiente del andrógeno y dependiente del andrógeno; cáncer renal, que incluye, por ej., carcinoma de célula renal metastásica; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, que incluye, por ej., cáncer pulmonar de células microcíticas (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y adenocarcinoma del pulmón; cáncer ovárico, que incluye, por ej., cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer del esófago; de cabeza y cuello cáncer, que incluye, por ej., carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello; melanoma; cáncer neuroendócrino, que incluye tumores neuroendócrinos metastásicos; tumores cerebrales, que incluyen, por ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto, y astrocitoma anaplásico adulto; cáncer de hueso; y sarcoma del tejido blando.

[0295] Ejemplos no limitantes de malignidades hematológicas que se pueden tratar con los inhibidores de proteasoma o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia miélogena crónica (CML), que incluye CML acelerada y CML fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma de no Hodgkin (NHL), que incluye linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de célula B; linfoma de célula T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), que incluyen anemia rebelde (RA), anemia rebelde sideroblástica (RARS), (anemia rebelde con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

[0296] En algunas realizaciones, el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención se utilizan para tratar un paciente que tiene o está en riesgo de

73

desarrollar o experimental una reaparición en un cáncer seleccionado del grupo integrado por mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

[0297] En algunas realizaciones, el inhibidor de proteasoma o las composiciones farmacéuticas de la invención se administran junto con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico además puede inhibir la proteasoma, o puede operar mediante un mecanismo diferente. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es uno que normalmente se administra a pacientes con la enfermedad o afección que se está tratando. El inhibidor de proteasoma de la invención se puede administrar el otro agente terapéutico en una forma de dosificación simple o en forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, en el mismo momento o a continuación del inhibidor de proteasoma de la invención.

[0298] En algunas realizaciones, un inhibidor de proteasoma de fórmula (I), o la composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) se administra junto con un agente anticancerígeno. Tal como se utiliza en la presente, el término " agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un sujeto con cáncer a los fines del tratamiento de cáncer.

[0299] Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN incluyen inhibidores de topoisomerasa I (por ej., irinotecan, topotecan, camptotecin y análogos o metabolitos de los mismos, y doxorubicin); inhibidores de topoisomerasa II (por ej., etoposide, teniposide, y daunorubicin); agentes alquilantes (por ej., melfalan, clorambucilo, busulfan, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicin C, y ciclofosfamida); intercaladores de ADN (por ej., cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino); intercaladores de ADN y generadores de radicales libres tales como bleomicin; y miméticos nucleósidos (por ej., 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, y hidroxiurea).

[0300] Los agentes quimioterapéuticos que rompen la replicación celular incluyen: paclitaxel, docetaxel, y análogos relacionados; vincristina, vinblastina, y análogos relacionados; talidomida, lenalidomida, y análogos relacionados (por ej., CC-5013 y CC-4047); inhibidores de proteína tirosina quinasa (por ej., imatinib mesilato y gefitinib); inhibidores de proteasoma (por ej., bortezomib); inhibidores de NF- κ B, que incluyen inhibidores de I κ B quinasa; anticuerpos que se unen a las proteínas sobreexpresadas en cánceres y de este modo regulan por disminución la replicación celular (por ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab); y

73
74

otros inhibidores de proteínas o enzimas conocidos por regular por aumento, sobreexpresar o activar en cánceres, la inhibición de aquéllos que regulan por disminución la replicación celular.

[0301] A fin de que la presente invención se entienda por completo, se establecen los siguientes ejemplos de preparación y ensayo. Estos ejemplos ilustran la forma de preparar o ensayar compuestos específicos, y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Abreviaturas

- 10 DCM cloruro de metileno
- DIPEA N,N'-diisopropiletil amina
- DMF N,N'-dimetilformamida
- EDCI clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
- EtOAc acetato de etilo
- 15 h horas
- HPLC cromatografía líquida de alta resolución
- MIBK metilo isobutil cetona
- PES polietersulfona
- TBTU O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
- 20 TFA ácido trifluoroacético
- THF tetrahidrofurano
- HOBt 1-hidroxibenzotriazol
- LCMS espectro de masa de cromatografía líquida
- min minutos

25 **Métodos generales**

[0302] ¹H RMN: Los espectros se adquieren a temperatura ambiente sobre un espectrómetro RMN JOEL ECX-400 que funciona a 400 MHz durante ¹H RMN. Los FIDs resultantes se transfieren a una PC y se procesan utilizando software de procesamiento NUTS RMN de Acorn RMN Inc. Los cambios químicos se referencian al solvente DMSO, 2,50 ppm. Un blanco de solvente se prepara agregando ~0,75 mL de DMSO-d6 al tubo de RMN. Después que se adquiere un espectro ¹H sobre el blanco de solvente, se agrega la muestra y se disuelve por completo.

[0303] **Espectrometría de masa:** Los estudios de espectrometría de masa se corren sobre un espectrómetro de masa de trampa de iones Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP. La fuente iónica por electroaspersión se utiliza en ambos modos

positivo y negativo con un alto voltaje de 5 kv, velocidad del flujo de gas envainado de 35 arb, temperatura capilar de 275 °C, tensión capilar de 9 V y compensación del lente del tubo de 35 V. Un analito se disolvió en acetonitrilo para generar una solución de 0,5 mg/ml n. Un sistema Agilent 1100 HPLC se utilizó para análisis de flujo de espectrometría de masa-LC. El caudal de la bomba fue 1,0 ml/minuto. Se inyectaron 10 µl de cada solución de muestra desde el automuestreador en una junta T. Aproximadamente 2% de la solución de la junta T se infundió en el espectrómetro de masa.

[0304] **Difractometría de polvo de rayos X (XRPD):** los patrones de difracción

de polvo de rayos X se adquirieron ya sea en:

i) un difractómetro Bruker AXS D8Advance. Los datos se recolectaron sobre un rango angular de 2,9° a 29,6° 2θ en el modo de barrido continuo utilizando un tamaño de paso de 0,05° 2θ y un tiempo de paso de 2 segundos. La muestra se corrió en condiciones ambientales y se preparó en forma de una especie de placa plana utilizando polvo en la forma en que se recibía sin moler; o

ii) un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. Cada especie se analiza utilizando radiación Cu producida mediante el uso de una fuente de foco fino larga Optix. Un espejo de múltiples capas de grado elíptico se utiliza para enfocar los rayos Cu K α X de la fuente a través de la especie y sobre el detector. La especie se coloca entre películas gruesas de 3 micrones, se analiza en geometría de transmisión, y se gira para optimizar la estadística de orientación. Un beam-stop se utiliza para minimizar el fondo generado por dispersión de aire. No se utiliza helio ni extensión antidispersión. Se utilizan Soller slits (rejillas) para el incidente y se hacen difractados para minimizar la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectan utilizando una divergencia axial para minimizar la posición de barrido. Los patrones de difracción se recolectan utilizando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) localizado 240 mm de la muestra. Antes del análisis, una especie de silicio (material estándar de referencia NIST 640c) se analiza para verificar la posición del pico 111 de silicio.

[0305] **Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC):** Los datos de calorimetría diferencia de barrido (DSC) se recolectan ya sea:

i) un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador de 50 posiciones. El estándar de calibración de la energía y la temperatura es indio. Las muestras se calientan a una velocidad de 10°C por minuto entre 25 °C y 300 °C. Una purga de nitrógeno que fluye a 50 mL por minuto se mantiene sobre la muestra durante un barrido. Entre 1 mg y 3 mg de

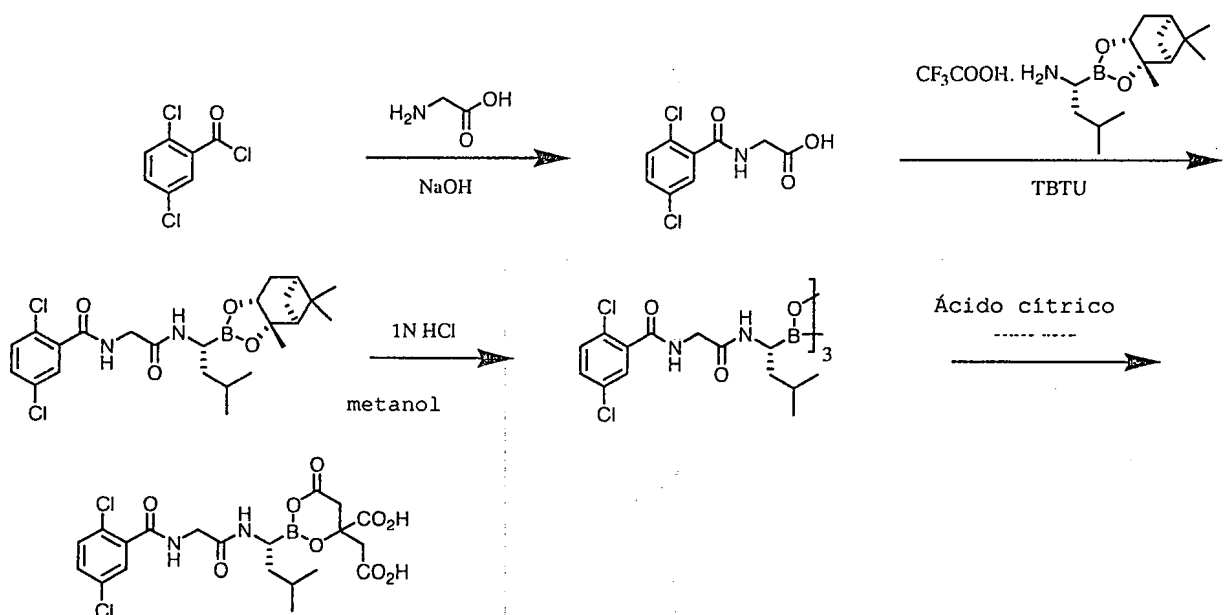
muestra se analiza. Todas las muestras se rizan en una cubeta de aluminio herméticamente cerrada con un agujerito para aliviar la presión acumulada del vapor de solvente; o

- ii) un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments 2920. La muestra se coloca en una cubeta DSC de aluminio y el peso se registra en forma precisa. La cubeta abierta se cubre con una tapa y se riza. La célula de la muestra se equilibra a 25 °C, y se calienta bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/min. El metal indio se utilizó como estándar de calibración.

[0306] **Análisis Gravimétrico Térmico (TGA):** Los datos del Análisis Gravimétrico Térmico (TGA) se recolectaron sobre un analizador gravimétrico térmico TA Instruments Q500, se calibraron con Níquel/Alumel y se corrió a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto. Una purga nitrógeno que fluye a 60 mL por minuto se mantiene sobre la muestra durante las mediciones. Típicamente 5 mg a 15 mg de la muestra se carga sobre un crisol de platino pre-alquitranado.

15

Ejemplo 1: Síntesis 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)



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

[0307] A una mezcla de NaOH (12 g, 300 mmol) y glicina (18 g, 239 mmol) en agua (120 mL) se agregó gota a gota durante 45 min. una solución de cloruro de 2,5-diclorobenzoílo (10 g, 48 mmol) en THF (15 mL) manteniendo la temperatura interna por debajo de aproximadamente 25 °C. Después de 1 h, la mezcla se acidificó con 2,0 M HCl (125 mL) manteniendo la temperatura interna por debajo de aproximadamente 5 °C. El precipitado resultante se recolectó por filtración al

vacío. El producto bruto se recrystalizó a partir de agua para dar ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético en forma de un sólido de color blanco, cristalino (6,1 g, 52%). pf. 173,3 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,72 (bs, 1H), 8,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,0 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, δ): 41,6, 129,3, 129,6, 131,4, 132,2, 138,2, 171,4, 165,9. EM (*m/z*): [M+H] calculado para C₉H₈Cl₂NO₃, 248,0; experimental, 248,0; [M+Na] calculado para C₉H₇Cl₂NNaO₃, 270,0; experimental 270,2.

[0308] Se preparó además ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético mediante el siguiente procedimiento: A una mezcla de glicina (21,5 g, 286 mmol) en agua (437 mL), se agregó 2,0 M NaOH (130 mL) y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Una solución de cloruro de 2,5-diclorobenzoílo (50,0 g, 239 mmol) en THF (75 mL) se agregó gota a gota a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo a 0 ± 1 °C. Durante la adición, el pH se controló a 11,0 ± 0,2 utilizando un controlador de pH titulado con 2,0 M NaOH. Después de la completa adición, la mezcla se agitó a 0 ± 1 °C durante otras 2 h. La mezcla se acidificó a continuación con 2,0 M HCl (176 mL) hasta un pH final de 2,5. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua fría (125 mL), y se secó a 45 °C en un horno al vacío para dar ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético en forma de un sólido color blanco (57,6 g, 97,3%).

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

[0309] A una solución de ácido 2,5-[(diclorobenzoil)amino]acético (6,10 g, 24,6 mmol) y TBTU (8,34 g, 26,0 mmol) en DMF (40 mL) con una temperatura interna por debajo de aproximadamente 5 °C se agregó (1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butan-1-amina•TFA (9,35 g, 24,7 mmol). A continuación se agrega DIPEA (13 mL, 75 mmol) ó gota a gota durante 2 h manteniendo la temperatura interna por debajo de aproximadamente 5 °C. Después de 40 min., la mezcla se diluyó con EtOAc (90 mL), se lavaron con 5% NaCl (150 mL), dos veces con 10% de NaCl (2 x 40 mL), una vez con 2% K₂CO₃ (1 x 40 mL), una vez con 1% de H₃PO₄ (1 x 40 mL), y una vez con 10% de NaCl (1 x 40 mL). La capa orgánica resultante se concentró hasta un aceite espeso, se diluyó con heptano (40 mL) y se evaporó para dar 2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida en forma de un sólido color blanco el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación.

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

[0310] A una solución de 2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida (12,2 g, 24,6 mmol) en metanol/hexano (1:1) (250 mL) se agregaron HCl 1N (30 mL, 30 mmol) y ácido (2-metilpropil)borónico (6,5 g, 64 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche. Las fases se separaron y la capa de metanol se lavó dos veces con heptano adicional (2 x 55 mL). La capa orgánica resultante se concentró hasta aproximadamente 10 mL y se dividió entre 2,0M NaOH (30 mL) y DCM (25 mL). La capa de DCM se lavó una vez con NaOH 2,0M adicional (5 mL). Las capas acuosas básicas se combinaron a continuación, se lavaron dos veces con DCM (2 x 25 mL) y se acidificaron con 1M HCl (60 mL). La mezcla resultante se diluyó con DCM (40 mL), las capas se separaron, y la capa acuosa resultante se lavó tres veces con DCM (3 x 10 mL). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre MgSO₄ (25 g) y se evaporaron hasta un aceite espeso. El producto se precipitó con heptano (50 mL) y se recolectó por filtración para dar N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) en forma de un sólido color blanco (6,6 g, 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (bs, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,00 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,81 (d, J = 5,9 Hz, 6H). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆, δ): 23,2, 25,8, 40,1, 40,7, 43,0, 129,0, 130,0, 131,0, 137,5, 165,0, 172,5. EM (m/z) en CH₃CN: [M+H] calculado para C₄₂H₅₂B₃Cl₆N₆O₉, 1027,2; experimental, 1027,3; [M+Na] calculado para C₄₂H₅₁B₃Cl₆N₆NaO₉, 1049,2; experimental 1049,5.

Paso 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)

[0311] **Forma 1:** A una solución de ácido cítrico (2,75 g, 14,3 mmol) en EtOAc (85 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 74 °C se agregó 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) en forma de un sólido. La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y la mezcla se agitó durante toda la noche. El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar ácido 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoyl]amino)acetil}amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-

38
29

diil}diacético Forma 1 en forma de un sólido cristalino (6,65 g, 88 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ 110 °C): 10,08 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,70 (q, J = 14,5 Hz, 4H), 2,70 (bs, 1H), 1,72 (sept, J = 6,5 Hz, 1H), 1,42 (ddd, J = 5,2 Hz, J = 8,6 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 1,28 (ddd, J = 5,3, J = 9,4 Hz, J = 14,3 Hz, 1H), 0,91 (dd, J = 3,3 Hz, J = 6,6 Hz, 6H). EM (m/z) en CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉, 539,1; experimental, 539,1.

[0312] Los datos XRPD para I-1 Forma 1 se muestran en la figura 1 y en la tabla 1.

Ángulo 2θ °	Intensidad %
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

Tabla 1: Datos XRPD I-1 Forma 1

[0313] Los datos de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para I-1 Forma 1 se muestran en la figura 2. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica con una temperatura inicial de 191,8 °C con una fusión de 198,8 °C. Una segunda transición endotérmica correspondiente a la descomposición tiene una temperatura inicial de 225 °C. Estas temperaturas tienen un error de ± 5 °C.

[0314] Los datos de Análisis Gravimétrico Térmico (TGA) para I-1 Forma 1 se muestran en la figura 2. El perfil grafica el porcentaje de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de velocidad de la temperatura es aproximadamente 10 °C/min. La pérdida de peso representa una

pérdida de aproximadamente 0,72 % del peso de la muestra dado que la temperatura cambia desde 50 °C a 200 °C. Estas temperaturas tienen un error de ± 5 °C.

[0315] **Forma 2:** A una solución de ácido cítrico (10,1 g, 52,6 mmol) en EtOAc (300 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 74 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (60 mL). La solución se enfrió lentamente (aproximadamente 0,33 °C/min.) hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 60 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. La suspensión resultante se enfrió lentamente (velocidad de aproximadamente 0,12 °C/min.) hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y la mezcla se agitó durante toda la noche. El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 en forma de un sólido cristalino (26,7g, 98 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ 110 °C): 10,08 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 4,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,70 (q, *J* = 14,5 Hz, 4H), 2,70 (bs, 1H), 1,72 (sept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,42 (ddd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 8,6 Hz, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,28 (ddd, *J* = 5,3, *J* = 9,4 Hz, *J* = 14,3 Hz, 1H), 0,91 (dd, *J* = 3,3 Hz, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆, δ 100 °C): 21,65, 23,34, 25,09, 38,39, 38,98, 42,07, 76,25, 128,97, 129,14, 130,94, 131,48, 131,73, 137,05, 165,44, 170,23, 175,74, 177,43. EM (*m/z*) en CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉, 539,1; experimental, 539,1.

[0316] Se preparó además ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 agregando una solución de ácido cítrico (21 g, 0,11 mmol) en THF (80 mL) a una solución 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) en THF (80 mL) a 60 °C. La solución se sembró a continuación con Cristales Forma 2 (400 mg). Después de la agitación durante 30 min. a 60 °C, se agregó EtOAc (400 mL) durante un período de 9 h. Después de la completa adición del EtOAc, la temperatura se bajó hasta 20 °C durante 5 h. La suspensión resultante se filtró para recolectar ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 en forma de un sólido cristalino (40 g, 70 %).

301

[0317] Ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 además se preparó en el mismo modo general utilizando las condiciones que se describen en la tabla 2.

Solvente	Temperatura inicial	Temperatura de sembrado	Rendimiento aislado I-1 Forma 2
acetonitrilo	80 °C	Sin sembrar	77 %
MIBK	80 °C	Sin sembrar	80 %
2-metiltetrahidrofurano	80 °C	60 °C	72 %

5 **Tabla 2:** Condiciones adicionales para la preparación de I-1 Forma 2

[0318] Ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2 se preparó además disolviendo en acetona seguido de la adición de EtOAc en forma de un antisolvente.

10 [0319] Los datos XRPD para I-1 Forma 2 se muestran en la figura 3 y en la tabla 3.

Ángulo 2-θ °	Intensidad %
5,817	100
7,614	93,4
11,575	71,1
11,896	67,1
12,571	24,3
14,43	32,2
16,689	65,8
17,362	17,8
18,232	53,9
19,596	77,6
19,959	63,8
20,376	36,2
20,998	32,2
21,5	40,1
21,764	43,4
22,407	77,6

23,12	33,6
23,901	26,3
24,402	20,4
24,882	19,7
25,764	19,1
26,464	39,5
27,347	21,7
27,65	17,1
27,979	16,4
29,41	20,4

Tabla 3: Datos XRPD I-1 Forma 2

[0320] Los datos de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para I-1 Forma 2 se muestran en la figura 4. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica con una temperatura inicial de 206,5 °C con una fusión de 219,9 °C. Una segunda transición endotérmica correspondiente a la descomposición tiene una temperatura inicial de 225 °C. Estas temperaturas tienen un error de ± 5°C.

[0321] Los datos del Análisis Gravimétrico Térmico (TGA) para I-1 Forma 2 se muestran en la figura 4. El perfil grafica el porcentaje de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de velocidad de la temperatura es aproximadamente 10 °C/min. La pérdida de peso representa una pérdida de aproximadamente 1,1 % del peso de la muestra a medida que la temperatura cambia de 50 °C a 200 °C. Estas temperaturas tienen un error de ± 5°C.

Ejemplo 1A: Síntesis alternativa de ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2

[0322] Un reactor de vidrio de 50 litros equipado con agitador mecánico, embudo de goteo, indicador de temperatura, y unidad de control de calentamiento/enfriamiento (bajo nitrógeno) se cargó con 1,2 micrones de EtOAc filtrado(18,9 Kg.) y ácido cítrico anhidro (0,561 Kg., 2,9 moles). La mezcla se calentó hasta 71 °C y resultó una solución. Se clarificó N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (1,109 Kg., 3,1 moles) disuelto en EtOAc (4,0 Kg.) utilizando un filtro en línea (1,2 micrones), y la solución se agregó a la mezcla de reacción en agitación (193 rpm) durante un período de 20 min. mientras se mantiene una temperatura de 73 °C a 75 °C. La agitación se redujo hasta 96 rpm y la mezcla se

enfrió de la siguiente forma: (1) La mezcla se mantuvo a 73 °C – 75 °C durante 25 min.; (2) La mezcla se enfrió paso a paso hasta 40 °C a la velocidad de aproximadamente 5 °C/30 min.; (3) La mezcla se dejó enfriar sin control durante toda la noche hasta temperatura ambiente con agitación. El producto se aisló a continuación por filtración, se lavó sobre el filtro con 1,2 micrones de EtOAc filtrado (2 x 1,2 Kg.), y se secó al vacío a 40 – 41 °C durante toda la noche (22 horas) para dar 1,458 Kg. (92%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,13 (s, 2H), 10,69 (s, 1H), 9,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,27 (bs, 2H), 2,9 – 2,55 (m, 5H), 1,67 (bs, 1H), 1,4 – 1,15 (bs, 2H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[0323] Los datos XRPD para el compuesto (I-1) Forma 2 se muestran en la figura 7 y en la tabla 6.

Ángulo 2-θ °	Intensidad %
5,69	100
7,64	66
9,66	4
11,22	23
11,42	51
11,79	37
12,41	15
14,23	15
15,60	6
16,53	32
17,15	4
18,07	31
19,39	55
19,79	41
20,24	21
20,79	15
21,36	20
21,61	22
22,23	63
22,55	14

22,97	20
23,22	7
23,67	10
23,90	7
24,19	10
24,74	7
24,97	3
25,64	8
26,31	24
26,64	10
27,21	7
27,40	7
27,88	5
28,25	4
29,27	11
29,72	10

Tabla 6

[0324] Los datos de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el compuesto (I-1) Forma 2 se muestran en la figura 8. El perfil se caracteriza por dos transiciones endotérmicas; la primera con una fusión a aproximadamente 231,3 °C, y la segunda con una fusión a aproximadamente 239,9 °C. Estas temperaturas tienen un error de ± 5 °C.

Ejemplo 2: Síntesis 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)

[0325] A una solución de ácido glicólico (0,041 g, 0,54 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) (0,199 g, 0,19 mmol) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-(2-(((1R)-3-metil-1-(4-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil]amino)-2-oxoetil)benzamida en forma de un sólido color blanco (0,215 g, 95%). EM (m/z) en CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculado para C₂₂H₃₅BCl₂N₃O₅, 502,2; experimental, 502,0. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₆H₁₈BCl₂N₂O₅, 399,1; experimental, 399,0.

Ejemplo 3: Síntesis 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**)

[0326] A una solución de ácido L-málico (0,0958 g, 0,714 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar ácido {(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil)amino]-acetil}amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il}acético en forma de un sólido color blanco (0,307 g, 96%). EM (*m/z*) en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculado para C₂₄H₃₇BCl₂N₃O₇, 560,1; experimental, 560,1. EM (*m/z*) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₈H₂₀BCl₂N₂O₇, 457,1; experimental, 457,1.

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

[0327] A una solución de ácido (S)-hexahidromandélico (0,0881 g, 0,557 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-ciclohexil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]benzamida en forma de un sólido color blanco (0,251 g, 93%). EM (*m/z*) en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculado para C₂₈H₄₅BCl₂N₃O₅, 584,3; experimental, 584,1. EM (*m/z*) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₂H₂₈BCl₂N₂O₅, 481,1; experimental 481,1.

Ejemplo 5: Síntesis 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**)

[0328] A una solución de ácido 2-hidroxiisobutírico (0,0567 g, 0,545 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-(2-({(1R)-1-(4,4-dimetil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil)benzamida en forma de un sólido color blanco (0,225 g, 96%). EM (*m/z*)

en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculado para C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅, 530,2; experimental, 530,0. EM (*m/z*) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅, 427,1; experimental, 427,0.

Ejemplo 6: Síntesis 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**)

[0329] A una solución de ácido (R)-mandélico (0,168 g, 1,10 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el precipitado resultante se recolectó por filtración para dar 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 en forma de un sólido color blanco (0,343 g, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 10,88 (s, 1H), 9,22 (m, 1H), 7,68 – 7,27 (m, 8H), 5,15 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,8 – 2,76 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,50 – 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 6H). EM (*m/z*) en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculado para C₂₈H₃₉BCl₂N₃O₅, 578,2; experimental, 578,1. EM (*m/z*) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₂H₂₂BCl₂N₂O₅, 475,1; experimental 475,1.

Ejemplo 7: Síntesis 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**)

[0330] A una solución de ácido L-láctico (0,675 g, 7,34 mmol) en EtOAc (3,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 70 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (7,5 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 60 °C. Después de 30 min., se agregó heptano (11,5 mL) hasta que la solución se tornó turbia. La suspensión se calentó hasta que la temperatura interna alcanzó aproximadamente 70 °C, en cuyo momento surgió una solución homogénea. La solución se enfrió a una velocidad de 0,17 °C/min. hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 30 °C, a continuación se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 0 °C. El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar 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 en forma de un sólido de color blanco, cristalino (2,32 g, 81%). EM (*m/z*) en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculado para C₂₃H₃₇BCl₂N₃O₅, 515,9; experimental, 516,0.

EM (*m/z*) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₇H₂₀BCl₂N₂O₅, 413,1; experimental 413,0.

[0331] Los datos XRPD para I-7 se muestran en la figura 5 y en la tabla 4.

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

Tabla 4: Datos XRPD I-7

- 5 **Ejemplo 8:** Síntesis de 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-2-il]butil)amino)-2-oxoetil]benzamida (I-8)

[0332] A una solución de ácido (S)-3-hidroxibutírico (0,0598 g, 0,566 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se

agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-2-il]butil}amino)-2-oxoetil]benzamida en forma de un sólido color blanco (0,225 g, 95%). ¹H RMN (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). EM (m/z) en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculado para C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅, 530,2; experimental, 530,0. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅, 427,1; experimental, 427,1.

Ejemplo 9: Síntesis de 2,5-dicloro-N-(2-({(1R)-1-(4,4-dimetil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-2-il)-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil)benzamida (**I-9**)

[0333] A una solución de ácido β-hidroxiisovalérico (0,0841 g, 0,712 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-(2-({(1R)-1-(4,4-dimetil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-2-il)-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil)benzamida en forma de un sólido color blanco (0,296 g, 95%). EM (m/z) en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculado para C₂₅H₄₁BCl₂N₃O₅, 544,3; experimental, 544,0. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅, 441,1; experimental, 441,0.

Ejemplo 10: Síntesis de 2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-ter-butil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]-2,5-diclorobenzamida (**I-10**)

[0334] A una solución de ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico (0,0712 g, 0,553 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-ter-butil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil}amino)-2-oxoetil]-2,5-diclorobenzamida en forma de un sólido color



blanco (0,245 g, 97%). EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M} + \text{Et}_3\text{N} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 558,3; experimental, 558,0. EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M} - \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 455,1; experimental, 455,0.

Ejemplo 11: Síntesis 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**)

[0335] A una solución de ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutírico (0,0659 g, 0,558 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[1(R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil)amino)-2-oxoetil]benzamida en forma de un sólido color blanco (0,246 g, 99%). EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M} + \text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_5$, 465,1; experimental, 465,1. EM (m/z) en 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; experimental, 441,0.

Ejemplo 12: Síntesis 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**)

[0336] A una solución de ácido 2-hidroxiisocaproico (0,0752 g, 0,569 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[1(R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 2,5-dicloro-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isobutil-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil)amino)-2-oxoetil]benzamida en forma de un sólido color blanco (0,253 g, 95%). EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M} + \text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_5$, 479,1; experimental, 479,1. EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M} - \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 455,1; experimental 455,1.

Ejemplo 13: Síntesis 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**)

[0337] A una solución de ácido salicílico (0,0758 g, 0,549 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[1(R)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida) (0,200 g, 0,195 mmol) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue

PP

aproximadamente 25 °C y el precipitado resultante se recolectó por filtración para dar 2,5-dicloro-N-(2-[[[(1R)-3-metil-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-il)butil]amino}-2-oxoetil)benzamida en forma de un sólido color blanco (0,198 g, 78%). EM (m/z) en CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₁H₂₁BCl₂N₂NaO₅, 485,1; experimental, 485,1. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₁H₂₀BCl₂N₂O₅, 461,1; experimental, 461,0.

[0338] Los datos XRPD para **I-13** se muestran en la figura 6 y en la tabla 5.

Ángulo 2-θ °	Intensidad %
6,784	88,1
8,372	100
11,855	66,6
13,18	85,2
14,118	7,7
14,546	19,3
15,614	9,6
16,123	19,3
16,417	14,1
16,738	7,7
17,29	43,7
19,05	17,4
19,28	28,9
19,726	52,1
20,401	60,8
20,591	37,6
21,233	43,7
21,658	16,7
22,029	18,6
22,718	30,9
23,557	41,5
24,236	22,2
24,717	62,1
25,309	26
25,648	13,5
26,186	69,1

26,653	17,4
26,995	36,3
27,956	25,4
28,898	8,4
29,47	8,7

Tabla 5: Datos XRPD I-13

Ejemplo 14: Síntesis 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)

[0339] A una solución de ácido bencílico (0,126 g, 0,552 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó una solución 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) en EtOAc (1,0 mL). La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar 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 en forma de un sólido color blanco (0,291 g, 95%). EM (m/z) en CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₈H₂₇BCl₂N₂NaO₅, 575,1; experimental, 575,2. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₈H₂₆BCl₂N₂O₅, 551,1; experimental, 551,1.

Ejemplo 15: Síntesis 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)

[0340] A una solución de ácido cítrico (0,257 g, 1,34 mmol) en EtOAc (7,4 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 74 °C se agregó 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) en forma de un sólido. La solución resultante se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y se evaporó para dar 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 en forma de un sólido color blanco (0,730 g, 99 %). EM (m/z) en CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calc. para C₃₁H₄₅BN₅O₉, 642,3; experimental, 642,2. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calc. para C₂₅H₂₈BN₄O₉, 539,2; experimental, 539,2.

Ejemplo 16: Síntesis de N-[(1S)-1-bencil-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**)

[0341] A una solución de ácido (R)-mandélico (0,0738 g, 0,485 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó
 5 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) en forma de un sólido. La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el precipitado resultante se recolectó por filtración para dar
 10 N-[(1S)-1-bencil-2-((1R)-3-metil-1-[(5R)-4-oxo-5-fenil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]butil)amino)-2-oxoetil]pirazina-2-carboxamida en forma de un sólido color blanco (0,195 g, 80%). EM (m/z) en CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₇H₂₉BN₄NaO₅, 523,2; experimental, 523,2. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calculado para C₂₇H₂₈BN₄O₅, 499,2; experimental, 499,2.

Ejemplo 17: Síntesis de N-[(1S)-1-bencil-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**)

[0342] A una solución de ácido (S)-3-hidroxibutírico (0,0509 g, 0,489 mmol) en EtOAc (2,0 mL) con una temperatura interna de aproximadamente 60 °C se agregó 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) en forma
 20 de un sólido. La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C y el solvente se eliminó por evaporación para dar N-[(1S)-1-bencil-2-((1R)-3-metil-1-[(4S)-4-metil-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-2-il]butil)amino)-2-oxoetil]pirazina-2-carboxamida en forma de un sólido color blanco (0,213 g, 96%). EM (m/z) en CH₃CN: [M+Na] calculado para C₂₃H₂₉BN₄NaO₅, 475,2; experimental, 475,2. EM (m/z) en CH₃CN: [M-H] calculado para
 25 C₂₃H₂₈BN₄O₅, 451,2; experimental, 451,1.

Ejemplo 18: Preparación de formulaciones 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 administración oral o parenteral

[0343] Formulación A: Un recipiente se cargó con 90 ml de agua y se agregaron monohidrato ácido cítrico (0,08 g) y dihidrato citrato de sodio (1,5 g) y se agitaron hasta que se disolvieron. A esta solución, se agregó ácido 4-(R,S)-(carboximetil)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)
 30 acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2 (0,142 g), y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución. A esta solución, se agregó cloruro de sodio (0,45 g), y el pH se ajustó hasta pH 5,45 utilizando HCl 2N. El volumen final de la solución

resultante se ajustó hasta 100 mL con agua y se filtró a través de una membrana PES de 0,2 μ m para dar la Formulación A la cual se almacenó a -20 °C.

[0344] Formulación B se preparó de la misma forma que para la Formulación A, salvo que el pH se ajustó hasta pH 6,2 utilizando 2N NaOH.

- 5 [0345] Formulación C: Un recipiente se cargó con 90 ml de agua y se agregaron monohidrato ácido cítrico (0,08 g), dihidrato citrato de sodio (1,5 g), y propilenglicol (1,0 g) y se agitaron hasta disolverse. A esta solución, se agregó ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2 (0,142 g), y la mezcla se agitó
- 10 hasta que se obtuvo una solución. El pH se ajustó hasta 6,2 utilizando 2N NaOH, y el volumen final de la solución resultante se ajustó hasta 100 mL con agua y se filtró a través de una membrana PES de 0,2 μ m para dar la Formulación C la cual se almacenó a -20 °C.

Ejemplo 19: Preparación in situ de formulaciones 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 administración parenteral u oral

15

[0346] Vehículo de formulación madre: Un recipiente se cargó con aproximadamente 160 ml de agua y monohidrato ácido cítrico (0,714 g) y dihidrato citrato de sodio (2,24 g) se agregaron y se agitaron hasta disolverse. A esta

20 solución, propilenglicol (2,0 g) se agregó, y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución homogénea. El pH final fue pH 5,14. El peso final de la solución resultante se ajustó hasta 200 g (una densidad supuesta de 1g/mL) con agua y se filtró a través de una unidad de filtro de membrana PES de 0,2 μ m y se almacenó a una temperatura entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C.

25 [0347] Formulación madre (1 mg/mL): A un recipiente, se agregó 0,105 gramos (aproximadamente 95,4 % de pureza) de N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triiltris[[(1*R*)-3-metilbutano-1,1-diil]imino(2-oxoetano-2,1-diil)]}tris(2,5-diclorobenzamida). A esto se agregó aproximadamente 90 g del Vehículo de formulación madre, y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas protegida de la luz. El pH final fue pH 5,12.

30 El peso final de la solución resultante se ajustó hasta 100 g (una densidad supuesta de 1g/mL) con vehículo de formulación madre y se filtró a través de una unida de filtro de membrana PES de 0,2 μ m y se almacenó protegida de la luz a una temperatura entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C.

[0348] Formulación D: La formulación madre se diluyó hasta concentraciones de

35 0,05 mg/mL y 0,1 mg/mL con vehículo de formulación madre antes del uso.

[0349] Formulación E: La formulación madre se diluyó hasta concentraciones de 0,05 mg/mL y 0,1 mg/mL con solución de cloruro de sodio al 0,9% antes del uso.

Ejemplo 20: Ensayo de proteasoma 20S

[0350] A 1 μ L del compuesto de ensayo disuelto en DMSO en una placa
5 microtítulos de color negra de 384 pocillos se agregó 25 μ L de buffer de ensayo a
37 °C que contiene activador PA28 humano (Boston Biochem, 12 nM final) con Ac-
WLA-AMC (sustrato selectivo β 5) (15 μ M final), seguido de 25 μ L de buffer de
ensayo a 37 °C que contiene proteasoma 20S humano (Boston Biochem, 0,25 nM
final). El buffer de ensayo está compuesto de HEPES 20 mM, EDTA 0,5 mM y
10 0,01% de BSA, pH 7,4. La reacción es seguida sobre un lector de placa BMG
Galaxy (37 °C, excitación 380 nm, emisión 460 nm, ganancia 20). El porcentaje
de inhibición se calcula con relación a los controles de 0% de inhibición (DMSO) y
100% de inhibición (10 μ M bortezomib).

Ejemplo 21: Ensayo de antiproliferación

15 [0351] Se sembraron HCT-116 (1000) u otras células tumorales en 100 μ L de
medio de cultivo celular apropiado (McCoy's 5A para HCT-116, Invitrogen)
suplementado con 10% de suero de bovino fetal (Invitrogen) en pocillos de una
placa de cultivo celular de 96 pocillos y se incubó durante toda la noche a 37 °C.
Los compuestos de ensayo se agregaron a los pocillos y las placas se incubaron
20 durante 96 horas a 37 °C. Se agregaron reactivo MTT o WST (10 μ L, Roche) a
cada pocillo y se incubaron durante 4 horas a 37 °C como lo describe el fabricante.
Para MTT el tinte metabolizado se solubilizó durante toda la noche de acuerdo con
las instrucciones del fabricante (Roche). La densidad óptica para cada pocillo se
leyó a 595 nm (primario) y 690 nm (referencia) para el MTT y 450 nm para el WST
25 utilizando un espectrofotómetro (Molecular Devices). Para el MTT los valores de
densidad óptica de referencia se sustrajeron de los valores de la longitud de onda
primaria. El porcentaje de inhibición se calculó utilizando los valores de un control
de DMSO fijado hasta 100%.

Ejemplo 22: Modelo de eficacia del tumor in vivo

30 [0352] HCT-116 recién disociado ($2-5 \times 10^6$) u otras células tumorales en 100 μ L
de medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) se inyectaron asépticamente en el espacio
subcutáneo en el flanco dorsal derecho de ratones desnudos CD-1 hembras (edad
5 a 8 semanas de vida, Charles River) utilizando una aguja de 1 mL 26 3/8-ga
(Becton Dickinson Ref#309625). En forma alternativa, algunos modelos
35 xenoinjertos requieren el pasaje en serie de fragmentos tumorales. En estos
casos, pequeños fragmentos de tejido tumoral (aproximadamente 1 mm³) se

implantan por vía subcutánea en el flanco dorsal derecho de los ratones C.B-17/SCID anestesiados (3-5% de mezcla de isoflourano/oxígeno)(edad 5 a 8 semanas, Charles River) mediante un trocar 13-ga (Popper & Sons 7927). Al inicio de un día 7 después de la inoculación los tumores se midieron dos veces a la semana utilizando un calibre vernier. Los volúmenes del tumor se calcularon utilizando procedimientos estándares ($0,5 \times (\text{longitud} \times \text{ancho}^2)$). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente 200 mm^3 los ratones se aleatorizaron en grupos de tratamiento y comenzaron a recibir tratamiento de fármacos. La dosificación y los programas se determinaron para cada experimento en base a los resultados previos obtenidos de la farmacocinética/farmacodinámica y de los estudios de tolerancia máxima a la dosis. El grupo control recibirá el vehículo sin droga alguna. Típicamente, el compuesto de ensayo ($100\text{-}200 \mu\text{L}$) se administró por vía intravenosa (aguja de 27-ga), oral (aguja de 20-ga de alimentación forzada) o subcutánea (aguja de 27-ga) a varias dosis y programas. El tamaño del tumor y el peso corporal se midieron dos veces a la semana y el estudio se terminó cuando los tumores control alcanzaron aproximadamente 2000 mm^3 .

Ejemplo 23: Síntesis 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)

[0353] Una mezcla 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) y ácido salicílico (269,6 mg, 0,68 mmol) se mezclaron en EtOAc (10 mL). La mezcla se calentó hasta formar una solución. La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25°C . Se agregó heptano (16 mL). El sólido blanco se precipitó y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión se filtró para recolectar 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%). EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_5$, 487,2153; experimental, 487,3.

Ejemplo 24: Síntesis de ácido 2-((S)-2-((R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-(pirazina-2-carboxamido)propanamido)butil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-il)acético (I-20)

[0354] Una mezcla 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) y Ácido L-málico (213,6 mg, 0,55 mmol) se mezclaron en THF (5 mL). La mezcla se calentó hasta formar una solución. La solución se enfrió sin control

hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C. El sólido de color blanco se precipitó y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró para recolectar el 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%). EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_7$, 483,2051; experimental, 483,2.

Ejemplo 25: Síntesis 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)

[0355] Una mezcla 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) y ácido D-málico (130,3 mg, 0,33 mmol) se mezclaron en acetona (3 mL). La mezcla se calentó hasta formar una solución. La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C. El sólido de color blanco se precipitó y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión se filtró para recolectar el 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%). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_7$, 483,2051; experimental, 483,2.

Ejemplo 26: Síntesis 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)

[0356] Una mezcla 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) y ácido L-tartárico (149,5 mg, 0,33 mmol) se mezclaron en acetona (3 mL). La mezcla se calentó hasta formar una solución. La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C. Se agregó heptano (2,5 mL). El sólido de color blanco se precipitó y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La suspensión se filtró para recolectar el 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) el cual además contenía una especie dimérica. EM (m/z) en CH_3CN : $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_8$, 499,2000; experimental, 499,2.

Ejemplo 27: Síntesis 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)

93

[0357] Una mezcla 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) y ácido D-tartárico (147,5 mg, 0,33 mmol) se mezclaron en acetona (4 mL). La mezcla se calentó hasta formar una solución. La solución se enfrió sin control hasta que la temperatura interna fue aproximadamente 25 °C. Se agregó heptano (8 mL). La mezcla se evaporó para dar el 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) el cual contenía además una especie dimérica. EM (m/z) en CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₈, 499,2000; experimental, 499,2.

Ejemplo 28: Composición farmacéutica 1

[0358] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 7 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulosa microcristalina (humedad baja)	Relleno	89,71
Peso total del contenido de la cápsula, mg		90,00
Cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 7: Composición de la cápsula

Ejemplo 29: Composición farmacéutica 2

[0359] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 8 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulosa microcristalina silicificada	Relleno	109,71
Peso total del contenido de la cápsula, mg		110,00
Cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 8: Composición de la cápsula

Ejemplo 30: Composición farmacéutica 3

[0360] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 9 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulosa microcristalina (humedad baja)	Relleno	88,81
Estearato de magnesio	Lubricante	0,90
Peso total del contenido de la cápsula, mg		90,00

97
98

Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		
---	--	--

Tabla 9: Composición de la cápsula

Ejemplo 31: Composición farmacéutica 4

[0361] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 10 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulosa microcristalina	Relleno	78,91
Estearato de magnesio	Lubricante	0,80
Peso total del contenido de la cápsula, mg		80,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 10: Composición de la cápsula

5 Ejemplo 32: Composición farmacéutica 5

[0362] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 11 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,29
Celulosa microcristalina (humedad baja)	Relleno	84,71
Pesos total del contenido de la cápsula, mg		85,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 11: Composición de la cápsula

Ejemplo 33: Composición farmacéutica 6

[0363] La composición se muestran en la tabla 12 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,72
Celulosa microcristalina (humedad baja)	Relleno	119,28
Peso total del contenido de la cápsula, mg		120,00
Cápsula de gelatina de color verde oscuro de tamaño 3		

10 Tabla 12: Composición de la cápsula

Ejemplo 34: Composición farmacéutica 7

[0364] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 13 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		2,89

99

Celulosa microcristalina (humedad baja)	Relleno	147,11
Peso total del contenido de la cápsula, mg		150,00
Cápsula de gelatina de color naranja 2 Swedish		

Tabla 13: Composición de la cápsula

Ejemplo 35: Composición farmacéutica 8

[0365] La composición se muestran en la tabla 14 a continuación.

Número de ítem	Componente	g/lote	mg/Cápsula
1	Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2	7,06	0,30
2	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	100	4,25
3	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	192,9	8,20
4	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	300	12,75
5	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	500	21,25
6	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	900	38,25
	Peso total	2000,0	85,00
	Cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 14: Composición del lote

5 [0366] El lote se preparó de acuerdo con el siguiente proceso:

- 1) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #2) se tamizó a través de un tamiz de una malla de 40 micrones.
- 2) El material tamizado del paso 1 se agregó a la mezcladora PK y se mezcló durante 2 minutos.
- 10 3) Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2 que había sido tamizado a través de un tamiz de una malla de 60 micrones, se pesó (Ítem #1).
- 4) El compuesto de fórmula (I-1) Forma 2 del paso 3, y la celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #3) se combinaron en una bolsa de polietileno, y la bolsa de polietileno se agitó; a continuación el
- 15 contenido de la bolsa de polietileno se pasó a través del mismo tamiz de 40 micrones como el que se utilizó en el paso 1.

- 5) El material del paso 4) se agregó a la mezcladora PK y se mezcló durante 15 minutos.
- 6) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #4) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en el paso 4) y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 7) El material del paso 6) se agregó a la mezcladora PK, la cual incluso contenía el material del paso 5) y se mezcló durante 10 minutos.
- 8) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #5) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en los pasos 4) y 6), y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 9) El material del paso 8) se agregó a la mezcladora PK, la cual incluso contenía el material de los pasos 5) y 7), y se mezcló durante 10 minutos.
- 10) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #6) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en los pasos 4), 6), y 8), y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 11) El material del paso 10) se agregó a la mezcladora PK, la cual incluso contenía el material de los pasos 5), 7), y 9), y se mezcló durante 10 minutos.
- 12) El material de la mezcladora se encapsuló en cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4 utilizando el sistema In-Cap.
- 13) Las cápsulas se desempolvaron, y se clasificaron por peso.

Ejemplo 36: Composición farmacéutica 9

[0367] La composición de las cápsulas se muestran en la tabla 15 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Almidón pregelatinizado (Almidón 1500)	Relleno	122,825
Talco	Fluidificante	1,25
Estearato de magnesio	Lubricante	0,625
Peso total del contenido de la cápsula, mg		125,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 15: Composición de la cápsula

Ejemplo 37: Composición farmacéutica 10

[0368] La composición de las cápsulas se muestran en la tabla 16 a continuación.

10/1

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Almidón pregelatinizado (Almidón 1500)	Relleno	124,7
Peso total del contenido de la cápsula, mg		125,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 16: Composición de la cápsula

Ejemplo 38: Composición farmacéutica 11

[0369] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 17 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulosa microcristalina (Emcocel® XLM90; humedad baja)	Relleno	124,7
Talco	Fluidificante	1,25
Peso total del contenido de la cápsula, mg		125,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 17: Composición de la cápsula

5 Ejemplo 39: Composición farmacéutica 12

[0370] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 18 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulosa microcristalina (Emcocel® XLM90; humedad baja)	Relleno	89,25
Estearato de magnesio	Lubricante	0,45
Peso total del contenido de la cápsula, mg		90,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 18: Composición de la cápsula

Ejemplo 40: Composición farmacéutica 13

[0371] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 19 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulosa microcristalina (Emcocel® XLM90; humedad baja)	Relleno	88,35

~~102~~
102

Talco	Fluidificante	0,9
Estearato de magnesio	Lubricante	0,45
Peso total del contenido de la cápsula, mg		90,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 19: Composición de la cápsula

Ejemplo 41: Composición farmacéutica 14

[0372] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 20 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulosa microcristalina (Emcocel® XLM90; humedad baja)	Relleno	51,15
Talco	Fluidificante	0,98
Estearato de magnesio	Lubricante	0,49
Almidón pregelatinizado (Starcap)		45,08
Peso total del contenido de la cápsula, mg		98,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 20: Composición de la cápsula

5 Ejemplo 42: Composición farmacéutica 15

[0373] La composición de la cápsula se muestra en la tabla 21 a continuación.

Componente	Función	mg/Cápsula
Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2		0,3
Celulosa microcristalina (Emcocel® XLM90; humedad baja)	Relleno	61,65
Talco	Fluidificante	1,18
Estearato de magnesio	Lubricante	0,59
Glicolato de almidón de sodio (Explotab)		54,28
Peso total del contenido de la cápsula, mg		118,00
Cápsula de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 21: Composición de la cápsula

Ejemplo 43: Composición farmacéutica 16

[0374] La composición del lote se muestran en la tabla 22 a continuación.

Número	Componente	g/lote	mg/Cápsula
--------	------------	--------	------------

de ítem			
1	Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2	0,33	0,30
2	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	5,00	4,50
3	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	8,17	7,35
4	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	14,00	12,60
5	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	25,00	22,50
6	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	44,00	39,60
7	Talco	1,00	0,90
8	Citrato de sodio	2,00	1,80
9	Estearato de magnesio	0,50	0,45
	Peso total	100,00	90,00
	Cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 22: Composición del lote

[0375] El lote se preparó de acuerdo con el siguiente proceso:

1) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #2) se tamizó a través de un tamiz de una malla de 40 micrones.

5 2) El material tamizado del paso 1 se agregó a la mezcladora PK y se mezcló durante 2 minutos.

3) Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2 que había sido tamizado a través de un tamiz de una malla de 60 micrones, se pesó (Ítem #1).

10 4) El compuesto de fórmula (I-1) Forma 2 del paso 3, y la celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #3) se combinaron en una bolsa de polietileno, y la bolsa de polietileno se agitó; a continuación el contenido de la bolsa de polietileno se pasó a través del mismo tamiz de 40 micrones como el que se utilizó en el paso 1.

15 5) El material del paso 4) se agregó a la mezcladora PK y se mezcló durante 15 minutos.

6) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #4) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a la

- misma bolsa de polietileno utilizada en el paso 4) y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 7) Talco (Ítem #7), y Citrato de sodio (Ítem #8) se tamizaron a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones
- 5 8) Los materiales de los paso 6) y 7) se agregaron a la mezcladora PK, la cual incluso contenía el material del paso 5) y se mezcló durante 10 minutos.
- 9) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #5) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en los pasos 4) y 6), y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 10 10) El material del paso 9) se agregó a la mezcladora PK, la cual incluso contenía el material de los pasos 5) y 8), y se mezcló durante 10 minutos.
- 11) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #6) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en los pasos 4), 6), y 9), y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 15 12) El material del paso 11) se agregó a la mezcladora PK, la cual incluso contenía el material de los pasos 5), 8), y 10), y se mezcló durante 10 minutos.
- 13) Estearato de magnesio (Ítem #9) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones.
- 20 14) El material del paso 13) se agregó a la mezcladora PK, la cual incluso contenía el material de los pasos 5), 8), 10), y 12) y se mezcló for 5 minutos.
- 15) El material de la mezcladora se encapsuló en cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4 utilizando el sistema Profill.
- 25 16) Las cápsulas se desempolvaron, y se clasificaron por peso.

Ejemplo 44: Composición farmacéutica 17

[0376] La composición del lote se muestran en la tabla 23 a continuación.

Número de ítem	Componente	g/lote	mg/Cápsula
1	Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2	7,06	0,30
2	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	4,94	0,21
3	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	25,00	1,06
4	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel®	53,00	2,25

105

	XLM90; humedad baja)		
5	Talco	10,00	0,43
6	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	90	3,83
7	Talco	30	1,28
8	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	170	7,23
9	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	300	12,75
10	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	500	21,25
11	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	800	34
12	Estearato de magnesio	10	0,43
	Peso total	2000	85
	Cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 23: Composición del lote

[0377] El lote se preparó de acuerdo con el siguiente proceso:

- 1) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #2) se tamizó a través de un tamiz de una malla de 40 micrones.
- 5 2) El material tamizado del paso 1 se agregó a la pequeña mezcladora PK y se mezcló durante 2 minutos.
- 3) El compuesto de fórmula (I-1) Forma 2 que había sido tamizado a través de un tamiz de una malla de 60 micrones se pesó (Ítem #1).
- 4) El compuesto de fórmula (I-1) Forma 2 del paso 3, y la celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #3) se combinaron, y
10 a continuación se pasaron a través del mismo tamiz de 40 micrones como el que se utilizó en el paso 1).
- 5) El material del paso 4) se agregó a la pequeña mezcladora PK y se mezcló durante 30 minutos.
- 15 6) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #4) y Talco (Ítem #5) se tamizaron a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones.
- 7) El material del paso 6) se agregó a la pequeña mezcladora PK, la cual incluso contenía el material del paso 5) y se mezcló durante 15 minutos.

- 8) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #6) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a una segunda mezcladora PK más grande, y se mezcló durante 2 minutos.
- 9) El contenido de la pequeña mezcladora PK de los pasos 5) y 7) se vació
5 dentro de una bolsa de polietileno, y a continuación se transfirió a la mezcladora PK más grande del paso 8).
- 10) Talco (Ítem #7) y Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #8) se tamizaron a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones.
- 10 11) La mitad del material del paso 10) se agregó a la pequeña mezcladora PK de los pasos 5) y 7), se mezcló durante 3 minutos, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en el paso 9), y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 12) El material del paso 11) se agregó a la mezcladora PK más grande, la cual incluso contenía el material de los pasos 8) y 9).
- 15 13) La segunda mitad del material del paso 10) se agregó a la pequeña mezcladora PK de los pasos 5) y 7), y 11), se mezcló durante 3 minutos, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en los pasos 9) y 11), y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 14) El material del paso 13) se agregó a la mezcladora PK más grande, la cual
20 incluso contenía el material de los pasos 8), 9), y 12), y se mezcló durante 10 minutos.
- 15) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #9) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, se transfirió a la misma bolsa de polietileno utilizada en los pasos 9), 11), y 13), y se agitó en la
25 bolsa de polietileno.
- 16) El material del paso 15) se agregó a la misma mezcladora PK más grande, la cual incluso contenía material de los pasos 8), 9), 12), y 14), y se mezcló durante 10 minutos.
- 17) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #10)
30 se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones.
- 18) El material del paso 17) se agregó a la misma mezcladora PK más grande, la cual incluso contenía material de los pasos 8), 9), 12), 14), y 16), y se mezcló durante 10 minutos.
- 19) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #11)
35 se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones.

106
107

- 20) El material del paso 19) se agregó a la misma mezcladora PK más grande, la cual incluso contenía material de los pasos 8), 9), 12), 14), 16), y 18), y se mezcló durante 10 minutos.
- 21) Estearato de magnesio (Ítem #12) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones.
- 22) El material del paso 21) se agregó a la misma mezcladora PK más grande, la cual incluso contenía material de los pasos 8), 9), 12), 14), 16), 18), y 20), y se mezcló for 5 minutos.
- 23) El material de la mezcladora se encapsuló en cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4 utilizando el sistema In-Cap.
- 24) Las cápsulas se desempolvaron, y se clasificaron por peso.

Ejemplo 45: Composición farmacéutica 18

[0378] La composición del lote se muestran en la tabla 24 a continuación.

Número de ítem	Componente	g/lote	mg/Cápsula
1	Compuesto de fórmula (I-1) Forma 2	3,53	0,30
2	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	496,5	4,50
3	Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja)	500	7,35
	Peso total	1000	85
	Cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4		

Tabla 24: Composición del lote

- [0379] El lote se preparó de acuerdo con el siguiente proceso:
- 1) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #2) se tamizó a través de un tamiz de una malla de 40 micrones y se agregó a una mezcladora de alto cizallamiento.
- 2) El compuesto de fórmula (I-1) Forma 2 se tamizó a través de un tamiz de una malla de 60 micrones y se pesó(Ítem #1) y se agregó a la misma mezcladora de alto cizallamiento del paso 1).
- 3) Celulosa microcristalina, NF (Emcocel® XLM90; humedad baja) (Ítem #3) se tamizó a través del mismo tamiz de una malla de 40 micrones, y se agregó a la misma mezcladora de alto cizallamiento de los pasos 1) y 2).
- 4) La mezcladora de alto cizallamiento de los pasos 1), 2), y 3) se corrió durante 4 minutos.

5) El material de la mezcladora de alto cizallamiento se encapsuló en cápsulas de gelatina opaca de color blanco de tamaño 4 utilizando el sistema In-Cap.

6) Las cápsulas se desempolvieron, y se clasificaron por peso.

5 **Ejemplo 46: Polvo liofilizado 1**

[0380] En un recipiente limpio, una solución de 40% alcohol ter-butílico/60% agua para inyección se preparó calentando la cantidad requerida de alcohol ter-butílico hasta 35 °C y agregando agua para inyección. La solución se enfrió hasta 15-30 °C. Una porción de la cantidad requerida (60% del lote total) de solución de alcohol ter-butílico/agua se agregó a un recipiente de pre-composición. Aproximadamente 40% de la solución se reservó para uso en el enjuague. Se agregó ácido cítrico (30% de la cantidad del lote) al recipiente de pre-composición con agitación. El recipiente se enjuagó con la solución reservada de alcohol ter-butílico/agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente de pre-composición. La mezcla se agitó hasta que el ácido cítrico se disolvió por completo. Citrato de sodio (30% de la cantidad del lote) se agregó al recipiente de pre-composición con agitación. El recipiente se enjuagó con la solución reservada de alcohol ter-butílico/agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente de pre-composición. La mezcla se agitó hasta que el citrato de sodio se disolvió por completo. Se agregó ácido N-(2-pirazina)carbonil-L-fenil-L-leucina borónico (VIII-15) al recipiente de pre-composición con agitación. El recipiente se enjuagó con la solución reservada de alcohol ter-butílico/agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente de pre-composición. La mezcla se agitó hasta que el ácido borónico se disolvió por completo. La mezcla de ácido cítrico, citrato de sodio, y ácido borónico del recipiente de pre-composición se transfirió al recipiente de compuesto principal. El recipiente de pre-composición se enjuagó con agua para inyección y los enjuagues se agregaron al recipiente de compuesto principal. Se agregó ácido cítrico (70% de la cantidad del lote) al recipiente principal con agitación. El recipiente se enjuagó con el agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente principal. La mezcla se agitó hasta que el ácido cítrico se disolvió por completo. Se agregó citrato de sodio (70% de la cantidad del lote) al recipiente principal con agitación. El recipiente se enjuagó con agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente de pre-composición. La mezcla se agitó hasta que el citrato de sodio se disolvió por completo. Se agregó glicina al recipiente principal y la glicina residual se enjuagó con agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente principal. La mezcla se agitó hasta que la glicina se disolvió por completo. Se agregó suficiente

agua para reducir el contenido total de alcohol hasta 4,7% v/v. La mezcla se filtró a través de un filtro de 0,22 µm. Las alícuotas de la solución filtrada se colocaron en frascos. Los frascos se cerraron con tapones de liofilización y se colocaron sobre estantes de la cámara de liofilización mantenidos a 20 °C. Los estantes de la cámara de liofilización se enfriaron hasta -45 °C utilizando la velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura durante 200 minutos. El estante se entibió hasta -20 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura durante 480 minutos. El estante se enfrió nuevamente hasta -45 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura. Después de 200 minutos, la cámara de liofilización se evacuó y la presión de la cámara se ajustó hasta 150 micrones con nitrógeno. Los estantes de la cámara se entibieron hasta -25 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada, y se mantuvo a esa temperatura durante 3000 minutos. Después que cada termocupla del producto leyó -25 °C o más caliente, el estante se entibió hasta 27 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 600 minutos. Al final de la fase de secado terminal, la presión de la cámara se restauró utilizando nitrógeno, y los frascos se cerraron y se removieron. La solución pre liofilizada contenía: 52 mM de citrato, 3% de glicina, 4,7% de alcohol ter-butílico (como se muestra en la tabla 25 a continuación).

No.	Componente	Cantidad/mL	mM	Lote	Cantidad por frasco
1.	Compuesto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,300 g	3,5 mg
2.	Monohidrato ácido cítrico, USP/EP	0,00382 g	18,2	1,147 g	13,37 mg
3.	Dihidrato citrato de sodio, 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.	Alcohol ter-butílico, grado ACS	n/a	n/a	14,1 mL	0,1645 mL
6.	Agua para inyección, USP/EP	n/a	n/a	Llenar hasta el volumen del lote	n/a
7.	Volumen total	n/a	n/a	300 mL	3,5 mL

8.	PH final medido	n/a	n/a	5,08	n/a
----	-----------------	-----	-----	------	-----

Tabla 25: Composición del lote

Ejemplo 47: Polvo liofilizado 2

[0381] Se preparó en la forma que se describe en el Ejemplo 46. La solución pre-liofilizada contenía: 52 mM de citrato; 3% de glicina; y 4,7% de alcohol ter-butílico (como se muestra en la tabla 26 a continuación).

No.	Componente	Cantidad/mL	mM	Lote	Cantidad por frasco
1.	Compuesto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,300 g	3,5 mg
2.	Monohidrato ácido cítrico, USP/EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3.	Dihidrato citrato de sodio, USP/EP	0,0129 g	44,0	3,882 g	45,15 mg
4.	Glicina, USP/EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5.	Alcohol ter-butílico, Grado ACS	n/a	n/a	14,1 mL	0,1645 mL
6.	Agua para inyección, USP/EP	n/a	n/a	Llenar hasta el volumen del lote	n/a
7.	Volumen total	n/a	n/a	300 mL	3,5 mL
8.	PH final medido	n/a	n/a	5,84	n/a

Tabla 26: Composición del lote

Ejemplo 48: Polvo liofilizado 3

[0382] La formulación se preparó como se describe en el Ejemplo 46, salvo que se modificó el ciclo de liofilización. Los frascos se cerraron con tapones de liofilización y se colocaron sobre estantes de la cámara de liofilización mantenidos a 20 °C. Los estantes de la cámara de liofilización se enfriaron hasta -45 °C utilizando la velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura durante 200 minutos. El estante se entibió hasta -20 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura durante 480 minutos. El estante se enfrió nuevamente hasta -45 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura. Después de 200 minutos, la cámara de liofilización se evacuó, y la presión de la cámara se ajustó hasta 150 micrones con nitrógeno. Los estantes de la cámara se entibieron hasta -15 °C utilizando

III

una velocidad de rampa apropiada, y se mantuvo a esa temperatura durante 2700 minutos. Después que cada termocupla del producto leyó -15 °C o más caliente, el estante se entibió hasta 37 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 300 minutos. Al final de la fase de secado terminal, la presión de la cámara se restauró utilizando nitrógeno, y los frascos se cerraron y se removieron. La solución pre-liofilizada contenía: 52 mM de citrato; 3% de glicina; y 4,7% de alcohol ter-butílico (como se muestra en la tabla 27 a continuación).

No.	Componente	Cantidad/mL	mM	Lote	Cantidad por frasco
1.	Compuesto (VIII-15)	0,001 g	2,6	1,0 g	3,5 mg
2.	Monohidrato ácido cítrico, USP/EP	0,00382 g	18,2	3,82 g	13,37 mg
3.	Dihidrato citrato de sodio, 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.	Alcohol ter-butílico, Grado ACS	n/a	n/a	47,0 mL	0,1645 mL
6.	Agua para inyección, USP/EP	n/a	n/a	Llenar hasta el volumen del lote	n/a
7.	Volumen total	n/a	n/a	1000 mL	3,5 mL
8.	PH final medido	n/a	n/a	5,05	n/a

Tabla 27: Composición del lote

Ejemplo 49: Polvo liofilizado 4

[0383] Un recipiente limpio se cargó con agua para inyección. Se agregaron ácido cítrico y citrato de sodio y se agitaron hasta disolverse. A esta solución, se agregó ácido N-(2-pirazina)carbonil-L-fenil-L-leucina borónico (VIII-15) y se agitaron hasta disolverse. Se agregó glicina al recipiente y la glicina residual se enjuagó con agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente principal. La mezcla se agitó hasta que la glicina se disolvió por completo. Se agregó suficiente agua al volumen del lote. La mezcla se filtró a través de un filtro de 0,22 µm. Las alícuotas de la solución filtrada se colocaron en frascos. Los frascos se cerraron con tapones de liofilización y se colocaron sobre estantes de la cámara de liofilización mantenidos a 20 °C. Los estantes de la cámara de liofilización se

112

enfriaron hasta -45 °C utilizando la velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura durante 200 minutos. El estante se entibió hasta -20 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura durante 480 minutos. El estante se enfrió nuevamente hasta -45 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura. Después de 200 minutos, la cámara de liofilización se evacuó con y la presión de la cámara se ajustó hasta 150 micrones con nitrógeno. Los estantes de la cámara se entibieron hasta -25 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada, y se mantuvo a esa temperatura durante 3000 minutos. Después que cada termocupla del producto leyó -25 °C o más caliente, el estante se entibió hasta 27 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 600 minutos. al final de la fase de secado terminal, la presión de la cámara se restauró utilizando nitrógeno, y los frascos se cerraron y se removieron. La solución pre-liofilizada contenía: 52 mM de citrato; y 3% de glicina (como se muestra en la tabla 28 a continuación).

	Componente	Cantidad/mL	mM	Lote	Cantidad por frasco
1.	Compuesto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg
2.	Monohidrato ácido cítrico, USP/EP	0,004097 g	19,5	1,229 g	14,34 mg
3.	Dihidrato citrato de sodio, 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.	Agua para inyección, USP/EP	n/a	n/a	Llenar hasta el volumen del lote	n/a
6.	Volumen total	n/a	n/a	300 mL	3,5 mL
7.	PH final medido	n/a	n/a	4,90	n/a

15 **Tabla 28: Composición del lote**

Ejemplo 50: Polvo liofilizado 5

[0384] Se preparó en la forma que se describe en el Ejemplo 49. La solución pre-liofilizada contenía: 52 mM de citrato; y 3% de glicina (como se muestra en la tabla 29 a continuación). En este ejemplo, el pH de la solución pre-liofilizada se ajustó hasta el pH final medido por la adición de 2N HCl.

20

No.	Componente	Cantidad/mL	mM	Lote	Cantidad por frasco
1.	Compuesto (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg
2.	Monohidrato ácido cítrico, USP/EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3.	Dihidrato citrato de sodio, 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.	Agua para inyección, USP/EP	n/a	n/a	Llenar hasta el volumen del lote	n/a
6.	Volumen total del lote	n/a	n/a	300 mL	3,5 mL
7.	PH final medido	n/a	n/a	5,84	n/a

Tabla 29: Composición del lote

Ejemplo 50: Polvo liofilizado 6

[0385] Un recipiente limpio se cargó con agua para inyección. Se agregaron ácido cítrico y citrato de sodio y se agitaron hasta disolverse. A esta solución, se agregó ácido 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoil)amino]acetil} amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-diil}diacético (I-1) y se agitó hasta disolverse. Se agregó glicina al recipiente y la glicina residual se enjuagó con agua, y los enjuagues se agregaron al recipiente principal. La mezcla se agitó hasta que la glicina se disolvió por completo. Se agregó suficiente agua al volumen del lote. La mezcla se filtró a través de un filtro de 0,22 µm. Las alícuotas de la solución filtrada se colocaron en los frascos esterilizados. Los frascos se cerraron con tapones de liofilización y se colocaron sobre estantes de la cámara de liofilización mantenidos a 20°C. Los estantes de la cámara de liofilización se enfriaron hasta -45 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada, y a continuación se mantuvieron a esta temperatura durante 200 minutos. El estante se enfrió hasta -20 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y a continuación se mantuvo a esa temperatura durante 480 minutos. El estante se enfrió nuevamente hasta -45 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada y se mantuvo a esa temperatura. Después de 200 minutos, la cámara de liofilización se evacuó, y la presión de la cámara se ajustó hasta 150 micrones con nitrógeno. Los estantes de la cámara se enfriaron hasta -25 °C utilizando una velocidad de rampa apropiada, y se

mantuvo a esa temperatura durante 3000 minutos. Después que cada termocupla del producto leyó -25 °C o más caliente, el estante se entibió hasta 27 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 600 minutos. Al final de la fase de secado terminal, la presión de la cámara se restauró utilizando nitrógeno, y los frascos se cerraron y se removieron. La composición de la solución pre-liofilizada fue 55 mM de citrato; y 3% de glicina (como se muestra en la tabla 30 a continuación).

No.	Componente	Cantidad/mL	mM	Lote	Cantidad por frasco
1.	Compuesto (I-1) [expresado como la cantidad de compuesto (VIII-1)]	0,001 g	2,75	0,50 g	3,5 mg
2.	Monohidrato ácido cítrico, USP/EP	0,0012 g	5,5	0,578 g	4,2 mg
3.	Dihidrato citrato de sodio, 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.	Agua para inyección, USP/EP	n/a	n/a	Llenar hasta el volumen del lote	n/a
6.	Volumen total	n/a	n/a	500 mL	3,5 mL

Tabla 30: Composición del lote

Ejemplo 51: Reconstitución del polvo liofilizado

[0386] Los polvos liofilizados (por ej., como se prepararon en los Ejemplos 46-50) se analizaron utilizando XRPD, DSC, cromatografía gaseosa, y Karl Fisher para la estructura de la torta, estabilidad de la torta, solvente residual, y humedad residual, respectivamente. Los polvos liofilizados se reconstituyeron con la cantidad apropiada de agua estéril para inyección o con solución al 0,9% de cloruro de sodio estéril para inyección. Las soluciones reconstituidas se analizaron utilizando HPLC, y RMN, para pureza, y porcentaje de éster.

Ejemplo 52: Preparación de la formulación de ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido) acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (**I-1**) Forma 2 para administración parenteral u oral

[0387] Un recipiente se cargó con agua y se agregaron monohidrato ácido cítrico y dihidrato citrato de sodio y se agitaron hasta disolverse. A esta solución, se agregó ácido 2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-diclorobenzoil)amino]acetil} amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-diil}diacético (**I-1**) Forma 2, y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución. A esta solución, se agregó cloruro de sodio y se agitó hasta disolverse. Se agregó suficiente agua al volumen del lote y la solución se filtró a través de una membrana PES de 0,2 µm. Las alícuotas de la solución filtrada se colocaron en frascos. Los frascos se cerraron con tapones y se almacenaron a -20 °C. La composición del lote y el frasco es la que se describe a continuación en la tabla

No.	Componente	Cantidad/mL	mM	Lote	Cantidad por frasco
1.	Compuesto (I-1) [expresado como la cantidad de compuesto (VIII-1)]	0,001 g	2,75	20 g	3,3 mg
2.	Monohidrato ácido cítrico, USP/EP	0,0012 g	5,5	23,198 g	3,282 mg
3.	Dihidrato citrato de sodio, USP/EP	0,0147 g	49,5	291,183 g	48,05 mg
4.	Cloruro de sodio, USP/EP	0,0045 g	77	89,991 g	14,85 mg
5.	Agua para inyección, USP/EP	n/a	n/a	Llenar hasta el volumen del lote	n/a
6.	Volumen total	n/a	n/a	20 L	3,3 mL
7.	PH final medido	n/a	n/a	5,72	n/a

Tabla 31: Composición del lote

Ejemplo 53: Método de ensayo analítico 1

[0388] HPLC de fase inversa utilizando una columna C8 a 25 °C con detección ultravioleta (UV) a 225 nm.

[0389] Fase móvil: El sistema de gradiente comienza a 85% de fase móvil A (0,01% de ácido trifluoroacético en agua) y 15% de fase móvil B (0,01% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo) y finaliza a 75% de fase móvil B después de 40 minutos.

- 5 [0390] La muestra de ensayo se preparó disolviendo el contenido de las cápsulas en diluyente el cual es 15:85 (v/v) acetonitrilo:20mM de citrato buffer. En estas condiciones acuosas, el compuesto de fórmula (I-1) hidroliza por complete la porción de éster de citrato de la molécula para dar el compuesto de fórmula (VIII-1) en una relación molecular 1:1. La presencia del compuesto de fórmula (VIII-1)
- 10 en la muestra de ensayo se confirma por comparación del tiempo de retención de la muestra y el del estándar de referencia. La cantidad del compuesto de fórmula (VIII-1) presente en una muestra se calcula a partir del área bajo el pico, en una comparación peso a peso incluyendo la conversión del peso molecular, con el área bajo el pico del estándar de referencia. El estándar de referencia emplead
- 15 es una cantidad conocida del compuesto de fórmula (I-1), de pureza conocida, el cual se prepara en las mismas condiciones de hidrolización que la muestra de ensayo. El límite de cuantificación para el método es 0,05% y el límite calculado de detección es 0,02%.

Ejemplo 54: Método de ensayo analítico 2

- 20 [0391] HPLC de fase normal utilizando elución isocrática con una fase móvil de 40/60/0,1 (v/v/v) THF/n-Hexano/TFA sobre una columna de HPLC de ciano a 25°C durante 8 minutos, con detección UV a 230 nm.

- [0392] La muestra de ensayo se prepara disolviendo el contenido de las cápsulas en 40/60 (v/v) THF/n-Hexano. En estas condiciones, el compuesto de fórmula (I-1) no se hidroliza al compuesto de fórmula (VIII-1). La cantidad del compuesto de
- 25 fórmula (VIII-1) presente en la muestra de ensayo se calcula a partir del área bajo el pico, sobre una comparación peso a peso, con el área bajo el pico del estándar de referencia. El estándar de referencia empleado es una cantidad conocida del compuesto de fórmula (VIII-1), de conocida pureza, el cual se prepara en las
- 30 mismas condiciones de hidrolización que la muestra de ensayo. El límite de cuantificación para la detección del compuesto de fórmula (I-1) es 0,2%.

- [0393] A fin de calcular la cantidad de compuesto de fórmula (I-1) presente en una muestra de ensayo, se emplearon tanto el Método de Ensayo Analítico 1 como el Método de Ensayo Analítico 2. El Método de Ensayo Analítico 1 se utiliza para
- 35 calcular la cantidad sobre una base en peso del compuesto de fórmula (VIII-1) que está presente en una muestra de ensayo, que contiene el compuesto de fórmula

(I-1). El Método de Ensayo Analítico 2 además se utiliza para calcular la cantidad del compuesto de fórmula (VIII-1) presente en la muestra del compuesto de fórmula (I-1) obtenida sin hidrólisis inducida.

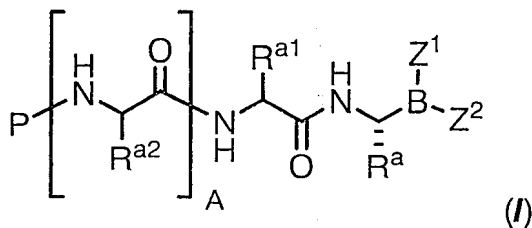
5 [0394] La cantidad del compuesto de fórmula (VIII-1) obtenida a partir del Método de Ensayo Analítico 1 menos la cantidad del compuesto de fórmula (VIII-1) obtenida del Método de Ensayo Analítico 2 da la cantidad medida del compuesto de fórmula (VIII-1) que se produce por la hidrólisis inducida del compuesto de fórmula (I-1) presente en la muestra de ensayo. Sobre la base de una relación molecular 1:1, un cálculo de peso molecular da la cantidad del compuesto de
10 fórmula (I-1) presente en la muestra de ensayo.

[0395] Mientras que la invención anterior ha sido descrita en detalle a los fines de claridad y entendimiento, estas realizaciones particulares deben considerarse como ilustrativas y no restrictivas. Los expertos en la técnica apreciarán a partir de la lectura de esta divulgación que varios cambios en forma y detalle se pueden
15 realizar sin apartarse del alcance de la invención, la cual debe definirse por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas.

[0396] La literatura de patentes y científica a la que se hace referencia en la presente establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y
20 científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entienden normalmente los expertos en la técnica a la cual pertenece esta invención. Las patentes emitidas, solicitudes y referencias que se mencionan en la presente se incorporan como referencia en la misma medida que si cada una de ellas fuera específica e individualmente indicada a ser incorporadas como referencia. En el
25 caso de incongruencias, la presente divulgación, incluyendo definiciones, estarán vigentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

5 A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o un resto bloqueador del grupo amino;

R^{a} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, o

10 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

$\text{R}^{\text{a}1}$ es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, o

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

15 cada $\text{R}^{\text{a}2}$ independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} ,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, o

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

cada R^{B} independientemente es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no

20 sustituido;

cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o

heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R^4 sobre el mismo átomo de

nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo

de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del átomo de

25 nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O,

y S;

cada R^5 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o

heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{5a} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo,

30 o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{5b} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo,

o heterociclilo sustituido o no sustituido;

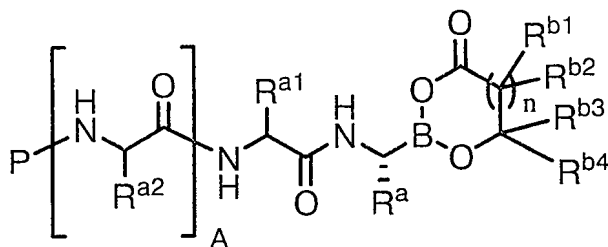
cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y es hidrógeno, -CN, o -NO₂;

m es 0, 1, o 2; y

- 5 Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno; o Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado por la fórmula (II):



(II)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

cada uno de R^{b1} y R^{b2} independientemente es hidrógeno, -CO₂H, -OH o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno, -CO₂H, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o no sustituido;

o R^{b2} y R^{b4} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, y R^{b1} y R^{b3} , tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros fusionado sustituido o no sustituido que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S, donde dicho anillo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo no aromático de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S;

o R^{b2} y R^{b4} están ausentes, y R^{b1} y R^{b3} , tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros fusionado sustituido o no sustituido que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S, donde dicho anillo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo no aromático de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo integrado por O, N, y S; y

n es 0 o 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , o $-(CH_2)_p-CO_2H$; y p es 0, 1, o 2.
4. El compuesto de la reivindicación 3 donde P es $R^c-C(O)-$, $R^c-O-C(O)-$,
 5 $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$, $R^c-S(O)_2-$, o $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$;
 R^c se selecciona del grupo integrado por alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-R^D$, $-T^1-R^D$, y $-T^1-R^{2c}$;
 T^1 es una cadena alquileo C_{1-6} sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados, donde la cadena alquileo es opcionalmente interrumpida por –
 10 $C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, o $-O-$;
 R^D es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido;
 R^{2c} es halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)-N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, o $-C(O)N(R^4)_2$;
 15 cada R^{3a} independientemente se selecciona del grupo integrado por $-F$, $-OH$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)-NH_2$, y $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$;
 cada R^{3b} independientemente es un alifático C_{1-3} sustituido o no sustituido con R^{3a} o R^7 ; o dos sustituyentes R^{3b} sobre el mismo átomo de carbono, tomados juntos
 20 con el átomo de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros;
 cada R^7 es un grupo aromático sustituido o no sustituido; y
 R^{4c} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , o $ar(C_{1-4})\text{alquilo } C_{6-10}$, la porción arilo del cual es sustituida o no sustituida.
- 25 5. El compuesto de la reivindicación 3, donde A es 0;
 R^{a1} es hidrógeno, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; y
 m es 0.
6. El compuesto de la reivindicación 3, donde P es $R^c-C(O)-$ o $R^c-S(O)_2-$ y R^c es $-R^D$.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^D es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionados del grupo integrado por fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihydrobenzoxazinilo.
- 35 8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R^D está sustituido sobre los átomos de carbono que pueden sustituirse con 0-1 R^d y 0-2 R^{8d} ;

cada R^d independientemente es alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} o halo; y
 cada R^{8d} independientemente es alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} o halo.

9. El compuesto de la reivindicación 4, donde A es 0;

R^a es alifático C_{1-6} , o $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$;

5 R^{a1} es hidrógeno, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P es $R^c-C(O)-$ o $R^c-S(O)_2-$;

R^c es $-R^D$; y

m es 0 o 1.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^a es alifático C_{1-6} .

10 11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^{a1} es $-CH_2-R^B$;

R^B es fenilo; y

R^D es 2-pirazinilo.

12. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^{a1} es $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

R^{5a} es alifático C_{1-6} ; y

15 R^{5b} es hidrógeno; y

R^D es 6-fenil-2-piridinilo-.

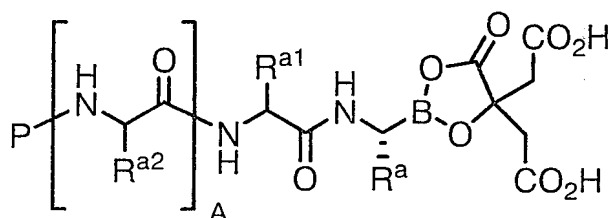
13. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^{a1} es hidrógeno, y

R^D es 2,5-diclorofenilo.

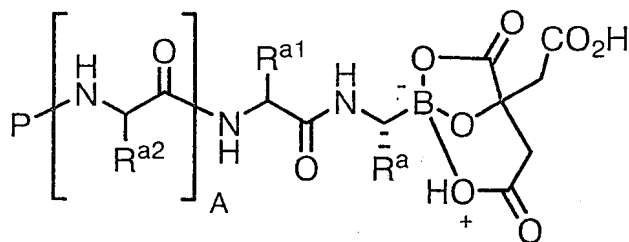
14. El compuesto de la reivindicación 3, donde Z^1 y Z^2 juntos forman un resto
 20 que deriva de ácido cítrico.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en una forma sustancialmente
 cristalina.

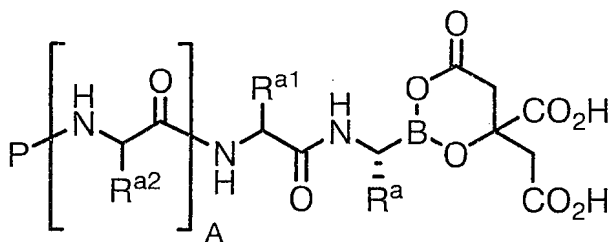
16. El compuesto de la reivindicación 14, caracterizado por la fórmula (III), (IIIa),
 (IV), (IVa):



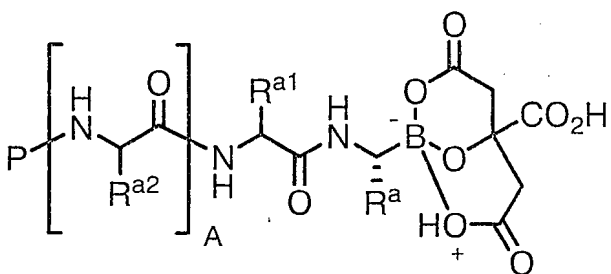
(III);



(IIIa);



(IV);



(IVa);

o una mezcla del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^a es alifático C_{1-6} .

5 18. El compuesto de la reivindicación 16, donde A es 0, y R^{a1} es hidrógeno, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^{5b}$; y P es $R^c-C(O)-$ y R^c es $-R^D$.

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde R^D es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionado del grupo integrado por fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihidrobenzoxazinilo.

20. El compuesto de la reivindicación 19, donde R^a es isobutilo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde R^{a1} es $-CH_2-R^B$; R^B es fenilo; y

15 R^D es 2-pirazinilo.

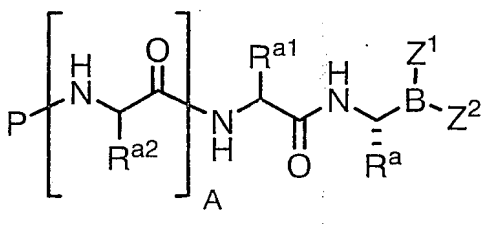
22. El compuesto de la reivindicación 20, donde R^{a1} es hidrógeno, y R^D es 2,5-diclorofenilo.

23. El compuesto de la reivindicación 20, donde R^{a1} es $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; R^{5a} es alifático C_{1-6} ; y

20 R^{5b} es hidrógeno; y

R^D es 6-fenil-2-piridinilo-.

24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I):



(I)

o una forma cristalina del mismo, un relleno, y opcionalmente un lubricante;

25 donde:

A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o un resto bloqueador del grupo amino;

R^a es hidrógeno, alifático C_{1-6} , C_{1-6} fluoroalifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$,

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

R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , C_{1-6} fluoroalifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$,

10 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, o
 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

cada R^{a2} independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} ,
 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, o
 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

15 cada R^B independientemente es un sistema anular mono o bicíclico
sustituido o no sustituido;

cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R^4 sobre el mismo
átomo de nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo
20 heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del
átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente
seleccionados de N, O, y S;

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

25 cada R^{5a} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{5b} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

30 cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo
sustituido o no sustituido;

Y es hidrógeno, -CN, o -NO₂;

m es 0, 1, o 2; y

Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi
carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno; o
35 Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico,
donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, donde la composición farmacéutica opcionalmente comprende además un fluidificante, y opcionalmente comprende además un buffer.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, aproximadamente 86,5% hasta aproximadamente 99,8% de un relleno, opcionalmente hasta aproximadamente 1,5% de un lubricante, opcionalmente hasta aproximadamente 5% de un fluidificante, y opcionalmente hasta aproximadamente 5% de un buffer, en peso como un porcentaje del peso total.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo; aproximadamente 97% hasta aproximadamente 99,8% de un relleno; y opcionalmente hasta aproximadamente 1,5% de un lubricante, en peso como un porcentaje del peso total.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 2% del compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo; y aproximadamente 98% hasta aproximadamente 99,75% de un relleno, en peso como un porcentaje del peso total.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación farmacéutica oral.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, donde la forma de dosificación farmacéutica oral es una cápsula.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3% en peso, como un porcentaje del peso total.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 2% en peso, como un porcentaje del peso total.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 97% hasta aproximadamente 99,8%, en peso como un porcentaje del peso total.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 98% hasta aproximadamente 99,75%, en peso como un porcentaje del peso total.

5 35. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 86,5% hasta aproximadamente 99,8%, en peso como un porcentaje del peso total.

10 36. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

15 38. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el lubricante, cuando está presente, está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 1,5%, en peso como un porcentaje del peso total.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el lubricante, cuando está presente, está presente en una cantidad de aproximadamente 1%, en peso como un porcentaje del peso total.

20 40. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el lubricante, cuando está presente, se selecciona del grupo integrado por estearato de magnesio, gliceril behenato, aceite vegetal hidrogenado, talco, estearato de zinc, estearato de calcio, estearato de sacarosa, estearil fumarato de sodio, y mezclas de los mismos.

25 41. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el lubricante es estearato de magnesio.

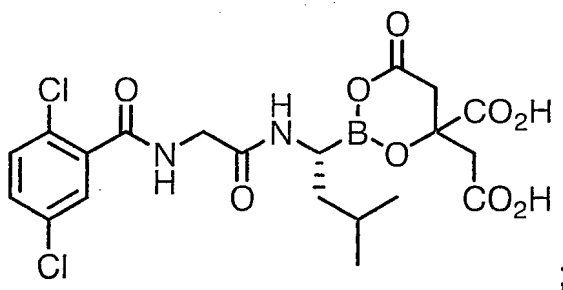
42. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el fluidificante, cuando está presente, está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 5%, en peso como un porcentaje del peso total.

30 43. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el fluidificante, cuando está presente está presente en una cantidad de aproximadamente 1%, en peso como un porcentaje del peso total.

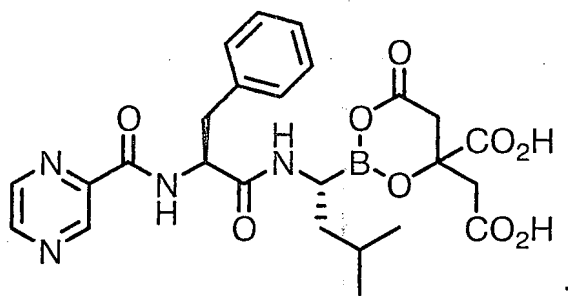
44. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el fluidificante, cuando está presente, es talco.

126

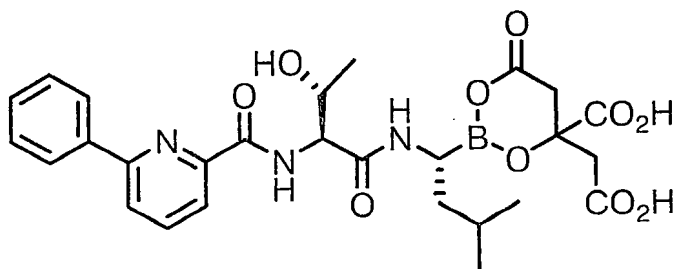
45. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el buffer, cuando está presente, está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 5%, en peso como un porcentaje del peso total.
46. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el buffer, cuando está presente, está presente en una cantidad de aproximadamente 2%, en peso como un porcentaje del peso total.
47. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el buffer, cuando está presente, es citrato de sodio.
48. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde:
- 10 el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;
 A es 0;
 R^a es isobutilo;
 R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;
 P es $R^c-C(O)-$;
 15 R^c es $-R^D$;
 m es 0 o 1;
 el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos; y
 20 el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio.
49. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15), o (I-18):



(I-1)



(I-15)



(I-18);

el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos; y

el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio.

50. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde:

el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;

A es 0;

10 R^a es isobutilo;

R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P es $R^c-C(O)-$;

R^c es $-R^D$;

m es 0 o 1;

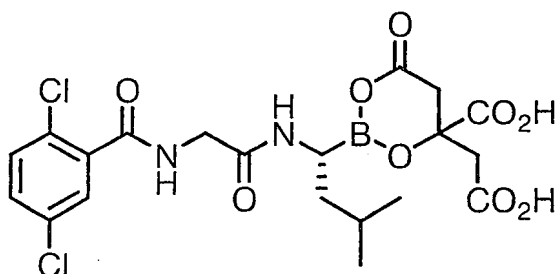
15 el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos;

el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio;

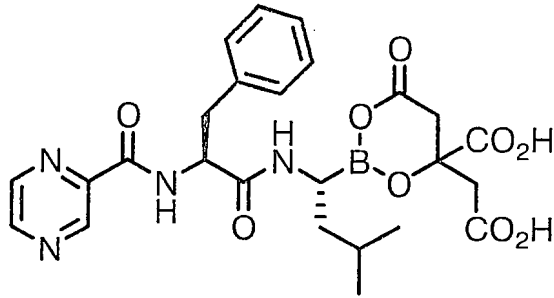
el fluidificante, cuando está presente, es talco; y

20 el buffer, cuando está presente, es citrato de sodio.

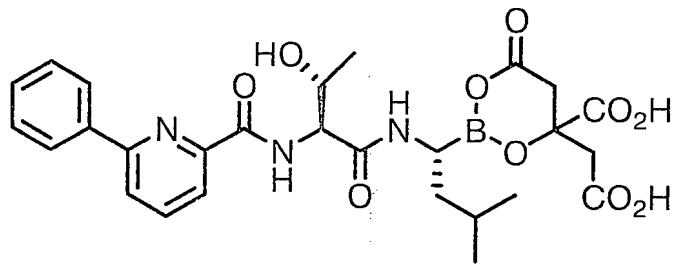
51. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-18):



(I-1)

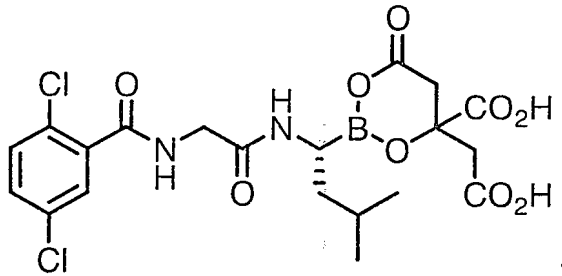


(I-15)



(I-18);

- 5 el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos;
- el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio;
- el fluidificante, cuando está presente, es talco; y
- 10 el buffer, cuando está presente, es citrato de sodio.
52. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I-1):



(I-1)

- 15 o una forma cristalina del mismo, un relleno, y opcionalmente un lubricante.
53. La composición farmacéutica de la reivindicación 52, donde:
- el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos; y
- 20 el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio.
54. La composición farmacéutica de la reivindicación 52, donde la forma cristalina es la Forma 2.

129

55. La composición farmacéutica de la reivindicación 52, donde la composición farmacéutica opcionalmente comprende además un fluidificante, y opcionalmente comprende además un buffer.

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 55, donde:

5 el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos;

el lubricante, cuando está presente, es estearato de magnesio;

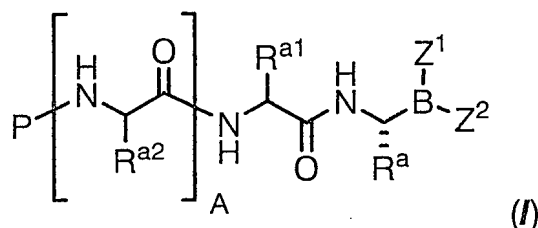
el fluidificante, cuando está presente, es talco; y

10 el buffer, cuando está presente, es citrato de sodio.

57. Una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende el compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 3,0 mg del compuesto de fórmula (VIII-1).

58. Una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende aproximadamente 0,143 mg hasta aproximadamente 4,3 mg del compuesto de fórmula (I-1), o una forma cristalina del mismo, medida en aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 3,0 mg del compuesto de fórmula (VIII-1), sobre una base peso por peso.

59. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I):



o una forma cristalina del mismo, un agente de carga; y un buffer;

donde:

25 A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o un resto bloqueador del grupo amino;

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

30 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5\text{a}}\text{)-OR}^{5\text{b}}$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

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

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

cada R^{a2} independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} ,

$-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$,
 5 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, o
 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

cada R^B independientemente es un sistema anular mono o bicíclico sustituido o no sustituido;

10 cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, y S;

15 cada R^5 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{5a} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 cada R^{5b} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y es hidrógeno, -CN, o -NO₂;

m es 0, 1, o 2; y

25 Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno; o Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

60. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el agente de
 30 carga está presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v hasta aproximadamente 5% p/v.

61. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el agente de
 carga está presente en una cantidad de aproximadamente 3% p/v.

62. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el agente de
 35 carga es glicina.

63. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el buffer es citrato de sodio, y ácido cítrico.

64. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;

5 A es 0;

R^a es isobutilo;

R^{a1} es hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P es $R^c-C(O)-$;

R^c es $-R^D$;

10 m es 0 o 1;

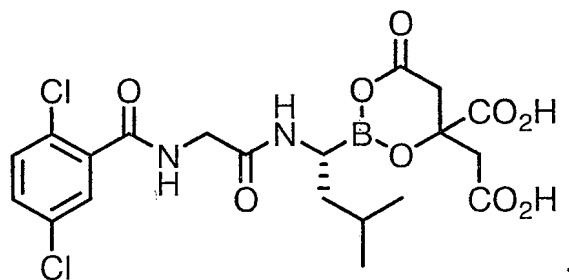
el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

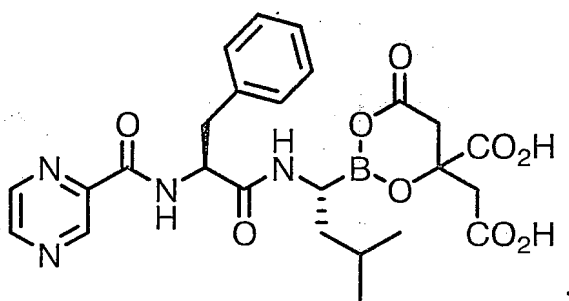
65. La composición farmacéutica de la reivindicación 59 donde

el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-

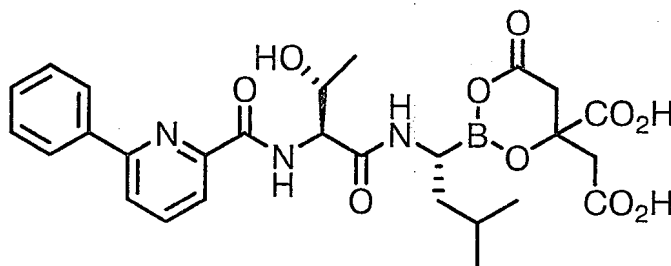
15 18):



(I-1)



(I-15)

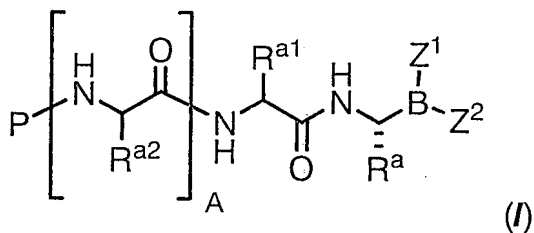


(I-18);

el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

66. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) en un polvo liofilizado:



donde:

5 A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o un resto bloqueador del grupo amino;

R^a es hidrógeno, alifático C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆, -(CH₂)_m-CH₂-R^B,
 -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂,
 -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}, o
 10 -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵;

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

15 cada R^{a2} independientemente es hidrógeno, alifático C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆,
 -(CH₂)_m-CH₂-R^B, -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂,
 -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}, o
 -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵;

20 cada R^B independientemente es un sistema anular mono o bicíclico
 sustituido o no sustituido;

cada R⁴ independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
 heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R⁴ sobre el mismo
 átomo de nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo
 heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del
 25 átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente
 seleccionados de N, O, y S;

cada R⁵ independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
 heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

30 cada R^{5a} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
 heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{5b} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
 heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y es hidrógeno, -CN, o -NO₂;

m es 0, 1, o 2; y

- 5 Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno; o Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

67. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, comprende además
10 un agente de carga, y un buffer.

68. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, donde el agente de carga es glicina.

69. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, donde el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

- 15 70. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico; A es 0;

R^a es isobutilo;

R^{a1} es hidrógeno, C₁₋₆ alifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

- 20 P es $R^c-C(O)-$;

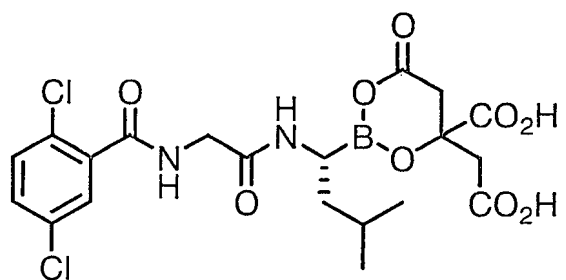
R^c es $-R^D$;

m es 0 o 1;

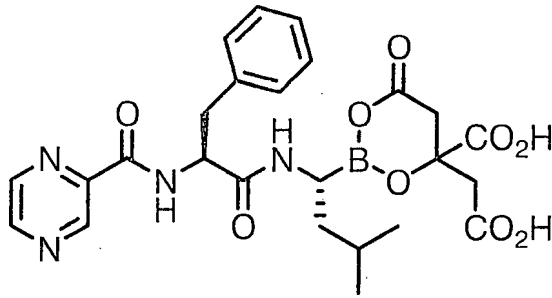
el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

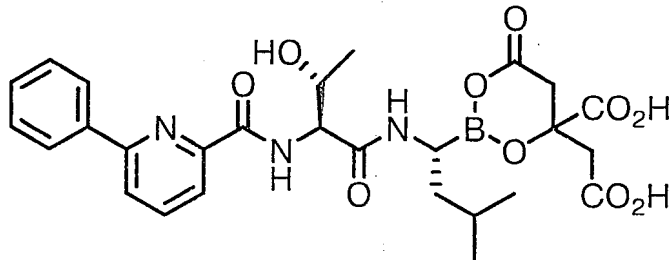
- 25 71. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, donde el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-18):



(I-1)



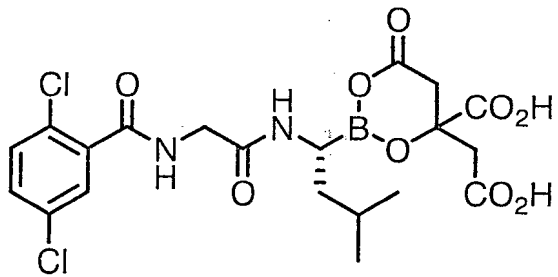
(I-15)



(I-18);

- 5 el agente de carga es glicina; y
el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

72. Una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende el compuesto de fórmula (I-1), en un polvo liofilizado:



(I-1)

10

donde:

el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg del compuesto de fórmula (VIII-1).

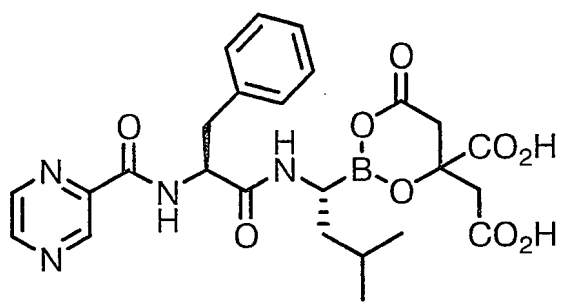
- 15 73. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 72, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 3,5 mg del compuesto de fórmula (VIII-1).
74. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 72, donde la composición farmacéutica comprende además glicina, citrato de sodio y ácido cítrico.
- 20

135

75. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 74, donde la cantidad de glicina presente es aproximadamente 0,01g hasta aproximadamente 0,50 g.

76. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 74, donde el citrato de sodio y ácido cítrico está presente en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,005 g hasta aproximadamente 0,250 g de ion de citrato.

77. Una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende el compuesto de fórmula (I-15), en un polvo liofilizado:



(I-15);

donde:

el compuesto de fórmula (I-15) está presente en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg del compuesto de fórmula (VIII-15).

78. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 77, donde el compuesto de fórmula (I-15) está presente en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 3,5 mg del compuesto de fórmula (VIII-15).

79. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 77, donde la composición farmacéutica comprende además glicina, citrato de sodio y ácido cítrico.

80. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 77, donde la cantidad de glicina presente es aproximadamente 0,01g hasta aproximadamente 0,50 g.

81. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 77, donde el citrato de sodio y ácido cítrico está presente en una cantidad equivalente hasta aproximadamente 0,005 g hasta aproximadamente 0,250 g de ion de citrato.

82. Un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-1) en forma de un polvo liofilizado, el método que comprende los pasos:

(f-1) combinar:

i. agua;

- ii. el compuesto (I-1);
- iii. glicina;
- iv. citrato de sodio; y
- v. ácido cítrico; para formar una mezcla; y

5 (f-2) liofilizar la mezcla.

83. Un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-15) en forma de un polvo liofilizado, el método que comprende los pasos

(g-1) combinar:

- 10 i. una mezcla de solvente acuosa que comprende agua y alcohol ter butílico;
- ii. el compuesto (VIII-15);
- iii. glicina;
- iv. citrato de sodio; y
- 15 v. ácido cítrico; para formar una mezcla y

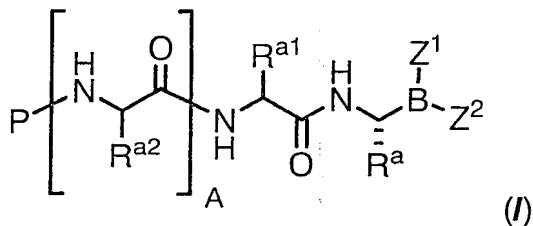
(g-2) liofilizar la mezcla.

84. El método de la reivindicación 83, donde el alcohol ter-butílico en la mezcla solvente acuosa está presente en una cantidad de aproximadamente 3% v/v hasta aproximadamente 6% v/v de alcohol ter-butílico.

20 85. Un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-1) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho proceso que comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-1) de acuerdo con la reivindicación 72 con agua para inyección.

25 86. Un método para la preparación de una composición farmacéutica del compuesto (I-15) como una forma de dosificación farmacéutica líquida, dicho método que comprende el paso de reconstituir un polvo liofilizado del compuesto (I-15) de acuerdo con la reivindicación 77 con agua para inyección.

87. Una composición farmacéutica líquida que comprende el compuesto de fórmula (I):



30

un buffer, y opcionalmente un modificador de tonicidad;
donde:

A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o un resto bloqueador del grupo amino;

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

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

10 cada R^{a2} independientemente es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} ,
 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, o
 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

15 cada R^B independientemente es un sistema anular mono o bicíclico
 sustituido o no sustituido;

cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
 heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R^4 sobre el mismo
 átomo de nitrógeno, tomados juntos con el átomo de nitrógeno, forman un anillo
 heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del
 20 átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo independientemente
 seleccionados de N, O, y S;

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

25 cada R^{5a} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
 heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{5b} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo,
 heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo
 sustituido o no sustituido;

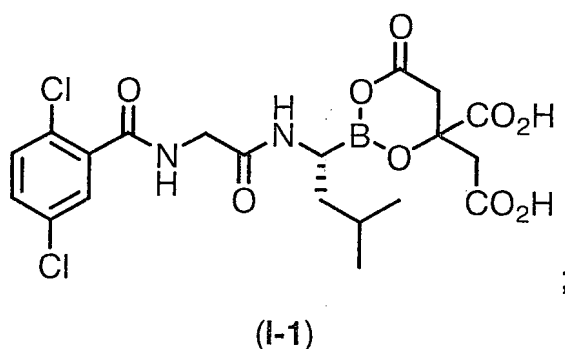
30 Y es hidrógeno, -CN, o -NO₂;

m es 0, 1, o 2; y

Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi
 carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno; o
 Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico,
 35 donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

128

88. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 87, donde el modificador de tonicidad, cuando está presente, es cloruro de sodio.
89. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 87, donde el buffer es citrato de sodio, y ácido cítrico.
- 5 90. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 87 donde:
el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;
A es 0;
 R^a es isobutilo;
 R^{a1} es hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;
10 P es $R^c-C(O)-$;
 R^c es $-R^D$;
 m es 0 o 1;
el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico; y
el modificador de tonicidad, cuando está presente, es cloruro de sodio.
- 15 91. Una composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria que comprende el compuesto de fórmula (I-1):



donde:

- 20 el compuesto de fórmula (I-1) está presente a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml hasta aproximadamente 3 mg/ml del compuesto de fórmula (VIII-1).
92. La composición farmacéutica líquida de dosificación unitaria de la reivindicación 91, comprende además citrato de sodio, ácido cítrico y cloruro de sodio.
- 25 93. Un método para tratar cáncer, que comprende la administración de una cantidad eficaz para uso terapéutico de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 24, 52, 57, 58, 59, 72, 77, y 87.

COMPUESTOS DE ÉSTER BORONATO y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS

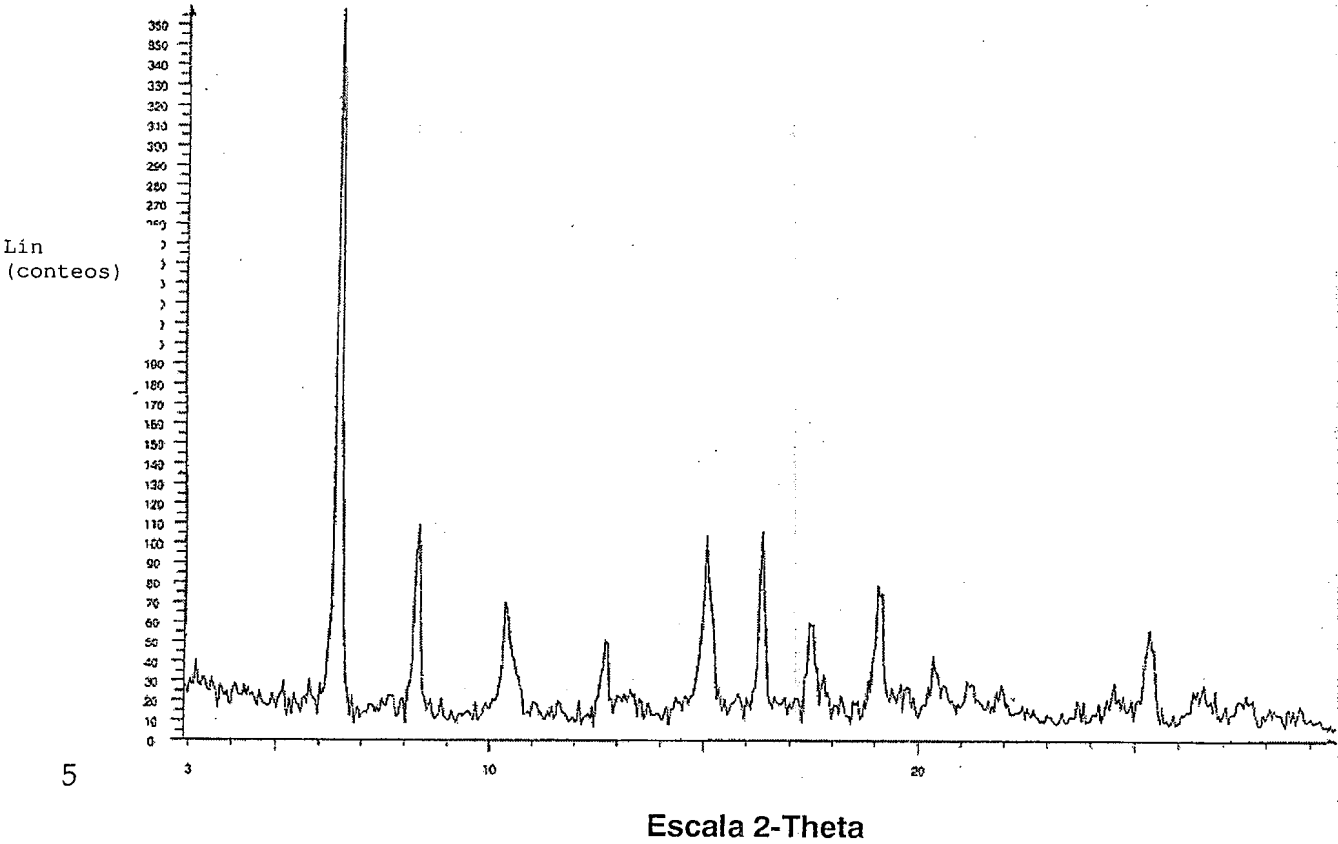
RESUMEN

[0397] La presente invención provee compuestos novedosos útiles como
5 inhibidores de proteasoma. La invención además provee composiciones
farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos para
utilizar las composiciones en el tratamiento de varias enfermedades.

~~140~~
140

FIGURAS

FIGURA 1



5

5

5

FIGURA 2

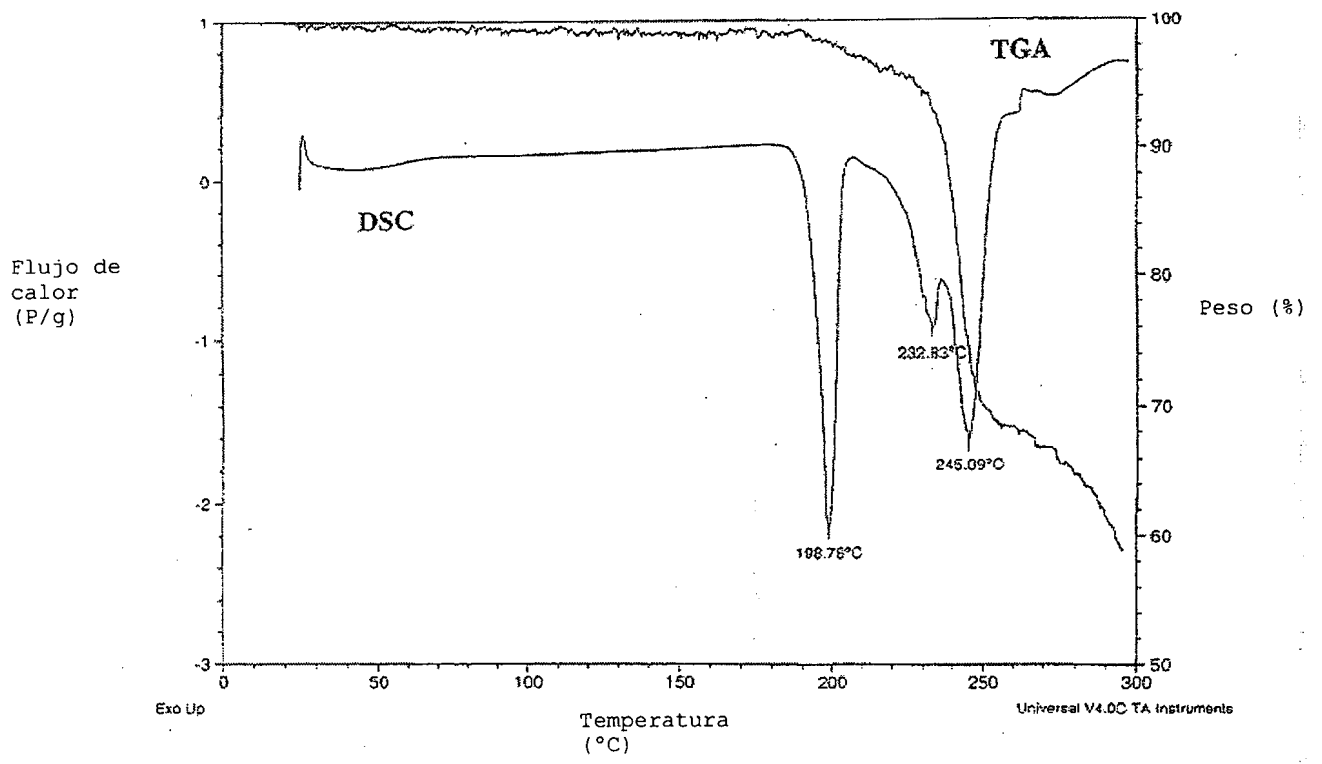


FIGURA 3

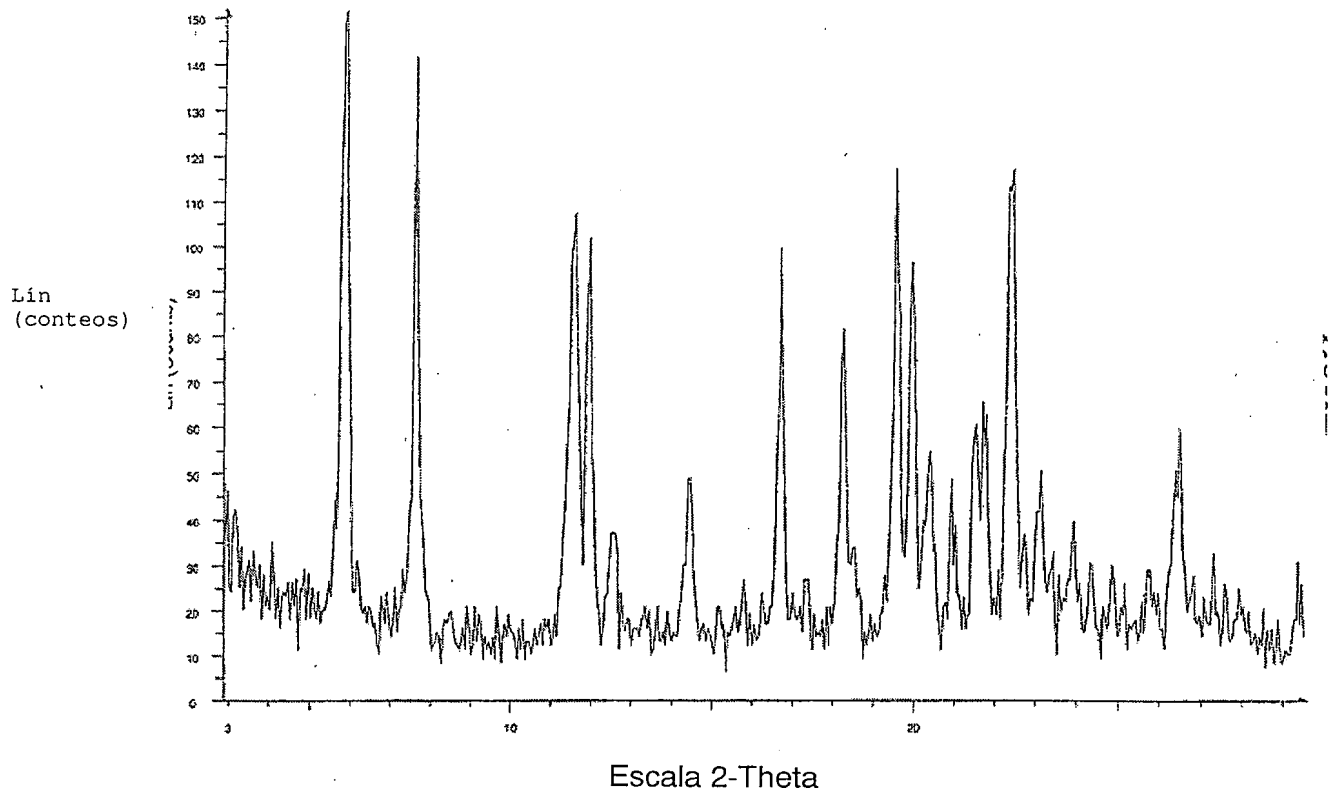
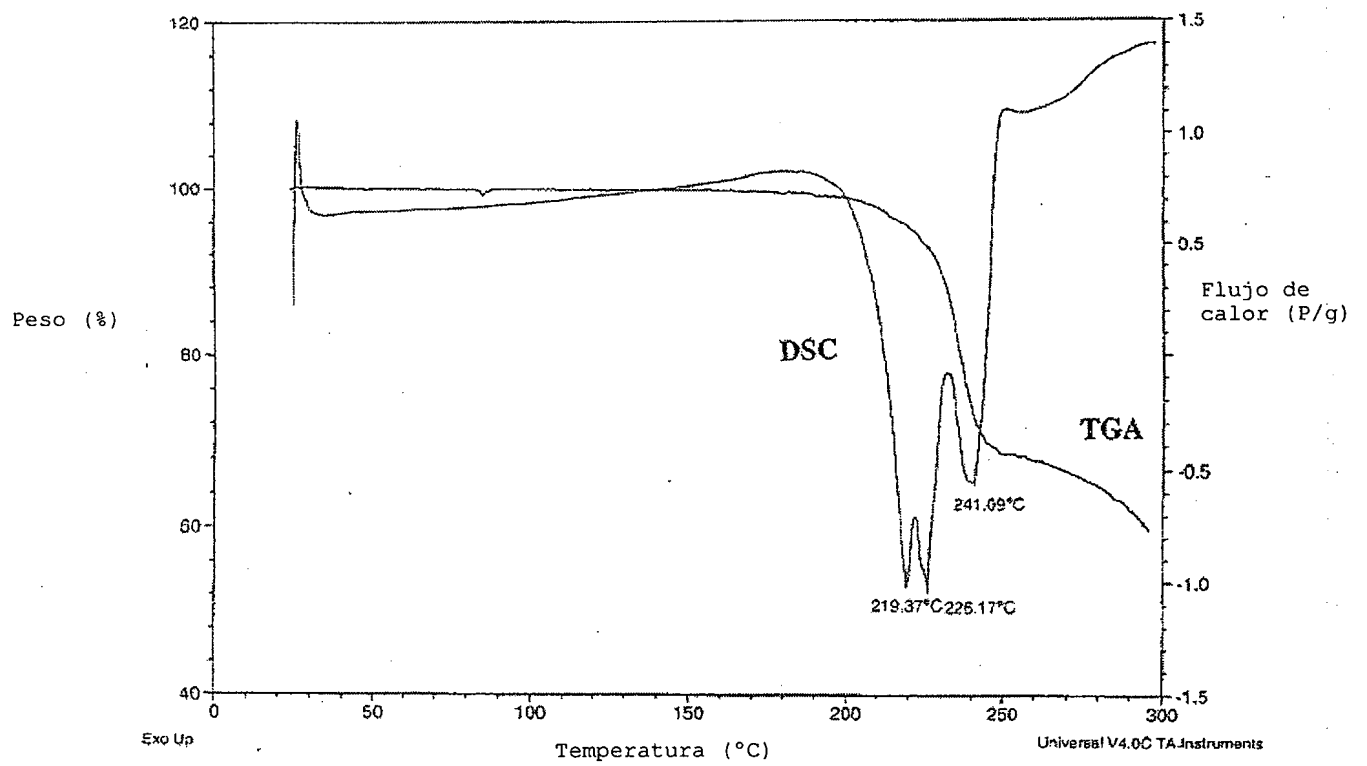
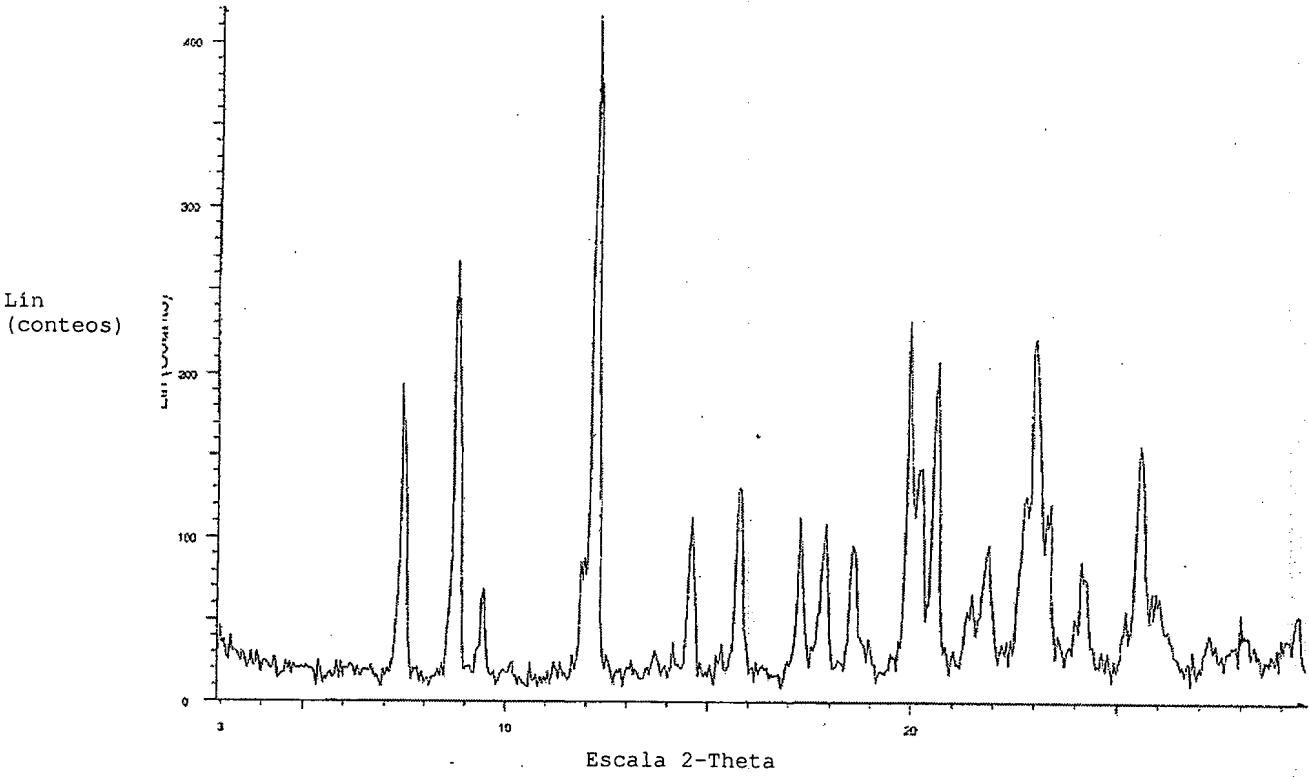


FIGURA 4



~~143~~
144

FIGURA 5



145

FIGURA 6

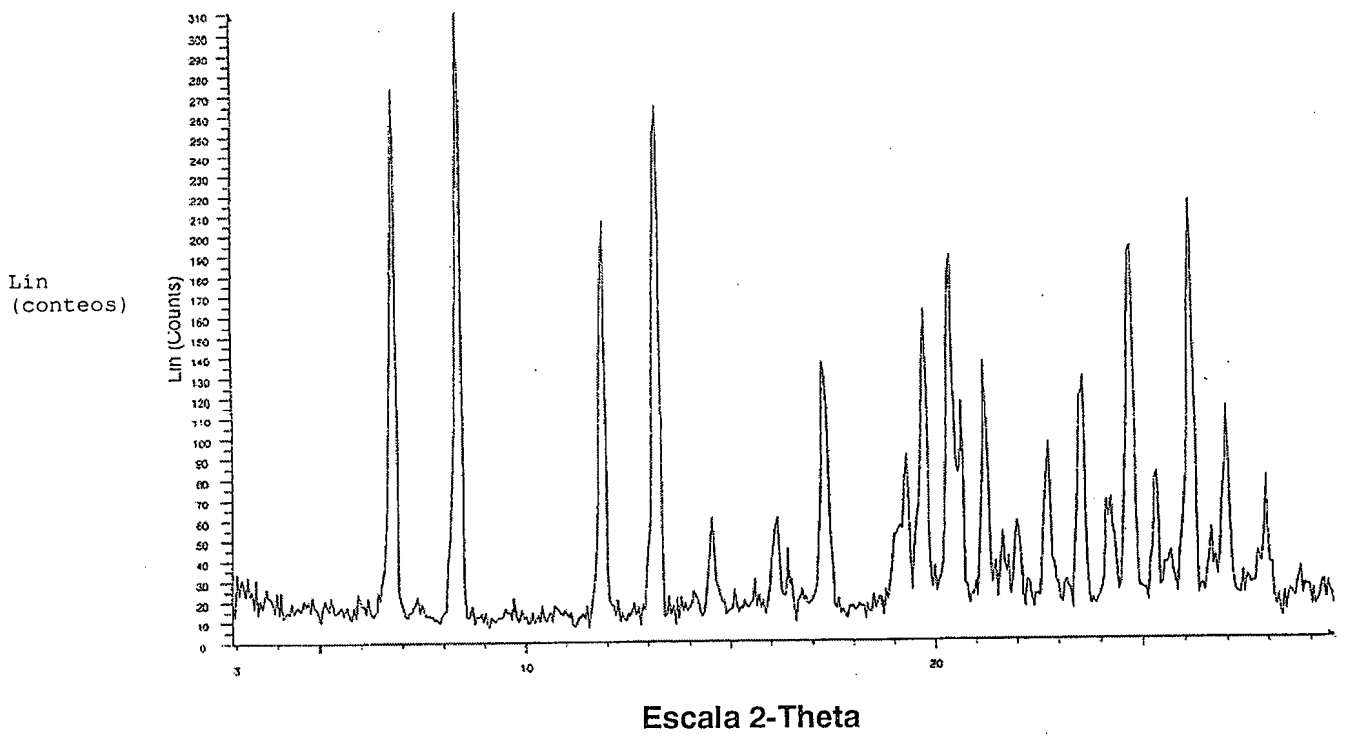
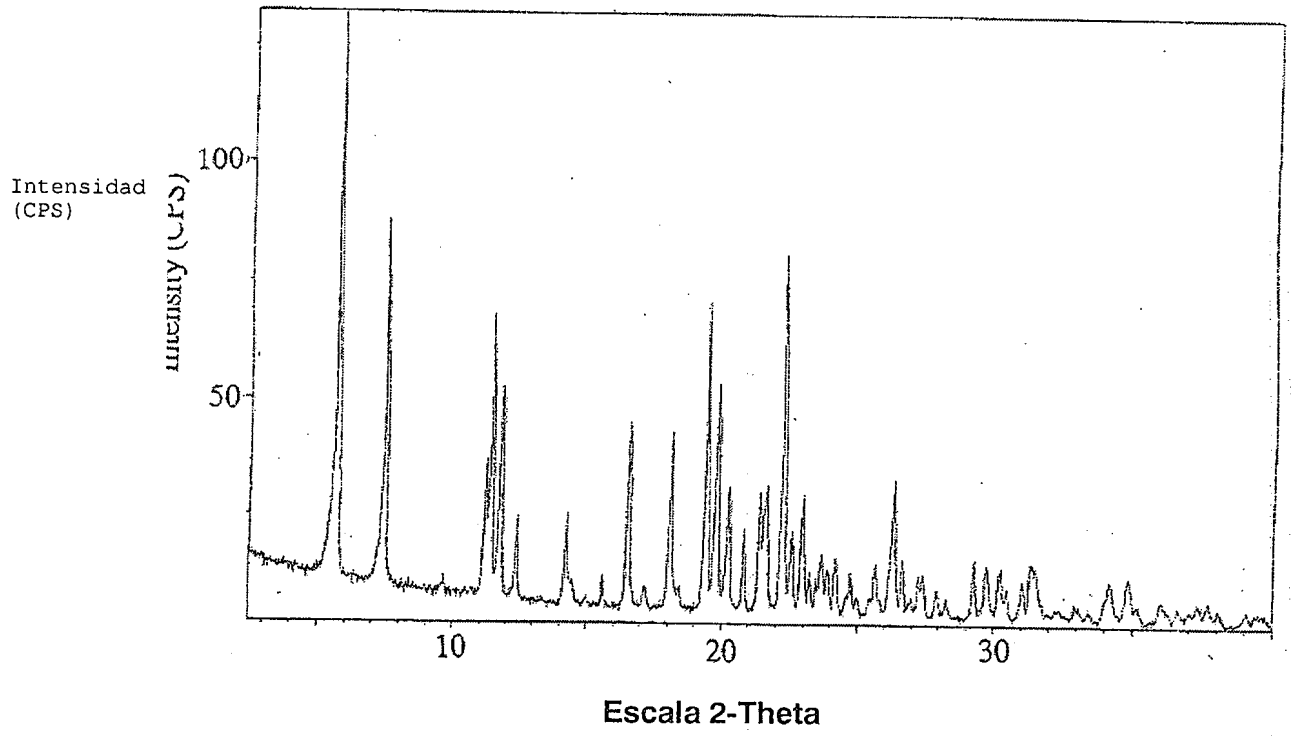


FIGURA 7



~~143~~
143

FIGURA 8

