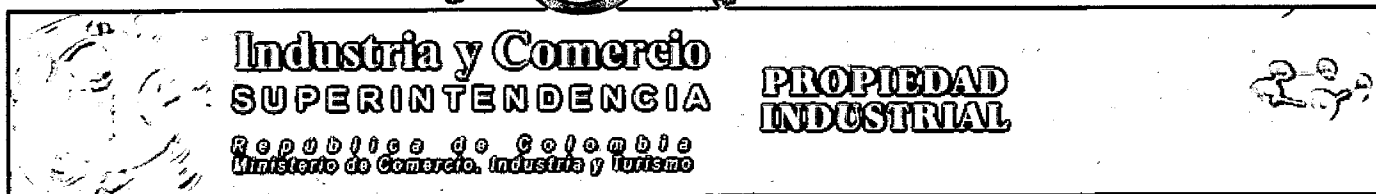


PCT



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



10-161489

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: COMPUESTOS DE ESTER BORONATO Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LOS MISMOS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07F 5/02, C07F 5/04,
C07F 5/06, A61K 38/05, A61P 35/00, A61P 29/00

71. SOLICITANTE: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: 40 Landsdowne Street, Cambridge,
Massachussets 02139, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., 23 DIC. 2010

17-01-2011



PETITORIO

NA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161489- -00000-0000

Fecha: 2010-12-23 13:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

FORMULARIO UNICO DE S
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I	☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.
Dirección: 40 Landsdowne Street,
Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Nacionalidad o Domicilio: Cambridge,
Massachusetts, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.	☐	NIT	☐
C.E.	☐	Otro	☐
		Cual	_____
Número		_____	

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección: CALLE 94A No. 7A-09
Teléfono: 7560770 Fax: 7550158
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.	☒	NIT	☐
C.E.	☐	Otro	☐
		Cual	_____
Número		2.930.616	TPA 2.698

4

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2009/003602	Fecha	16/06/2009
Publicación Internacional No.	WO 2009/154737 A1	Fecha	23/12/2009

6

Título (54)

COMPUESTOS DE ESTER BORONATO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LOS MISMOS

7

Clasificación Internacional (51)

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

8

Prioridad

(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	17/06/2008	61/132,244
US	31/03/2009	61/211,499

SI ☒ NO ☐

9

Comprobantes de pago Nos.

10-109,451 y 10-109,454

Fecha

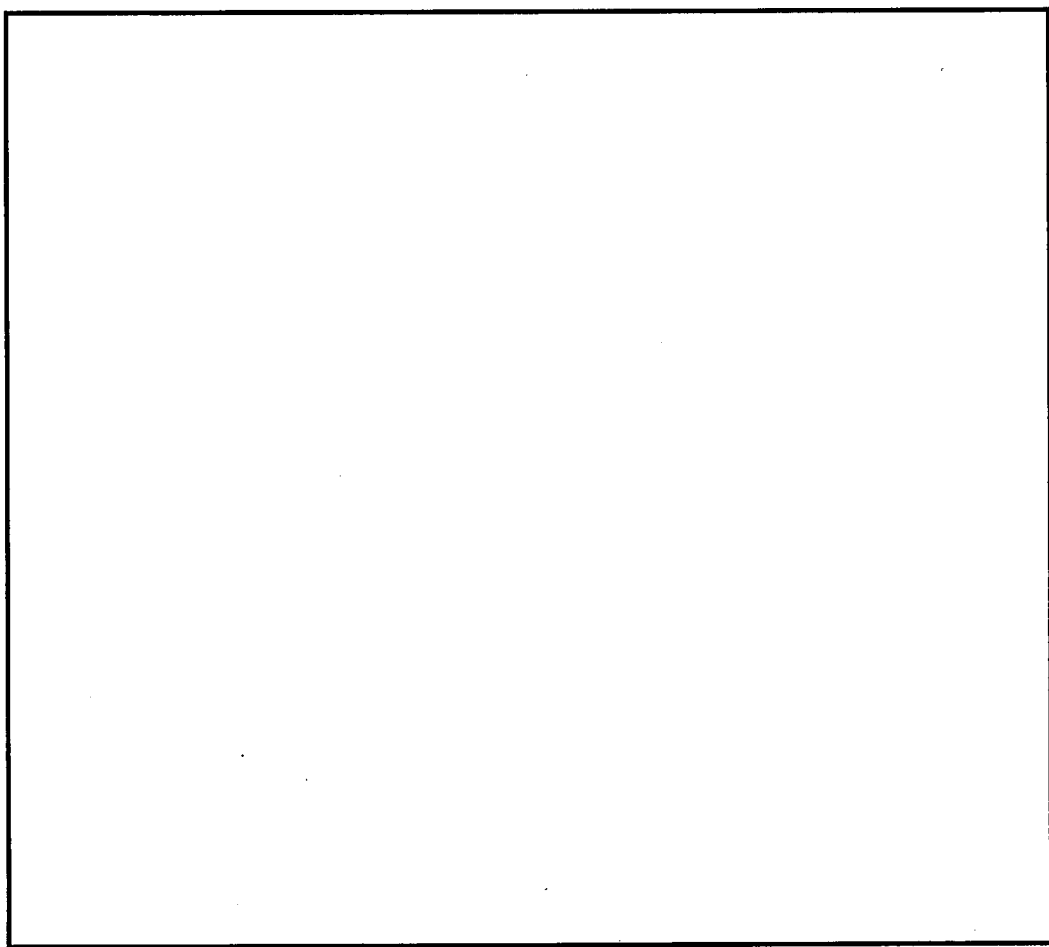
Diciembre 22, 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

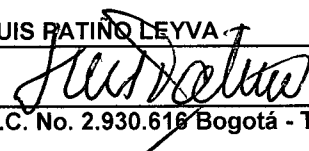
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

23 DIC. 2010

NOMBRE: LUIS PATINO LEYVA
FIRMA: 
C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **ERIC L. ELLIOT**
35 N. Crescent Circuit
Brighton, MA 02135
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. **ABU J. FERDOUS**
5 Squire Road
Winchester, MA 01890
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3. **MICHAEL J. KAUFMAN**
230 Waltham Street
Lexington, MA 02421
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4. **SONJA A. KOMAR**
68 Thomas Street
Belmont, MA 02478
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5. **DEBRA L. MAZAIK**
44 Pleasant Street
Hopkinton, MA 01748
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6. **QUENTIN J. MCCUBBIN**
104 Cross Street
Belmont, MA 02478
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7. **PHOUNG M. NGUYEN**
129 Franklin Street, # 218
Cambridge, MA 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
8. **VAITHIANATHAN PALANIAPPAN**
7 Spruce Circle
Andover, MA 01810
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9. **RAYMOND D. CZYNSKI** (Folio-283) Raymond D. Skwierczynski
122 Salem Street
Andover, MA 01810
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
10. **NOBEL T. TRUONG**
26 Stallbrook Street
Milford, MA 01757
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

11. **CSANAD M. VARGA**
95 Jackson Street
Cambridge, MA 02140
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
12. **PETER N. ZAWANEH**
854 Massachusetts Avenue # 12
Cambridge, MA 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 109,451
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161489- -00000-0000

Fecha: 2010-12-23 13:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

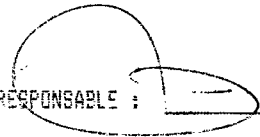
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4780090	22/12/2010	17,471,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 109,454
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161489- -00000-0000

Fecha: 2010-12-23 13:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

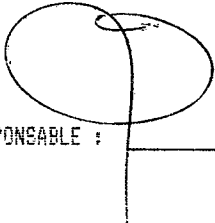
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4790090	22/12/2010	17,471,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
93 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	2,158,000.00
	TOTAL :	\$ 2,158,000.00

SON: DOS MILLONES CIENTO CINCUENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDAG. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciled in Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial emblems and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this 6th day of December, 2005
Cambridge, MA, U.S.A.

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

BY: Ian R. Silverman
Ian R. Silverman, Associate General Counsel

Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombre(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.

17 DIC 2010

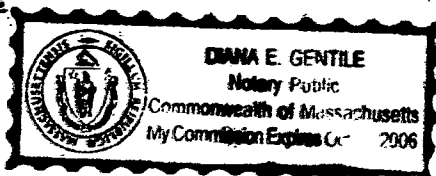
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned Diana E. Gentile certifies: that the preceding signature(s) reading Jan R. Silman is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Assistant General of Millenium Pharmaceuticals, Inc., that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Cambridge, MA in accordance with the Laws of Delaware.
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in Cambridge, MA on this 6th day of December
of 2005

Diana E. Gentile

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(a) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____

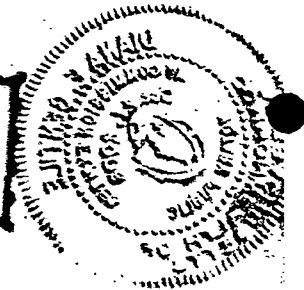
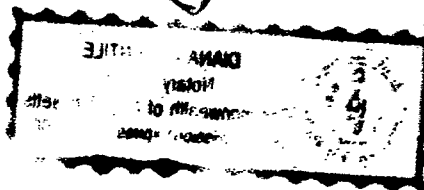
Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.

17 DIC 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWANER 12.805

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
8 day of Dec 2008, a Notary Public
in and for the Department of Cundinamarca
Albert L. Themes
Notary Public

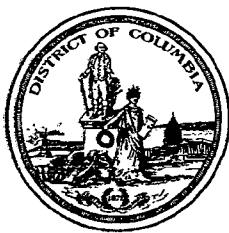
My commission expires 6/14 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLOMBIA
My Commission Expires 6/14/2009

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogota, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

17 DIC 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

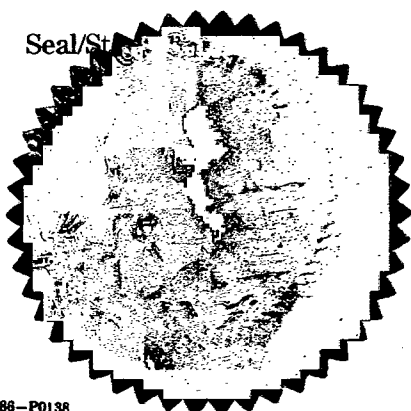
ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

4. bears the seal/stamp of _____
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
12TH DECEMBER 2005
6. the _____ day of _____
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 149773
9. Seal/Stamp



86-P0138

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

17 DIC 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

10. Signature

Patricia Elwood
Patricia Elwood (Interim)

Traducción Oficial del Inglés de los sellos, las autenticaciones y la apostilla adjuntas al poder que la compañía MILLENIUM PHARMACEUTICALS INC. domiciliada en Cambridge, Massachussets, Estados Unidos de América, otorga a Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

[Sello:] DIANA E. GENTILE
Notaria Pública
Estado de Massachussets
Mi comisión expira Octubre 27/2006

CERTIFICO MEDIANTE LA PRESENTE QUE
ESTE ES EL DOCUMENTO ORIGINAL
SAMI SWANEK 12.8.05

Suscrito y juramentado en mi presencia, el
día de hoy 8 de Diciembre de 2005, un
Notario Público en y para Washington D.C.

ALBERT L. THEMES
NOTARIO PUBLICO DISTRITO DE COLUMBIA
Mi comisión expira 6/14/2009
(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

17 DIC 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. Distrito de Columbia, Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por: ALBERT L. THEMES
3. En su calidad de: NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL
DISTRITO DE COLUMBIA
4. Y lleva el sello oficial: DE NOTARIO PUBLICO EN Y PARA
EL DISTRITO DE COLUMBIA

CERTIFICADO

5. En: Washington D.C.
6. El día: 12 DE DICIEMBRE DE 2005
7. Por: El Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el No. 149773
9. Sello: SECRETARÍA DISTRITO DE COLUMBIA
10. Firma: Patricia Elwood (Interina)

Como Notario Veintiseis del Circolo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

17 DIC 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

10121505132163

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ACOPIE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

899257

Jose Mendez
FIRMA, PARECE EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2007 SEP 20 P 12:00

UCC
BOGOTÁ D.C.

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

17 DIC 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 December 2009 (23.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/154737 A1

(51) International Patent Classification:

C07F 5/02 (2006.01) A61K 38/05 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07F 5/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/003602

(22) International Filing Date:

16 June 2009 (16.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/132,244 17 June 2008 (17.06.2008) US
61/211,499 31 March 2009 (31.03.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MIL-
LENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 40
Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ELLIOTT, Eric, L.
[US/US]; 35 N. Crescent Circuit, Brighton, MA 02135
(US). FERDOUS, Abu, J. [US/US]; 5 Squire Road,
Winchester, MA 01890 (US). KAUFMAN, Michael, J.
[US/US]; 230 Waltham Street, Lexington, MA 02421
(US). KOMAR, Sonja, A. [CA/US]; 68 Thomas Street,
Belmont, MA 02478 (US). MAZAIK, Debra, L.
[US/US]; 44 Pleasant Street, Hopkinton, MA 01748 (US).
MCCUBBIN, Quentin, J. [AU/US]; 104 Cross Street,
Belmont, MA 02478 (US). NGUYEN, Phoung, M. [US/
US]; 129 Franklin Street, #218, Cambridge, MA 02139
(US). PALANIAPPAN, Vaithianathan [US/US]; 7
Spruce Circle, Andover, MA 01810 (US). SKWIER-
CZYNSKI, Raymond, D. [US/US]; 122 Salem Street,

Andover, MA 01810 (US). TRUONG, Nobel, T.
[US/US]; 26 Stallbrook Street, Milford, MA 01757 (US).
VARGA, Csanad, M. [US/US]; 95 Jackson Street, Cam-
bridge, MA 02140 (US). ZAWANEH, Peter, N.
[US/US]; 854 Massachusetts Avenue, #12, Cambridge,
MA 02139 (US).

(74) Agents: KLUNDER, Janice, M. et al.; Millennium Phar-
maceuticals, INC., 40 Landsdowne Street, Cambridge,
MA 02139 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: BORONATE ESTER COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides novel compounds useful as proteasome inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various diseases.

**BORONATE ESTER COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
THEREOF**

Priority

[001] This application claims priority from U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/132,244, filed June 17, 2008, and U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/211,499, filed March 31, 2009; both which are hereby incorporated by reference in their entirety.

Field of the Invention

[002] The present invention relates to boronate ester compounds useful as proteasome inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention, and methods of using the compositions in the treatment of various diseases.

Background of the Invention

[003] Boronic acid and boronate ester compounds display a variety of pharmaceutically useful biological activities. Shenvi *et al.*, U.S. Pat. No. 4,499,082 (1985), discloses that peptide boronic acids are inhibitors of certain proteolytic enzymes. Kettner and Shenvi, U.S. Pat. No. 5,187,157 (1993), U.S. Pat. No. 5,242,904 (1993), and U.S. Pat. No. 5,250,720 (1993), describe a class of peptide boronic acids that inhibit trypsin-like proteases. Kleeman *et al.*, U.S. Pat. No. 5,169,841 (1992), discloses *N*-terminally modified peptide boronic acids that inhibit the action of renin. Kinder *et al.*, U.S. Pat. No. 5,106,948 (1992), discloses that certain boronic acid compounds inhibit the growth of cancer cells. Magde *et al.*, WO 04/022070 discloses peptide boronic acid compounds that inhibit thrombin. Boucher, U.S. Patent Application Pub. No. 2006/0084592 discloses various basic addition salts of peptide boronic acid compounds. Bachovchin *et al.*, WO 07/005991, discloses peptide boronic acid compounds that inhibit fibroblast activating protein.

[004] Boronic acid and ester compounds hold particular promise as inhibitors of the proteasome, a multicatalytic protease responsible for the majority of intracellular protein turnover. Adams *et al.*, U.S. Patent No. 5,780,454 (1998), describes peptide boronic ester and acid compounds useful as proteasome inhibitors. The reference also describes the use of boronic ester and acid compounds to reduce the rate of muscle protein degradation, to reduce the activity of NF- κ B in a cell, to reduce the rate of degradation of p53 protein in a cell, to inhibit cyclin degradation in a cell, to inhibit the growth of a cancer cell, and to inhibit NF- κ B dependent cell adhesion. Furet *et al.*, WO 02/096933, Chatterjee *et al.*, WO 05/016859, and Bernadini *et al.*, WO 05/021558 and WO 06/08660, disclose additional boronic ester and acid compounds that are reported to have proteasome inhibitory activity.

[005] Ciechanover, *Cell*, 79:13-21 (1994), discloses that the proteasome is the proteolytic component of the ubiquitin-proteasome pathway, in which proteins are targeted for degradation by

conjugation to multiple molecules of ubiquitin. Ciechanover also discloses that the ubiquitin-proteasome pathway plays a key role in a variety of important physiological processes. Rivett *et al.*, *Biochem. J.* 291:1 (1993) discloses that the proteasome displays tryptic-, chymotryptic-, and peptidylglutamyl- peptidase activities. Constituting the catalytic core of the 26S proteasome is the 20S proteasome. McCormack *et al.*, *Biochemistry* 37:7792 (1998), teaches that a variety of peptide substrates, including Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, and Z-Leu-Leu-Glu-2NA, wherein Suc is *N*-succinyl, AMC is 7-amino-4-methylcoumarin, and 2NA is 2-naphthylamine, are cleaved by the 20S proteasome.

[006] Proteasome inhibition represents an important new strategy in cancer treatment. King *et al.*, *Science* 274:1652-1659 (1996), describes an essential role for the ubiquitin-proteasome pathway in regulating cell cycle, neoplastic growth and metastasis. The authors teach that a number of key regulatory proteins, including, cyclins, and the cyclin-dependent kinases p21 and p27^{KIP1}, are temporally degraded during the cell cycle by the ubiquitin-proteasome pathway. The ordered degradation of these proteins is required for the cell to progress through the cell cycle and to undergo mitosis.

[007] Furthermore, the ubiquitin-proteasome pathway is required for transcriptional regulation. Palombella *et al.*, *Cell*, 78:773 (1994), teaches that the activation of the transcription factor NF- κ B is regulated by proteasome-mediated degradation of the inhibitor protein I κ B. In turn, NF- κ B plays a central role in the regulation of genes involved in the immune and inflammatory responses. Read *et al.*, *Immunity* 2:493-506 (1995), teaches that the ubiquitin-proteasome pathway is required for expression of cell adhesion molecules, such as E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993), teaches that cell adhesion molecules are involved in tumor metastasis and angiogenesis *in vivo*, by directing the adhesion and extravasation of tumor cells to and from the vasculature to distant tissue sites within the body. Moreover, Beg and Baltimore, *Science* 274:782 (1996), teaches that NF- κ B is an anti-apoptotic controlling factor, and inhibition of NF- κ B activation makes cells more sensitive to environmental stress and cytotoxic agents.

[008] The proteasome inhibitor VELCADE® (bortezomib; *N*-2-pyrazinecarbonyl-L-phenylalanine-L-leucineboronic acid) is the first proteasome inhibitor to achieve regulatory approval. Mitsiades *et al.*, *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), reviews the clinical studies leading to the approval of bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients who have received at least one prior therapy. Fisher *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 30:4867 (2006), describes an international multi-center Phase II study confirming the activity of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Ishii *et al.*, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007), and Roccaro *et al.*, *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), discuss a number of molecular mechanisms that may contribute to the antitumor activities of bortezomib.

[009] Structural analysis reported by Voges *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015 (1999) reveals that the 20S proteasome comprises 28 subunits, with the catalytic subunits $\beta 1$, $\beta 2$, and $\beta 5$ being responsible for peptidylglutamyl, tryptic, and chymotryptic peptidase activity, respectively. Rivett *et al.*, *Curr. Protein Pept. Sci.*, 5:153 (2004) discloses that when the proteasome is exposed to certain cytokines, including IFN- γ and TNF- α , the $\beta 1$, $\beta 2$, and $\beta 5$ subunits are replaced with alternate catalytic subunits, $\beta 1i$, $\beta 2i$, and $\beta 5i$, to form a variant form of the proteasome known as the immunoproteasome.

[010] Orłowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220 (2005), discloses that the immunoproteasome also is expressed constitutively in some cells derived from hematopoietic precursors. The author suggests that inhibitors specific for the immunoproteasome may allow for targeted therapy against cancers arising from hematologic origins, thereby potentially sparing normal tissues, such as gastrointestinal and neurological tissues, from side effects.

[011] Unfortunately, boronic acid compounds are relatively difficult to obtain in analytically pure form. For example, Snyder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 80: 3611 (1958), teaches that arylboronic acid compounds readily form cyclic trimeric anhydrides under dehydrating conditions. Also, alkylboronic acids and their boroxines are often air-sensitive. Korcek *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 242 (1972), teaches that butylboronic acid is readily oxidized by air to generate 1-butanol and boric acid. These difficulties limit the pharmaceutical utility of boronic acid compounds, complicating the characterization of pharmaceutical agents comprising boronic acid compounds and limiting their shelf-life.

[012] Plamondon *et al.*, WO 02/059131 discloses stable, pharmaceutically acceptable compositions prepared from boronic acid compounds and sugars. There remains a need for additional stable formulations of boronic acid compounds.

Brief Description of the Drawings

[013] FIGURE 1 is a powder X-ray diffractogram of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 1.

[014] FIGURE 2 is a differential scanning calorimetry (DSC)/thermal gravimetric analysis (TGA) profile for 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 1.

[015] FIGURE 3 is a powder X-ray diffractogram of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2.

[016] FIGURE 4 is a differential scanning calorimetry (DSC)/thermal gravimetric analysis (TGA) profile for 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2.

[017] FIGURE 5 is a powder X-ray diffractogram of 2,5-dichloro-N-[2-((1*R*)-3-methyl-1-[(4*S*)-4-methyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl)amino]-2-oxoethyl]benzamide (I-7).

[018] FIGURE 6 is a powder X-ray diffractogram of 2,5-dichloro-N-(2-(((1*R*)-3-methyl-1-(4-oxo-4*H*-1,3,2-benzodioxaborinin-2-yl)butyl)amino)-2-oxoethyl)benzamide (I-13).

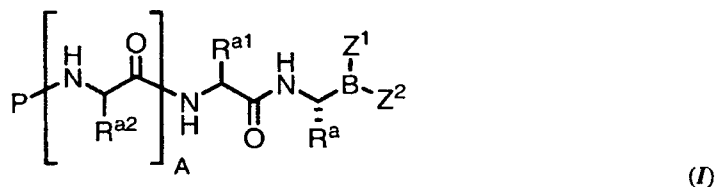
[019] FIGURE 7 is a powder X-ray diffractogram of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2.

[020] FIGURE 8 is a differential scanning calorimetry (DSC) profile of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2.

Description of the Invention

[021] The present invention provides novel boronate ester compounds and stable pharmaceutically acceptable compositions comprising them. These compounds and compositions are useful for inhibiting proteasome activity *in vitro* and *in vivo*, and are especially useful for the treatment of various cell proliferative diseases.

[022] In one aspect, the invention provides compounds of the general formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or thereof, wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

R^a is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, C₁₋₆ fluoroaliphatic, -(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}, or -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵;

R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

each R^{a2} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

each R^B independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5a} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5b} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

Y is hydrogen, $-CN$, or $-NO_2$;

m is 0, 1, or 2; and

Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from an alpha-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a beta-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

[023] In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, and additional excipients described herein, suitable for the production of an oral pharmaceutical dosage form.

[024] In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, and additional excipients described herein, suitable for the production of a lyophilized powder pharmaceutical dosage form.

[025] In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, and additional excipients described herein, suitable for the production of a liquid pharmaceutical dosage form.

[026] In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition, comprising the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant.

[027] In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition, comprising the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, optionally a lubricant, optionally a flow-aid, and optionally a buffer.

[028] In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition, comprising the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a bulking agent, and a buffer.

[029] In another aspect, the invention provides processes for the production of the pharmaceutical compositions of the invention.

[030] In another aspect, the invention provides methods for the use of the pharmaceutical compositions of the invention, for treating a patient having, or at risk of developing or experiencing a recurrence of, a proteasome-mediated disorder.

[031] In another aspect, the invention provides methods for the use of the pharmaceutical compositions of the invention for the treatment of cancer.

Definitions

[032] Unless otherwise explicitly stated, the term "proteasome" is intended to refer to both constitutive proteasome and immunoproteasome.

[033] The term "aliphatic" or "aliphatic group", as used herein, means a substituted or unsubstituted straight-chain, branched, or cyclic C₁₋₁₂ hydrocarbon, which is completely saturated or which contains one or more units of unsaturation, but which is not aromatic. For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, or alkynyl groups and hybrids thereof, such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl. In various embodiments, the aliphatic group has 1 to 12, 1 to 8, 1 to 6, 1 to 4, or 1 to 3 carbons.

[034] The terms "alkyl", "alkenyl", and "alkynyl", used alone or as part of a larger moiety, refer to a straight or branched chain aliphatic group having from 1 to 12 carbon atoms. For purposes of the present invention, the term "alkyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule is a saturated carbon atom. However, an alkyl group may include unsaturation at other carbon atoms. Thus, alkyl groups include, without limitation, methyl, ethyl, propyl, allyl, propargyl, butyl, pentyl, and hexyl.

[035] For purposes of the present invention, the term "alkenyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule forms part of a carbon-carbon double bond. Alkenyl groups include, without limitation, vinyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 1-pentenyl, and 1-hexenyl.

[036] For purposes of the present invention, the term "alkynyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule forms part of a carbon-carbon triple bond. Alkynyl groups include, without limitation, ethynyl, 1-propynyl, 1-butylnyl, 1-pentynyl, and 1-hexynyl.

[037] The term "cycloaliphatic", used alone or as part of a larger moiety, refers to a saturated or partially unsaturated cyclic aliphatic ring system having from 3 to about 14 members, wherein the aliphatic ring system is optionally substituted. In some embodiments, the cycloaliphatic is a monocyclic hydrocarbon having 3-8 or 3-6 ring carbon atoms. Nonlimiting examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, and cyclooctadienyl. In some embodiments, the cycloaliphatic is a bridged or fused bicyclic hydrocarbon having 6-12, 6-10, or 6-8 ring carbon atoms, wherein any individual ring in the bicyclic ring system has 3-8 members.

[038] In some embodiments, two adjacent substituents on the cycloaliphatic ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 3- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the term "cycloaliphatic" includes aliphatic rings that are fused to one or more aryl, heteroaryl, or heterocyclyl rings. Nonlimiting examples include indanyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxaliny, decahydronaphthyl, or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.

[039] The terms "aryl" and "ar-", used alone or as part of a larger moiety, e.g., "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refer to a C₆ to C₁₄ aromatic hydrocarbon, comprising one to three rings, each of which is optionally substituted. Preferably, the aryl group is a C₆₋₁₀ aryl group. Aryl groups include, without limitation, phenyl, naphthyl, and anthracenyl. In some embodiments, two adjacent substituents on the aryl ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the term "aryl", as used herein, includes groups in which an aryl ring is fused to one or more heteroaryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring. Nonlimiting examples of such fused ring systems include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnoliny, phthalaziny, quinazoliny, quinoxaliny, carbazolyl, acridiny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxaziny, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, fluorenyl, indanyl, phenanthridiny,

tetrahydronaphthyl, indolyl, phenoxazinyl, benzodioxanyl, and benzodioxolyl. An aryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "aryl" may be used interchangeably with the terms "aryl group", "aryl moiety", and "aryl ring".

[040] An "aralkyl" or "arylalkyl" group comprises an aryl group covalently attached to an alkyl group, either of which independently is optionally substituted. Preferably, the aralkyl group is C₆₋₁₀ aryl(C₁₋₆)alkyl, C₆₋₁₀ aryl(C₁₋₄)alkyl, or C₆₋₁₀ aryl(C₁₋₃)alkyl, including, without limitation, benzyl, phenethyl, and naphthylmethyl.

[041] The terms "heteroaryl" and "heteroar-", used alone or as part of a larger moiety, e.g., heteroaralkyl, or "heteroaralkoxy", refer to groups having 5 to 14 ring atoms, preferably 5, 6, 9, or 10 ring atoms; having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array; and having, in addition to carbon atoms, from one to four heteroatoms. The term "heteroatom" refers to nitrogen, oxygen, or sulfur, and includes any oxidized form of nitrogen or sulfur, and any quaternized form of a basic nitrogen. Thus, when used in reference to a ring atom of a heteroaryl, the term "nitrogen" includes an oxidized nitrogen (as in pyridine *N*-oxide). Certain nitrogen atoms of 5-membered heteroaryl groups also are substitutable, as further defined below. Heteroaryl groups include, without limitation, radicals derived from thiophene, furan, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, indolizine, naphthyridine, pteridine, pyrrolopyridine, imidazopyridine, oxazolopyridine, thiazolopyridine, triazolopyridine, pyrrolopyrimidine, purine, and triazolopyrimidine. As used herein, the phrase "radical derived from" means a monovalent radical produced by removal of a hydrogen radical from the parent heteroaromatic ring system. The radical (*i.e.*, the point of attachment of the heteroaryl to the rest of the molecule) may be created at any substitutable position on any ring of the parent heteroaryl ring system.

[042] In some embodiments, two adjacent substituents on the heteroaryl, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heteroaryl" and "heteroar-", as used herein, also include groups in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 4*H*-quinoliziny, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, and pyrido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-one. A heteroaryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the terms "heteroaryl ring", or "heteroaryl

group", any of which terms include rings that are optionally substituted. The term "heteroaralkyl" refers to an alkyl group substituted by a heteroaryl, wherein the alkyl and heteroaryl portions independently are optionally substituted.

[043] As used herein, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" refer to an optionally substituted mono-, bi-, or tricyclic group having 0-6, preferably 0-4 ring heteroatoms, and having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array. Thus, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" encompass both aryl and heteroaryl groups.

[044] As used herein, the terms "heterocycle", "heterocyclyl", "heterocyclic radical", and "heterocyclic ring" are used interchangeably and refer to a stable 3- to 7-membered monocyclic, or to a fused 7- to 10-membered or bridged 6- to 10-membered bicyclic heterocyclic moiety that is either saturated or partially unsaturated, and having, in addition to carbon atoms, one or more, preferably one to four, heteroatoms, as defined above. When used in reference to a ring atom of a heterocycle, the term "nitrogen" includes a substituted nitrogen. As an example, in a heterocyclyl ring having 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur or nitrogen, the nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2H-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl), or ^{*}NR (as in N-substituted pyrrolidinyl). A heterocyclic ring can be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure, and any of the ring atoms can be optionally substituted. Examples of such saturated or partially unsaturated heterocyclic radicals include, without limitation, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, and quinuclidinyl.

[045] In some embodiments, two adjacent substituents on a heterocyclic ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 3- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heterocycle", "heterocyclyl", "heterocyclyl ring", "heterocyclic group", "heterocyclic moiety", and "heterocyclic radical", are used interchangeably herein, and include groups in which a heterocyclyl ring is fused to one or more aryl, heteroaryl, or cycloaliphatic rings, such as indolinyl, 3H-indolyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the heterocyclyl ring. A heterocyclyl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "heterocyclylalkyl" refers to an alkyl group substituted by a heterocyclyl, wherein the alkyl and heterocyclyl portions independently are optionally substituted.

[046] As used herein, the term "partially unsaturated" refers to a ring moiety that includes at least one double or triple bond between ring atoms. The term "partially unsaturated" is intended to

encompass rings having multiple sites of unsaturation, but is not intended to include aryl or heteroaryl moieties, as herein defined.

[047] The terms "haloaliphatic", "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" refer to an aliphatic, alkyl, alkenyl or alkoxy group, as the case may be, which is substituted with one or more halogen atoms. As used herein, the term "halogen" or "halo" means F, Cl, Br, or I. The term "fluoroaliphatic" refers to a haloaliphatic wherein the halogen is fluoro, including perfluorinated aliphatic groups. Examples of fluoroaliphatic groups include, without limitation, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1,2-trifluoroethyl, 1,2,2-trifluoroethyl, and pentafluoroethyl.

[048] The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound. Linkers typically comprise an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with a length of up to about six atoms. In some embodiments, the linker is a C₁₋₆ alkylene chain.

[049] The term "alkylene" refers to a bivalent alkyl group. An "alkylene chain" is a polymethylene group, i.e., -(CH₂)_y-, wherein y is a positive integer, preferably from 1 to 6, from 1 to 4, from 1 to 3, from 1 to 2, or from 2 to 3. A substituted alkylene chain is a polymethylene group in which one or more methylene hydrogen atoms is replaced with a substituent. Suitable substituents include those described below for a substituted aliphatic group. An alkylene chain also may be substituted at one or more positions with an aliphatic group or a substituted aliphatic group.

[050] An alkylene chain also can be optionally interrupted by a functional group. An alkylene chain is "interrupted" by a functional group when an internal methylene unit is replaced with the functional group. Examples of suitable "interrupting functional groups" include -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(R*)=N-O-, or -N(R*)-N(R*)-. Each R* independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group, or two R* on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a 5-8 membered aromatic or non-aromatic ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S. Each R* independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group. Each R° independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group.

[051] Examples of C₃₋₆ alkylene chains that have been "interrupted" with -O- include -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂-, and -(CH₂)₄O(CH₂)-. Other examples of alkylene chains that are

"interrupted" with functional groups include $-\text{CH}_2\text{Z}^*\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}^*\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}^*(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}^*(\text{CH}_2)_2-$, and $-(\text{CH}_2)_4\text{Z}^*(\text{CH}_2)-$, wherein Z^* is one of the "interrupting" functional groups listed above.

[052] One of ordinary skill in the art will recognize that when an alkylene chain having an interruption is attached to a functional group, certain combinations would not be sufficiently stable for pharmaceutical use. Only stable or chemically feasible compounds are within the scope of the present invention. A stable or chemically feasible compound is one which maintains its integrity long enough to be useful for therapeutic or prophylactic administration to a patient. Preferably, the chemical structure is not substantially altered when kept at a temperature below -70°C , below -50°C , below -20°C , below 0°C , or below 20°C , in the absence of moisture or other chemically reactive conditions for at least a week.

[053] The term "substituted", as used herein, means that a hydrogen radical of the designated moiety is replaced with the radical of a specified substituent, provided that the substitution results in a stable or chemically feasible compound. The term "substitutable", when used in reference to a designated atom, means that attached to the atom is a hydrogen radical, which can be replaced with the radical of a suitable substituent.

[054] The phrase "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites, provided that the above conditions of stability and chemical feasibility are met. Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and the substituents may be either the same or different.

[055] As used herein, the terms "independently" or "independently selected" means that the same or different values may be selected for multiple instances of a given variable in a single compound.

[056] An aryl (including the aryl moiety in aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including the heteroaryl moiety in heteroaralkyl and heteroaralkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl or heteroaryl group include -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^*$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{R}^*$, $-\text{SO}_3\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)-\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{R}^*$, $-\text{NR}^*\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^*$, $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{N}-\text{OR}^*$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, and $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, wherein R^* , R^+ , and R° are as defined above, or two adjacent substituents, taken

together with their intervening atoms, form a 5-6 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-3 ring atoms selected from the group consisting of N, O, and S.

[057] An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may be substituted with one or more substituents. Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic ring include, without limitation, those listed above for the unsaturated carbon of an aryl or heteroaryl group and the following: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^o$, $=N-NHSO_2R^o$, or $=N-R^*$, where each R^* and R^o is as defined above.

[058] Suitable substituents on a substitutable nitrogen atom of a heteroaryl or non-aromatic heterocyclic ring include $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, and $-NR^*SO_2R^*$; wherein each R^* is as defined above. A ring nitrogen atom of a heteroaryl or non-aromatic heterocyclic ring also may be oxidized to form the corresponding *N*-hydroxy or *N*-oxide compound. A nonlimiting example of such a heteroaryl having an oxidized ring nitrogen atom is *N*-oxidopyridyl.

[059] The term "about" is used herein to mean approximately, in the region of, roughly, or around. When the term "about" is used in conjunction with a numerical range, it modifies that range by extending the boundaries above and below the numerical values set forth. In general, the term "about" is used herein to modify a numerical value above and below the stated value by a variance of 10%.

[060] As used herein, the term "comprises" means "includes, but is not limited to."

[061] It will be apparent to one skilled in the art that certain compounds of this invention may exist in tautomeric forms, all such tautomeric forms of the compounds being within the scope of the invention. Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all geometric (or conformational) isomers, i.e., (*Z*) and (*E*) double bond isomers and (*Z*) and (*E*) conformational isomers, as well as all stereochemical forms of the structure; i.e., the *R* and *S* configurations for each asymmetric center. Therefore, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. When a mixture is enriched in one stereoisomer relative to another stereoisomer, the mixture may contain, for example, an enantiomeric excess of at least 50%, 75%, 90%, 99%, or 99.5%.

[062] Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structure except for the replacement of a hydrogen atom by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon atom by a ^{13}C - or ^{14}C -enriched carbon are within the scope of the invention.

[063] As used herein, the term "seeding" is used to refer to the addition of a crystalline material to initiate crystallization or recrystallization.

[064] When a compound crystallizes from a solution or slurry, it may crystallize with different spatial lattice arrangements, a property referred to as "polymorphism." Each of the crystal forms is a "polymorph." While polymorphs of a given substance have the same chemical composition, they may differ from each other with respect to one or more physical properties, such as solubility and dissociation, true density, melting point, crystal shape, compaction behavior, flow properties, and/or solid state stability.

[065] As used herein, the term "solvate or solvated" means a physical association of a compound with one or more solvent molecules. This physical association includes hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate or solvated" encompasses both solution-phase and isolable solvates. Representative solvates include, for example, hydrates, ethanlates, or methanlates. The physical properties of a solvate typically differ from other solvates, and from unsolvated forms of the compound. Because the chemical composition also differs between solvates these forms are referred to as "pseudo-polymorphs".

[066] As used herein, the term "hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O that is present in a defined stoichiometric amount, and may, for example, include hemihydrate, monohydrate, dihydrate, or trihydrate. As used herein, the term "anhydrate" is a compound of the invention that contains no H₂O incorporated in its crystal lattice.

[067] As used herein, "crystalline" refers to a solid having a highly regular chemical structure. In particular, a crystalline compound may be produced as one or more single crystalline forms of the compound. For the purposes of this application, the terms "single crystalline form" or "crystalline form" are used interchangeably and distinguish between crystals that have different properties (e.g., different XRPD patterns, different DSC scan results). Thus, each distinct polymorph and pseudopolymorph of a compound is considered to be a distinct single crystalline form herein.

[068] "Substantially crystalline" refers to a compound that may be at least a particular weight percent crystalline. Particular weight percentages are 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%, or any percentage between 10% and 100%. In some embodiments, substantially crystalline refers to compounds that are at least 70% crystalline. In other embodiments, substantially crystalline refers to compounds that are at least 90% crystalline.

[069] "Substantially pure" refers to a compound that may be at least a particular weight percent of the compound. Particular weight percentages are about 80%, about 85%, about 90%, about 91%, about 92%, about 93%, about 94%, about 95%, about 96%, about 97%, about 98%, about 99%, or about 99.5%.

[070] Unless otherwise explicitly stated, structures depicted herein are meant to include all hydrates, anhydrates, solvates and polymorphs thereof.

[071] As used herein, the terms "compound (I-1)" and "4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid" are used interchangeably, and include all crystalline forms. Both terms refer to the compounds produced in Example 1 and Example 1A in the Examples below including both Form 1 and Form 2.

[072] As used herein, the terms "compound (I-1) Form 2" and "4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid Form 2" are used interchangeably. Both terms refer to the crystalline form 2 produced in Example 1 Form 2 and Example 1A in the Examples below.

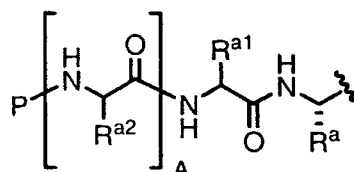
[073] As used herein, the terms "compound of formula (VIII-1)", and "(*R*)-1-((2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutylboronic acid" are used interchangeably. The compound of formula (VIII-1) is disclosed in U.S. Pat. No. 7,442,830 and WO 09/020448.

[074] As used herein, the terms "compound of formula (I-15)", "compound (I-15)" and "(I-15)" are used interchangeably and are used to refer to the citrate ester of the compound (VIII-15), and the compound produced in Example 15 of the Examples below.

[075] As used herein, the term "anhydride" used in reference to a boronic acid such as the compound of formula (VIII), refers to a chemical compound formed by combination of two or more molecules of a boronic acid compound, with loss of one or more water molecules. When mixed with water, the boronic acid anhydride compound is hydrated to release the free boronic acid compound. In various embodiments, the boronic acid anhydride can comprise two, three, four, or more boronic acid units, and can have a cyclic or linear configuration. Non-limiting examples of oligomeric boronic acid anhydrides of peptide boronic acids compound of the invention are illustrated below:



[076] In formula (1) and (2), the variable *nn* is an integer from 0 to about 10, preferably 0, 1, 2, 3, or 4. In some embodiments, the boronic acid anhydride compound comprises a cyclic trimer ("boroxine") of formula (2), wherein *nn* is 1. The variable W has the formula (3):



(3);

wherein P, $\text{Ra}2$, A, $\text{Ra}1$ and Ra are as defined herein.

[077] As used herein, the total weight of a single oral pharmaceutical dosage form is determined by adding all the weights of the components in the oral pharmaceutical dosage form, and does not include the weight of any coatings which may be optionally applied to the oral pharmaceutical dosage form after it is formed. The total weight of a single oral pharmaceutical dosage form is used as the basis for calculating the weight percentage of each of the components that comprise the oral pharmaceutical dosage form.

[078] As used herein, "low-moisture" used in reference to an excipient such as a filler, refers to an excipient that has a water content of about 0.5% to about 4%. The term "low-moisture" may be used interchangeably with the term "low-water".

[079] As used herein, the term "lyophilized powder", "cake", or "lyophilized cake" refers to any solid material obtained by lyophilization of an aqueous mixture.

[080] As used herein, the term "tonicity modifier" refers to agents which contribute to the osmolality of a liquid or solution.

[081] As used herein, the terms "boronate ester" and "boronic ester" are used interchangeably and refer to a chemical compound containing a $-\text{B}(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)$ moiety, wherein Z^1 and Z^2 together form a moiety where the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

[082] In some embodiments, the boronate ester moiety is a 5-membered ring. In some other embodiments, the boronate ester moiety is a 6-membered ring. In some other embodiments, the boronate ester moiety is a mixture of a 5-membered ring and a 6-membered ring.

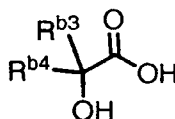
[083] As used herein, the term "alpha-hydroxy carboxylic acid" refers to a compound that contains a hydroxyl group directly attached to a carbon atom in an alpha position relative to a carboxylic acid group. As used herein, the term "alpha-hydroxy carboxylic acid" is not intended to be limited to compounds having only one hydroxyl group and one carboxylic acid group.

[084] As used herein, the term "beta-hydroxy carboxylic acid" refers to a compound that contains a hydroxyl group directly attached to a carbon atom in a beta position relative to a carboxylic acid group. As used herein, the term "beta-hydroxy carboxylic acid" is not intended to be limited to compounds having only one hydroxyl group and one carboxylic acid group.

[085] As used herein, the term “moiety derived from an alpha-hydroxy carboxylic acid” refers to a moiety formed by removing a hydrogen atom from a carboxylic acid within an alpha-hydroxy carboxylic acid and by removing a hydrogen atom from a hydroxyl group directly attached to a carbon atom in an alpha position relative to the carboxylic acid group. As used herein, the term “moiety derived from a beta-hydroxy carboxylic acid” refers to a moiety formed by removing a hydrogen atom from a carboxylic acid within a beta-hydroxy carboxylic acid and by removing a hydrogen atom from a hydroxyl group directly attached to a carbon atom in a beta position relative to the carboxylic acid group.

Detailed Description of the Invention

[086] In some embodiments the alpha-hydroxy acid is characterized by formula (V):



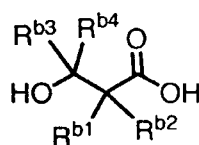
(V)

wherein each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen, $-CO_2H$, or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group.

[087] In some embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or $-(CH_2)_p-CO_2H$, and p is 0, 1 or 2. In some embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen or C_{1-6} aliphatic. In certain such embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, and cyclohexyl. In some other embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen or $-(CH_2)_p-CO_2H$. In some such embodiments, p is 1. In certain other embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is $-(CH_2)_p-CO_2H$. In certain such embodiments, p is 1.

[088] In some embodiments, the alpha-hydroxy carboxylic acid is selected from the group consisting of glycolic acid, malic acid, hexahydromandelic acid, citric acid, 2-hydroxyisobutyric acid, mandelic acid, lactic acid, 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyric acid, 2-hydroxy-3-methylbutyric acid, 2-hydroxyisocaproic acid, and benzilic acid. In some other embodiments, the alpha-hydroxy carboxylic acid is selected from the group consisting of glycolic acid, malic acid, hexahydromandelic acid, citric acid, 2-hydroxyisobutyric acid, mandelic acid, lactic acid, 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyric acid, 2-hydroxy-3-methylbutyric acid, 2-hydroxyisocaproic acid, tartaric acid, and benzilic acid. In certain embodiments, the alpha-hydroxy carboxylic acid is citric acid. Some other non-limiting examples of alpha-hydroxy carboxylic acids include glucoheptonic acid, maltonic acid, lactobionic acid, and galactaric acid.

[089] In some embodiments the beta-hydroxy acid is characterized by formula (VI):



(VI)

wherein each of R^{b1} and R^{b2} independently is hydrogen, $-CO_2H$, $-OH$, or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group; each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen, $-CO_2H$, or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group;

or R^{b2} and R^{b4} are each independently hydrogen, and R^{b1} and R^{b3} , taken together with the carbon atoms to which they are attached, form an unsubstituted or substituted 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S, wherein said ring may optionally be fused to an unsubstituted or substituted 4- to 8-membered non-aromatic ring or 5- to 6-membered aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S;

or R^{b2} and R^{b4} are absent, and R^{b1} and R^{b3} , taken together with the carbon atoms to which they are attached, form an unsubstituted or substituted 5- to 6-membered aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S, wherein said ring may optionally be fused to an unsubstituted or substituted 4- to 8-membered non-aromatic ring, or 5- to 6-membered aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S.

[090] In some embodiments each of R^{b1} and R^{b2} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, $-(CH_2)_p-OH$, or $-(CH_2)_p-CO_2H$, and p is 0, 1 or 2. In some such embodiments, each of R^{b1} and R^{b2} is hydrogen. In some other such embodiments, R^{b1} is $-OH$ and R^{b2} is hydrogen.

[091] In some embodiments each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or $-(CH_2)_p-CO_2H$, and p is 0, 1 or 2. In some embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen or C_{1-6} aliphatic. In certain such embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, and cyclohexyl. In certain other embodiments, each of R^{b3} and R^{b4} independently is $-(CH_2)_p-CO_2H$, and p is 0 or 1.

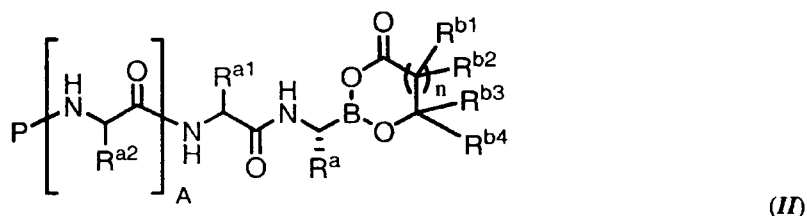
[092] The variable p is 0, 1, or 2. In some embodiments, p is 0 or 1. In certain embodiments, p is 0. In other certain embodiments, p is 1.

[093] In some embodiments, R^{b2} and R^{b4} are absent and R^{b1} and R^{b3} taken together with the carbon atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted phenyl ring.

[094] In some embodiments, the beta-hydroxy carboxylic acid is selected from the group consisting of malic acid, citric acid, 3-hydroxybutyric acid, beta-hydroxyisovaleric acid, and salicylic acid. In some other embodiments, the beta-hydroxy carboxylic acid is selected from the group consisting of malic acid, citric acid, 3-hydroxybutyric acid, beta-hydroxyisovaleric acid, tartaric acid, and salicylic acid. In certain embodiments, the beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid. Some other non-limiting examples of beta-hydroxy carboxylic acids include glucoheptonic acid, maltonic acid, lactobionic acid, and galactaric acid. Some other non-limiting examples of beta-hydroxy carboxylic acids include embonic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid and 3-hydroxy-2-naphthoic acid.

[095] In some embodiments, the alpha-hydroxy acid or beta-hydroxy acid is selected from the group consisting of glycolic acid, malic acid, hexahydromandelic acid, 2-hydroxyisobutyric acid, citric acid, mandelic acid, lactic acid, 3-hydroxybutyric acid, beta-hydroxyisovaleric acid, 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyric acid, 2-hydroxy-3-methylbutyric acid, 2-hydroxyisocaproic acid, tartaric acid, salicylic acid, and benzilic acid.

[096] In some embodiments, compounds of general formula (I) are characterized by formula (II):

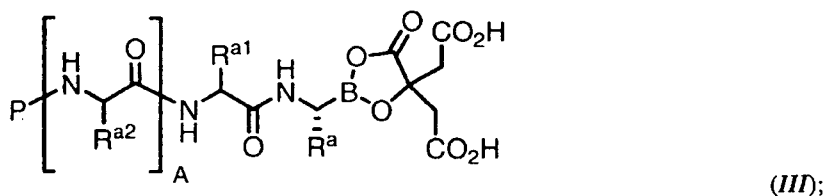


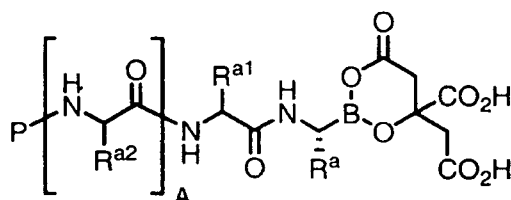
wherein:

the variables P, A, R^a, R^{a1}, R^{a2}, and n have the values described below and the variables R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} and R^{b4} have the values described above.

[097] In some embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} and R^{b4} may contain a functional group that can form a further bond with the boron atom. In certain embodiments, the functional group is a carboxylic acid. In other certain embodiments, the functional group is a hydroxyl group.

[098] In some embodiments, wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid, the compound of general formula (I) is characterized by formula (III) or (IV):

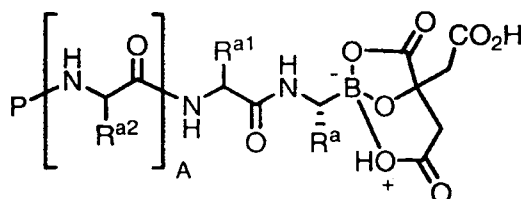




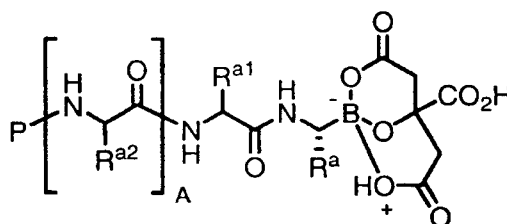
(IV);

or a mixture thereof, wherein the variables P, A, R^a, R^{a1}, and R^{a2} have the values described below.

[0099] In some other embodiments, wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid, a further bond can be formed between the carboxylic acid in formula (III) or (IV) and the boron atom. Without being limited by any chemical bonding theory, in such embodiments, the compound of general formula (I) may be represented by formula (IIIa) or (IVa):



(IIIa);



(IVa);

or a mixture thereof, wherein the variables P, A, R^a, R^{a1}, and R^{a2} have the values described below.

[0100] It is recognized that, without being limited by any chemical bonding theory, there are other representations that could be used to depict this further bonding of the carboxylic acid with the boron atom in formulas (IIIa) and (IVa).

[0101] The following values are described for the variables in any of formulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV), or (IVa).

[0102] The variable P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety. Non-limiting examples of amino-group-blocking moieties can be found in P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007), and include, e.g., acyl, sulfonyl, oxyacyl, and aminoacyl groups.

[0103] In some embodiments, P is R^c-C(O)-, R^c-O-C(O)-, R^c-N(R^{4c})-C(O)-, R^c-S(O)₂-, or R^c-N(R^{4c})-S(O)₂-, where R^c is selected from the group consisting of C₁₋₆ aliphatic, C₁₋₆ fluoroaliphatic, -R^D, -T¹-R^D, and -T¹-R^{2c}, and the variables T¹, R^D, R^{2c}, and R^{4c} have the values described below.

[0104] The variable R^{4c} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4} alkyl), the aryl portion of which is substituted or unsubstituted. In some embodiments, R^{4c} is hydrogen or C_{1-4} alkyl. In certain embodiments, R^{4c} is hydrogen.

[0105] The variable T^1 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} , wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, or $-O-$. Each R^{3a} independently is selected from the group consisting of $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)-(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, and $-C(O)-NH(C_{1-4}$ alkyl). Each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic optionally substituted with R^{3a} or R^7 ; or two substituents R^{3b} on the same carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered cycloaliphatic ring. Each R^7 is a substituted or unsubstituted aromatic group. In some embodiments, T^1 is a C_{1-4} alkylene chain.

[0106] The variable R^{2c} is halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, or $-C(O)N(R^4)_2$, where:

each R^4 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; and

each R^6 independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group.

[0107] The variable R^D is a substituted or unsubstituted aromatic, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring, any of which is optionally fused to a substituted or unsubstituted aromatic, heterocyclyl or cycloaliphatic ring. In some embodiments, R^D is substituted on substitutable ring carbon atoms with 0-2 R^d and 0-2 R^{8d} , and each substitutable ring nitrogen atom in R^D is unsubstituted or is substituted with $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, C_{1-4} aliphatic, a substituted or unsubstituted C_{6-10} aryl, or a C_{6-10} ar(C_{1-4} alkyl), the aryl portion of which is substituted or unsubstituted. The variables R^4 , R^5 , and R^6 have the values described above. Each R^d independently is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, and $-T^2-R^{2d}$, where the variables T^2 , R^{1d} , R^{2d} , and R^{8d} have the values described below. In some embodiments, each R^d independently is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic and halo.

[0108] T^2 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} , wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, or $-O-$. The variables R^{3a} , R^{3b} , and R^5 have the values described above.

[0109] Each R^{1d} independently is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring.

[0110] Each R^{2d} independently is $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, or $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$. The variables R^4 , R^5 , and R^6 have the values described above.

[0111] Each R^{8d} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ aliphatic), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ aliphatic), and $-N(C_{1-4}$ aliphatic) $_2$. In some embodiments, each R^{8d} independently is C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic or halo.

[0112] In some embodiments, R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system. In some embodiments R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of furanyl, thienyl, pyrrolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, purinyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, and dihydrobenzoxazinyl. In some embodiments, R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, and dihydrobenzoxazinyl.

[0113] In some embodiments, the substitutable ring carbon atoms in R^D are substituted on substitutable carbon atoms with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} , wherein:

each R^d independently is C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic or halo; and

each R^{8d} independently is C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic or halo.

[0114] In some embodiments, the substitutable ring carbon atoms in R^D are substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} , wherein:

T^1 is a C_{1-3} alkylene chain that is unsubstituted or is substituted with R^{3a} or R^{3b} ;

each R^{1d} independently is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring; and

each R^{2d} independently is $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, or $-C(O)N(R^4)_2$. The variables R^4 , R^5 , and R^6 have the values described above.

[0115] In some embodiments, the variable R^d has the formula $-Q-R^E$, where Q is $-O-$, $-NH-$, or $-CH_2-$, and R^E is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring. In some embodiments, R^E is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl ring.

[0116] In some embodiments, P has the formula $R^c-C(O)-$, where R^c is C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4}) alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted. In certain such embodiments, P is selected from the group consisting of acetyl, trifluoroacetyl, and phenylacetyl.

[0117] In some other embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, or quinoxalinyl. In yet some other embodiments, P has the formula $R^D-C(O)$, where R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} .

[0118] In certain embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is 2-pyrazinyl. In other certain embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is 2,5-dichlorophenyl. In yet other certain embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is 6-phenyl-2-pyridinyl.

[0119] In some other embodiments, P has the formula R^c-SO_2- , where R^c is $-R^D$ or $-T^1-R^D$, where T^1 is C_{1-4} alkylene and R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} .

[0120] The variable R^a is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, where the variables R^4 , R^5 , and R^6 have the values described above, and the variables R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y , and m have the values described below.

[0121] In some embodiments, R^a is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, or $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. In some other embodiments, R^a is C_{1-6} aliphatic, or $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. In some further embodiments, R^a is C_{1-6} aliphatic. In yet other further embodiments, R^a is isobutyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-(benzyloxy)benzyl, benzylnaphthylmethyl or phenethyl. In certain embodiments, R^a is isobutyl.

[0122] The variable R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, where the variables R^4 , R^5 ,

and R^6 have the values described above, and the variables R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y , and m have the values described below.

[0123] In some embodiments, R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. In some other embodiments, R^{a1} is hydrogen, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. In yet some other embodiments, R^{a1} is isobutyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-(benzyloxy)benzyl, benzylnaphthylmethyl or phenethyl.

[0124] In certain embodiments, R^{a1} is $-CH_2-R^B$. In other certain embodiments, R^{a1} is $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. In yet other certain embodiments, R^{a1} is hydrogen.

[0125] The variable R^{a2} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, where the variables R^4 , R^5 , and R^6 have the values described above, and the variables R^B , R^{5a} , R^{5b} , Y , and m have the values described below.

[0126] In some embodiments, R^{a2} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. In some other embodiments, R^{a2} is isobutyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-(benzyloxy)benzyl, benzylnaphthylmethyl or phenethyl.

[0127] Each R^B , independently, is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system. In some embodiments, each R^B independently is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridyl, indolyl, benzimidazolyl, naphthyl, quinoliny, quinoxaliny, or isoquinoliny ring. In certain embodiments, R^B is a substituted or unsubstituted phenyl ring.

[0128] The variable Y is hydrogen, $-CN$, or $-NO_2$. In some embodiments, Y is $-NO_2$.

[0129] The variable R^{5a} is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group. In some embodiments, R^{5a} is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic group. In some other embodiments, R^{5a} is hydrogen or C_{1-6} aliphatic. In such embodiments, R^{5a} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl and isobutyl. In certain such embodiments, R^{5a} is methyl.

[0130] The variable R^{5b} is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group. In some embodiments, R^{5b} is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic group. In some other embodiments, R^{5b} is hydrogen or C_{1-6} aliphatic. In such embodiments, R^{5b} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl and isobutyl. In certain such embodiments, R^{5b} is hydrogen.

[0131] The variable m is 0, 1, or 2. In some embodiments, m is 0 or 1. In certain embodiments, m is 0. In other certain embodiments, m is 1.

[0132] The variable A is 0, 1, or 2. In some embodiments, A is 0 or 1. In certain embodiments, A is 0.

[0133] The variable n is 0, or 1. In certain embodiments, n is 0. In other certain embodiments, n is 1.

[0134] In some embodiments, A is 0; R^a is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, or $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$; R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P is $R^c-C(O)-$ or $R^c-S(O)_2-$; R^c is $-R^D$; and m is 0 or 1.

[0135] In some other embodiments, A is 0; R^a is C_{1-6} aliphatic or $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$; R^{a1} is hydrogen, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P is $R^c-C(O)-$ or $R^c-S(O)_2-$; R^c is $-R^D$; and m is 0 or 1.

[0136] In some other embodiments, A is 0; R^a is C_{1-6} aliphatic; R^{a1} is hydrogen, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P is $R^c-C(O)-$; R^c is $-R^D$; and m is 0 or 1.

[0137] In some other embodiments, A is 0; R^a is isobutyl; R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P is $R^c-C(O)-$; R^c is $-R^D$; and m is 0 or 1.

[0138] In yet some other embodiments, A is 0; R^a is isobutyl; R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P is $R^c-C(O)-$; R^c is $-R^D$; and m is 0 or 1.

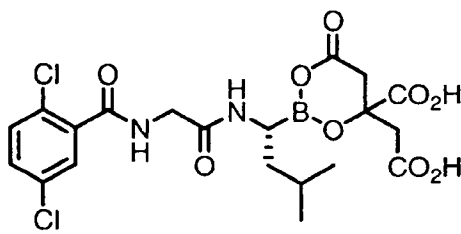
[0139] In still yet some other embodiments, A is 0; R^a is isobutyl; R^{a1} is hydrogen, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P is $R^c-C(O)-$; R^c is $-R^D$; and m is 0 or 1.

[0140] In certain embodiments, A is 0; R^a is isobutyl; R^{a1} is $-CH_2-R^B$, and R^B is phenyl; P is $R^c-C(O)-$; R^c is $-R^D$; and R^D is 2-pyrazinyl.

[0141] In other certain embodiments, A is 0; R^a is isobutyl; R^{a1} is hydrogen; P is $R^c-C(O)-$; R^c is $-R^D$; and R^D is 2,5-dichlorophenyl.

[0142] In yet other certain embodiments, A is 0; R^a is isobutyl; R^{a1} is $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; R^{5a} is C_{1-6} aliphatic; R^{5b} is hydrogen; P is $R^c-C(O)-$; R^c is $-R^D$; and R^D is 6-phenyl-2-pyridinyl.

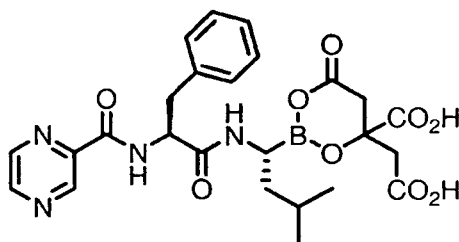
[0143] In some embodiments, the compound of formula (I) is characterized by formula (I-1):



(I-1)

or a crystalline form thereof.

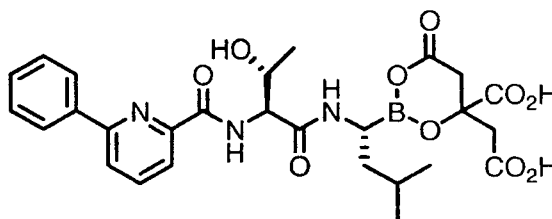
[0144] In some other embodiments, the compound of formula (I) is characterized by formula (I-15):



(I-15)

or a crystalline form thereof.

[0145] In yet some other embodiments, the compound of formula (I) is characterized by formula (I-18):



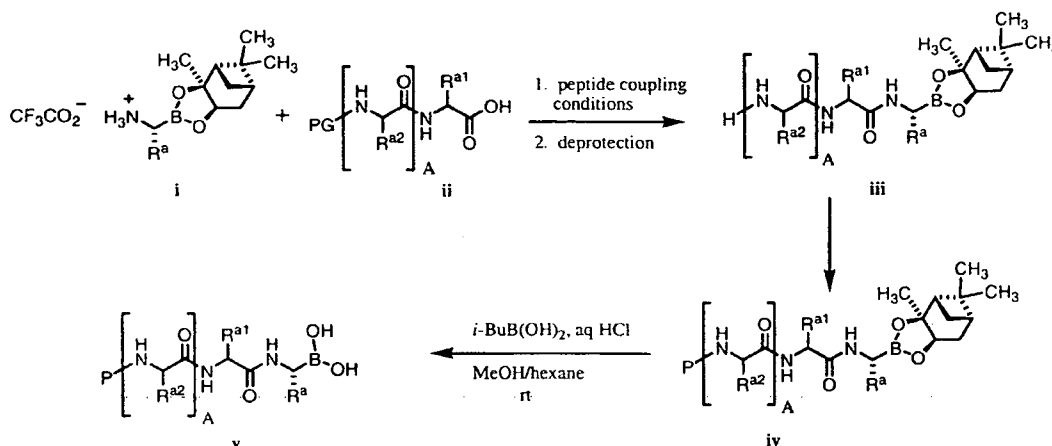
(I-18)

or a crystalline form thereof.

General Synthetic Methodology

[0146] The compounds of formula (I) can be prepared by esterification of corresponding boronic acids. Such boronic acid compounds can be prepared from methods known to one of ordinary skill in the art. See, *e.g.*, Adams *et al.*, U.S. Patent No. 5,780,454; Pickersgill *et al.*, International Patent Publication WO 2005/097809. An exemplary synthetic route is set forth in Scheme 1 below.

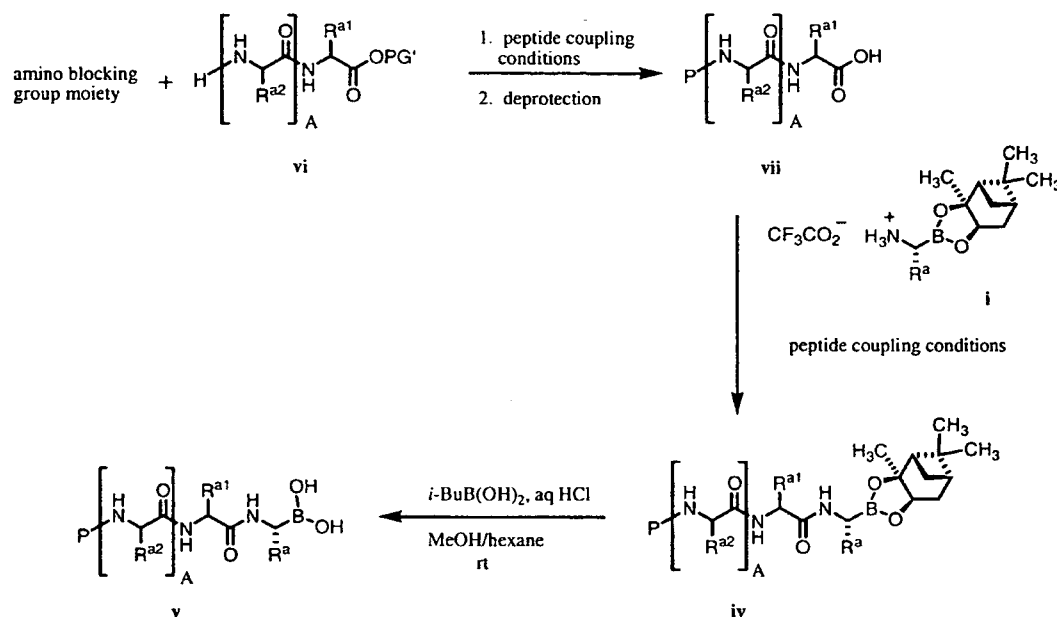
Scheme 1:



[0147] Coupling of compound **i** with an *N*-protected amino acid **ii**, followed by *N*-terminal deprotection, provides compound **iii** or a salt thereof. Examples of suitable protecting groups (PG) include, without limitation, acyl protecting groups, *e.g.*, formyl, acetyl (Ac), succinyl (Suc), and methoxysuccinyl; and urethane protecting groups, *e.g.*, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), and fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc). Optionally, PG is hydrogen and deprotection is not necessary. The peptide coupling reaction can be conducted by prior conversion of the carboxylic acid moiety of compound **ii** to an activated ester or acid halide, *e.g.*, an *O*-(*N*-hydroxysuccinimide) ester, followed by treatment with compound **i**. Alternatively, the activated ester can be generated *in situ* by contacting the carboxylic acid with a peptide coupling reagent. Examples of suitable peptide coupling reagents include, without limitation, carbodiimide reagents, *e.g.*, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC); phosphonium reagents, *e.g.*, (benzotriazol-1-yl)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP); and uronium reagents, *e.g.*, *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU).

[0148] Compound **iii** is then coupled with an amino-group blocking moiety, to afford compound **iv**. The peptide coupling conditions described above for the coupling of compounds **i** and **ii** are also suitable for coupling compound **iii** with the amino-group blocking moiety. Deprotection of the boronic acid moiety then affords compound **v**. The deprotection step preferably is accomplished by transesterification in a biphasic mixture comprising the boronic ester compound **iv**, an organic boronic acid acceptor, a lower alkanol, a C_{5-8} hydrocarbon solvent, and aqueous mineral acid. Other reagents that can be used for deprotection of the boronic acid moiety include, without limitation, BCl_3 , lithium aluminium hydride and NaIO_4 .

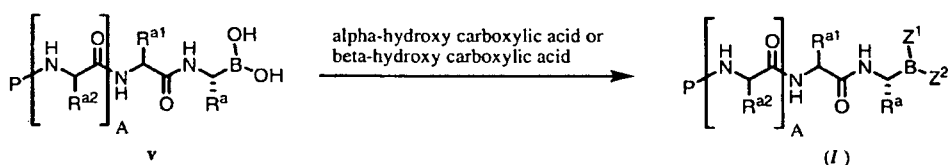
Scheme 2:



[0149] Alternatively, the order of coupling reactions can be reversed, as shown in Scheme 2. Thus, an *O*-protected amino acid **vi** is first coupled with an amino-group blocking moiety, followed by ester hydrolysis, to form compound **vii**. Optionally, PG' is H and ester hydrolysis is not needed, leading directly to compound **vii**. Coupling with compound **i** and boronic acid deprotection are then accomplished as described above for Scheme 1 to afford compound **v**.

[0150] Compound **v** is reacted with the appropriate α -hydroxy carboxylic acid or β -hydroxy carboxylic acid to afford the compound of formula (**I**) as shown in Scheme 3.

Scheme 3:



[0151] The conversion of **v** to the compound of formula (**I**) can be accomplished under esterification conditions employing approximately a molar equivalent of the α -hydroxy carboxylic acid or β -hydroxy carboxylic acid in a solvent such as ethyl acetate at a temperature of between about 40 °C and about 80 °C. The conversion of **v** to the compound of formula (**I**) can also be accomplished as described above employing a molar excess of the α -hydroxy carboxylic acid or β -hydroxy carboxylic acid. Examples of other suitable solvents for this conversion include, but are not limited

to, methyl isobutyl ketone, acetone, acetonitrile, 2-methyltetrahydrofuran, anisole, isopropyl acetate, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, dioxane, dichloromethane, toluene, heptane, methyl-cyclohexane, *tert*-butylmethyl ether, and mixtures thereof. The choice of the solvent will depend partly on the solubility of the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid used. The temperature selected for the conversion of **v** to the compound of formula (**I**) will depend partly on the boiling point of the solvent or solvent mixture used.

[0152] The conversion of **v** to the compound of formula (**I**) may be catalyzed by an organic amine base such as, but not limited to, triethylamine, triethylenediamine, pyridine, collidine, 2,6-lutidine, 4-dimethylaminopyridine, di-*tert*butylpyridine, *N*-methylmorpholine, *N*-methylpiperidine, tetramethylguanidine, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, *N,N'*-diisopropylethylamine, or a mixture thereof.

[0153] The compound of formula **v** and the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid are heated together in the solvent of choice for a period of time. Following this period of time, the reaction mixture is allowed to cool for a period of time and the compound of formula (**I**) which precipitates upon cooling is collected by filtration. The cooling may be uncontrolled or may be controlled by the use of a cooling apparatus. The reaction mixture may be stirred during this cooling period. Alternatively, the compound of formula (**I**) can also be isolated from the reaction mixture by cooling followed by evaporation of the solvent. The reaction mixture may be seeded with crystals of the compound of formula (**I**) in order to effect precipitation.

[0154] A co-solvent such as, but not limited to, heptane, methylcyclohexane, toluene, *tert*-butylmethyl ether, ethyl acetate, or a mixture thereof, may be added during the cooling period. Following the addition of the co-solvent, the reaction mixture can be cooled further leading to the precipitation of the compound of formula (**I**). Alternatively, once the co-solvent is added, the reaction mixture can then be heated again to generate a homogenous solution, which is then cooled leading to the precipitation of the compound of formula (**I**). The reaction mixture may be seeded with crystals of the compound of formula (**I**) in order to effect precipitation.

[0155] In other embodiments, the compound of formula (**I**) is isolated in substantially pure form. In such embodiments, the purity is about 80%, about 85%, about 90%, about 91%, about 92%, about 93%, about 94%, about 95%, about 96%, about 97%, about 98%, about 99%, or about 99.5%.

[0156] In some embodiments, the compound of formula (**I**) is isolated in crystalline form. In some embodiments, the compound of formula (**I**) is isolated in substantially crystalline form. In some other embodiments, the compound of formula (**I**) is isolated in amorphous form.

[0157] The compound of formula (**I**) can also be generated by the co-lyophilization of compound **v** and the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid. This is accomplished by subjecting an aqueous solution comprising the compound of formula **v** and a molar excess of the

alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid to a lyophilization procedure. In some embodiments, the aqueous solution additionally comprises a water-miscible co-solvent. Examples of suitable co-solvents include, but are not limited to, tert-butyl alcohol, methanol, ethanol, and mixtures thereof. The co-lyophilization results in a composition that contains the compound of formula (I) and the excess alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid.

Uses, Formulation, and Administration

[0158] The present invention provides compounds that are potent inhibitors of the proteasome. The compounds can be assayed *in vitro* or *in vivo* for their ability to inhibit proteasome-mediated peptide hydrolysis or protein degradation.

[0159] In another aspect, therefore, the invention provides a method for inhibiting one or more peptidase activities of a proteasome in a cell, comprising contacting a cell in which proteasome inhibition is desired with a compound described herein, or a pharmaceutically acceptable salt, boronic ester, or boronic acid anhydride thereof.

[0160] The invention also provides a method for inhibiting cell proliferation, comprising contacting a cell in which such inhibition is desired with a compound described herein. The phrase "inhibiting cell proliferation" is used to denote the ability of a compound of the invention to inhibit cell number or cell growth in contacted cells as compared to cells not contacted with the inhibitor. An assessment of cell proliferation can be made by counting cells using a cell counter or by an assay of cell viability, *e.g.*, an MTT or WST assay. Where the cells are in a solid growth (*e.g.*, a solid tumor or organ), such an assessment of cell proliferation can be made by measuring the growth, *e.g.*, with calipers, and comparing the size of the growth of contacted cells with non-contacted cells.

[0161] Preferably, the growth of cells contacted with the inhibitor is retarded by at least about 50% as compared to growth of non-contacted cells. In various embodiments, cell proliferation of contacted cells is inhibited by at least about 75%, at least about 90%, or at least about 95% as compared to non-contacted cells. In some embodiments, the phrase "inhibiting cell proliferation" includes a reduction in the number of contacted cells, as compared to non-contacted cells. Thus, a proteasome inhibitor that inhibits cell proliferation in a contacted cell may induce the contacted cell to undergo growth retardation, to undergo growth arrest, to undergo programmed cell death (*i.e.*, apoptosis), or to undergo necrotic cell death.

[0162] In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0163] In some embodiments, the composition also comprises the free alpha-hydroxy carboxylic acid or a salt thereof or the beta-hydroxy carboxylic acid or a salt thereof. In such embodiments, the

alpha- hydroxy carboxylic acid or a salt thereof or beta-hydroxy carboxylic acid or a salt thereof and the compound of formula (I) are present in a molar ratio ranging from about 2:1 to about 200:1. In various embodiments, the alpha hydroxy carboxylic acid or a salt thereof or beta-hydroxy carboxylic acid or a salt thereof and the compound of formula (I) are present in a ratio ranging from about 2:1 to about 200:1, from about 15:1 to about 80:1, or from about 20:1 to about 40:1.

[0164] If a pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention is utilized in these compositions, the salt preferably is derived from an inorganic or organic acid or base. For reviews of suitable salts, see, e.g., Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[0165] Nonlimiting examples of suitable acid addition salts include the following: acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzene sulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphor sulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, lucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenyl-propionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate.

[0166] Suitable base addition salts include, without limitation, ammonium salts, alkali metal salts, such as lithium, sodium and potassium salts; alkaline earth metal salts, such as calcium and magnesium salts; other multivalent metal salts, such as zinc salts; salts with organic bases, such as dicyclohexylamine, *N*-methyl-*D*-glucamine, *t*-butylamine, ethylene diamine, ethanolamine, and choline; and salts with amino acids such as arginine, lysine, and so forth.

[0167] The term "pharmaceutically acceptable carrier" is used herein to refer to a material that is compatible with a recipient subject, preferably a mammal, more preferably a human, and is suitable for delivering an active agent to the target site without terminating the activity of the agent. The toxicity or adverse effects, if any, associated with the carrier preferably are commensurate with a reasonable risk/benefit ratio for the intended use of the active agent.

[0168] The terms "carrier", "excipient" or "vehicle" are used interchangeably herein, and include any and all solvents, diluents, and other liquid vehicles, dispersion or suspension aids, surface active agents, pH modifiers, isotonic agents, thickening or emulsifying agents, preservatives, solid binders, lubricants and the like, as suited to the particular dosage form desired. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 discloses various carriers used in formulating pharmaceutically acceptable compositions and known techniques for the preparation thereof. Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004) reviews pharmaceutically acceptable excipients used in commercial products to solubilize compounds for oral or parenteral administration. Except insofar as any conventional carrier medium is incompatible with

the compounds of the invention, such as by producing any undesirable biological effect or otherwise interacting in a deleterious manner with any other component(s) of the pharmaceutically acceptable composition, its use is contemplated to be within the scope of this invention. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, carbonates, magnesium hydroxide and aluminum hydroxide, glycine, sorbic acid, or potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, pyrogen-free water, salts or electrolytes such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, and zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, wool fat, sugars such as lactose, glucose, sucrose, and mannitol, starches such as corn starch and potato starch, cellulose and its derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate, powdered tragacanth; malt, gelatin, talc, excipients such as cocoa butter and suppository waxes, oils such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil, glycols such as propylene glycol and polyethylene glycol, esters such as ethyl oleate and ethyl laurate, agar, alginic acid, isotonic saline, Ringer's solution, alcohols such as ethanol, isopropyl alcohol, hexadecyl alcohol, and glycerol, cyclodextrins such as hydroxypropyl β -cyclodextrin and sulfobutylether β -cyclodextrin, lubricants such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, petroleum hydrocarbons such as mineral oil and petrolatum. Coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of the formulator.

[0169] The pharmaceutical compositions of the invention can be manufactured by methods well known in the art such as conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, or emulsifying processes, among others. Compositions may be produced in various forms, including granules, precipitates, or particulates, powders, including freeze dried, rotary dried or spray dried powders, amorphous powders, tablets, capsules, syrup, suppositories, injections, emulsions, elixirs, suspensions or solutions.

[0170] According to a preferred embodiment, the compositions of this invention are formulated for pharmaceutical administration to a mammal, preferably a human being. Such pharmaceutical compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intravenously, or subcutaneously. The formulations of the invention may be designed to be short-acting, fast-releasing, or long-acting. Still

further, compounds can be administered in a local rather than systemic means, such as administration (e.g., by injection) at a tumor site.

[0171] Liquid dosage forms for oral administration include, but are not limited to, pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, cyclodextrins, dimethylformamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

[0172] Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions may be formulated according to the known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution, suspension or emulsion in a parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, U.S.P. and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid are used in the preparation of injectables. The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium prior to use. Compositions formulated for parenteral administration may be injected by bolus injection or by timed push, or may be administered by continuous infusion.

[0173] Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or

- fillers or extenders such as starches, lactose, cellulose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid,
- binders such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia,
- humectants such as glycerol,
- disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, crospovidone, cellulose, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and sodium carbonate,
- solution retarding agents such as paraffin,
- absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds,
- wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate,
- absorbents such as kaolin and bentonite clay, and
- lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, sodium stearyl

fumarate, stearic acid, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, glyceryl behenate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents such as phosphates or carbonates.

[0174] Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

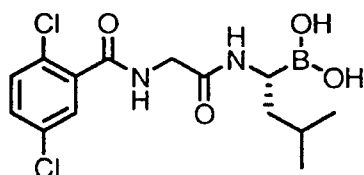
[0175] The active compounds can also be in micro-encapsulated form with one or more excipients as noted above. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings, release controlling coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. In such solid dosage forms the active compound may be admixed with at least one inert diluent such as sucrose, lactose or starch. Such dosage forms may also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., tableting lubricants and other tableting aids such as magnesium stearate and microcrystalline cellulose. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. In some embodiments, the excipients or carriers may include, but are not limited to sodium stearyl fumarate, carboxymethylcellulose, magnesium stearate, croscopovidone, ethylcellulose, talc, and silicified microcrystalline cellulose.

[0176] Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of this invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. The active component is admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic formulation, ear drops, and eye drops are also contemplated as being within the scope of this invention. Additionally, the present invention contemplates the use of transdermal patches, which have the added advantage of providing controlled delivery of a compound to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispensing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase

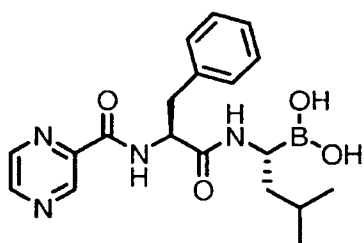
the flux of the compound across the skin. The rate can be controlled by either providing a rate controlling membrane or by dispersing the compound in a polymer matrix or gel.

[0177] In some embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound of formula (I), and additional excipients described herein. In some other embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound of formula (II), and additional excipients described herein. In yet some other embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound of formula (III) or (IV), and additional excipients described herein.

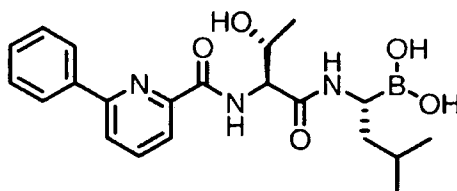
[0178] In further embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the citrate ester of compound (VIII-1), and additional excipients described herein. In other further embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the citrate ester of compound (VIII-15), and additional excipients described herein. In further embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the citrate ester of (VIII-18) and additional excipients described herein.



(VIII-1)



(VIII-15)



(VIII-18)

[0179] In further embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound (I-1), or a crystalline form thereof. In still yet further embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound (I-15), or a crystalline form thereof. In still yet some further embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound (I-18), or a crystalline form thereof.

[0180] The following description of pharmaceutical compositions and methods for preparation of said pharmaceutical compositions are applicable to the compounds of formulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV), or (IVa) and various embodiments of these formulas as described herein. The following description of pharmaceutical compositions and methods for preparation of said pharmaceutical compositions are also applicable to the compounds (I-1), (I-15), or (I-18).

[0181] In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), wherein the compound of formula (I) is substantially crystalline. In another embodiment, the compound of formula (I) in the pharmaceutical composition is at least about 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% of a crystalline form. In yet another embodiment, the compound of formula (I) in the pharmaceutical composition is a crystalline form.

[0182] In some embodiments, the pharmaceutical formulations of the invention provide stable solid oral dosage forms of active compound, by using excipients having low water or low-moisture content, and manufactured using dry or non-aqueous formulation processes.

[0183] In one embodiment, the pharmaceutical composition is an oral pharmaceutical dosage form, selected from the group consisting of capsules, tablets, pills, powders, and granules. In another embodiment, the oral pharmaceutical dosage form is a capsule, wherein the capsule is a polymer-based capsule selected from the group consisting of gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), fish gelatin, and pullulan. In yet another embodiment, the polymer-based capsule is selected from the group consisting of gelatin, and hydroxypropylmethyl cellulose. In still yet another embodiment, the polymer-based capsule is a hard gelatin capsule.

[0184] In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant. In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises about 0.2% to about 3% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof; about 97% to about 99.8% of a filler; and optionally up to about 1.5% of a

lubricant. In yet another embodiment, the pharmaceutical composition comprises about 0.25% to about 2% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof; and about 98% to about 99.75% of a filler.

[0185] In another embodiment, the pharmaceutical composition further comprises an optional flow-aid, and an optional buffer. In yet another embodiment, the pharmaceutical composition comprises about 0.2% to about 3% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, about 86.5% to about 99.8% of a filler, optionally up to about 1.5% of a lubricant, optionally up to about 5% of a flow-aid, and optionally up to about 5% of a buffer, by weight as a percentage of total weight.

[0186] In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises about 0.2% to about 12% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, about 76.5% to about 99.8% of a filler, optionally up to about 1.5% of a lubricant, optionally up to about 5% of a flow-aid, and optionally up to about 5% of a buffer, by weight as a percentage of total weight.

[0187] In some embodiments, the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, is present in the pharmaceutical composition in an amount of about 0.2% to about 3%, by weight as a percentage of total weight. In some other embodiments, the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, is present in the pharmaceutical composition, in an amount of about 0.25% to about 2%, by weight as a percentage of total weight.

[0188] Suitable fillers include, but are not limited to, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, high density microcrystalline cellulose, low-moisture microcrystalline cellulose, pregeletanized starch, sodium starch glycolate, and mixtures thereof. In some other embodiments, the filler is selected from the group consisting of powdered cellulose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, low-moisture microcrystalline cellulose, and mixtures thereof. In yet some other embodiments, the filler is low-moisture microcrystalline cellulose. In some further embodiments, the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof.

[0189] In other embodiments, the filler is present in an amount of about 97% to about 99.8%, by weight as a percentage of total weight. In some other embodiments, the filler is present in an amount from about 98% to about 99.75%, by weight as a percentage of total weight. In yet some other embodiments, when a lubricant is present, the amount of filler is reduced by the corresponding percent amount of lubricant present. In some further embodiments, the filler is present in an amount of about 86.5% to about 99.8%, by weight as a percentage of total weight.

[0190] In some embodiments, the filler comprises a first filler and a second filler. The first filler is present in an amount of 0% to about 99.8%, by weight as a percentage of total weight, and the second filler is present in an amount of 0% to about 99.8% by weight as a percentage of total weight, as long

as the total amount of filler is no greater than about 99.8%. In some embodiments, the first filler is present in an amount of about 40% to about 60%, by weight as a percentage of total weight, and the second filler is present in an amount of about 40% to about 60% by weight as a percentage of total weight, as long as the total amount of filler is not greater than about 99.8%, by weight as a percentage of total weight.

[0191] In some embodiments, the first filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof. In some embodiments, the second filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof.

[0192] Suitable lubricants include, but are not limited to, magnesium stearate, glyceryl behenate, hydrogenated vegetable oil, talc, zinc stearate, calcium stearate, sucrose stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures thereof. In some embodiments, the lubricant is magnesium stearate. In other embodiments, the lubricant is present in an amount of up to about 1.5%, by weight as a percentage of total weight. In yet some other embodiments, the lubricant is present in an amount of about 1%, by weight as a percentage of total weight.

[0193] Suitable flow-aids include, but are not limited to silicon dioxide, talc, and mixtures thereof. In some embodiments, the flow-aid is talc. In other embodiments, the flow-aid is present in an amount of up to about 5%, by weight as a percentage of total weight. In some other embodiments, the flow-aid is present in an amount of about 1%, by weight as a percentage of total weight. In yet some other embodiments, the flow-aid is present in an amount of about 2%, by weight as a percentage of total weight.

[0194] Suitable buffers include sodium citrate, citric acid, and mixtures thereof. In some embodiments, the buffer is sodium citrate. In some other embodiments, the buffer is present in an amount of up to about 5%, by weight as a percentage of total weight. In yet some other embodiments, the buffer is present in an amount of about 2%, by weight as a percentage of total weight.

[0195] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant; wherein:

the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

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

R^c is -R^D;

m is 0 or 1;

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof; and

the lubricant, when present, is magnesium stearate.

[0196] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant; wherein:

the compound of formula (I) is (I-1), (I-15) or (I-18);

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof; and

the lubricant, when present, is magnesium stearate.

[0197] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises about 0.25% to about 2% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof; and about 98% to about 99.75% of a filler; wherein:

the compound of formula (I) is (I-1), (I-15) or (I-18); and

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof.

[0198] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, optionally a lubricant; optionally a flow-aid; and optionally a buffer; wherein:

the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

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

R^c is -R^D;

m is 0 or 1;

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof;

the lubricant, when present, is magnesium stearate;

the flow-aid, when present, is talc; and

the buffer, when present, is sodium citrate.

[0199] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, optionally a lubricant; optionally a flow-aid; and optionally a buffer, wherein:

the compound of formula (I) is (I-1), (I-15) or (I-18);

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof;

the lubricant, when present, is magnesium stearate;

the flow-aid, when present, is talc; and

the buffer, when present, is sodium citrate.

[0200] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises about 0.2% to about 3% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, about 86.5% to about 99.8% of a filler, optionally up to about 1.5% of a lubricant, optionally up to about 5% of a flow-aid, and optionally up to about 5% of a buffer, by weight as a percentage of total weight, wherein:

the compound of formula (I) is (I-1), (I-15) or (I-18);

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof;

the lubricant, when present, is magnesium stearate;

the flow-aid, when present, is talc; and

the buffer, when present, is sodium citrate.

[0201] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant; wherein the compound of formula (I) is (I-1). In some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant; wherein the compound of formula (I) is (I-1); the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof; and the lubricant, when present, is magnesium stearate.

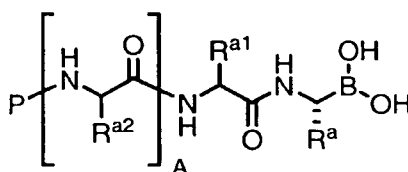
[0202] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), or a crystalline form thereof; wherein the compound of formula (I) is (I-1); and the crystalline form is Form 2.

[0203] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, and low-moisture microcrystalline cellulose. In some other embodiments, the

pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, and silicified microcrystalline cellulose. In yet some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, low-moisture microcrystalline cellulose, and magnesium stearate. In still yet some further embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate.

[0204] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, low-moisture microcrystalline cellulose, and talc. In some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, and pregeletanized starch. In yet some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, pregeletanized starch, talc, and magnesium stearate. In still yet some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, low-moisture microcrystalline cellulose, talc, and magnesium stearate. In some further embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, low-moisture microcrystalline cellulose, talc, magnesium stearate, and sodium citrate. In some other further embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, low-moisture microcrystalline cellulose, talc, magnesium stearate, and pregeletanized starch. In still yet some further embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1) Form 2, low-moisture microcrystalline cellulose, talc, magnesium stearate, and sodium starch glycolate.

[0205] When the compound of formula (I) is subjected to hydrolytic conditions, the ester portion of the molecule is hydrolyzed to give the compound of formula (VIII) in a 1:1 molecular ratio.



(VIII)

[0206] Using an analytical method that involves hydrolytic conditions for sample preparation, the amount of the compound of formula (VIII) present in a test sample is measured (see e.g. Analytical Test Method 1, below), by comparison to a reference standard of known purity. Using an analytical method that does not subject the sample to hydrolytic conditions, the amount of the compound of formula (VIII) present in the sample of the compound of formula (I) is measured by comparison to a reference standard of known purity (see e.g. Analytical Test Method 2 below). Therefore, the amount of the compound of formula (VIII) measured in Analytical Test Method 1 minus the amount of the compound of formula (VIII) measured in Analytical Test Method 2, gives the amount of the compound of formula (VIII) in the sample that is derived from hydrolysis of the compound of

formula (I). Based on a 1:1 molecular ratio for the conversion of the compound of formula (I) to the compound of formula (VIII), a molecular weight conversion gives the amount of compound of formula (I) present in the test sample.

[0207] It will be recognized that such analytical methods as described directly above, and in the Experimental section below are applicable in a similar manner to any of the compounds of formulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV), or (IVa) and various embodiments of these formula as described herein. Such analytical methods as described directly above and in the Experimental section below are applicable in a similar manner to the compounds (I-1), (I-15), or (I-18).

[0208] In some embodiments, the amount of the compound of formula (VIII) present in a pharmaceutical composition is determined by measuring the amount of the compound of formula (VIII) that is present after subjecting to the sample to conditions under which the compound of formula (I) is hydrolyzed to the compound of formula (VIII).

[0209] In some embodiments, the amount of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, present in a pharmaceutical composition is expressed as the equivalent amount on a molar weight basis of the compound of formula (VIII-1).

[0210] In some embodiments, the invention relates to a unit dose pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof.

[0211] In some other embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, wherein the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent to a molar weight basis of about 0.1 mg to about 3.0 mg of the compound of formula (VIII-1). In yet some other embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, wherein the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent to a molar weight basis of about 0.15 mg to about 2.2 mg of the compound of formula (VIII-1). In still yet some other embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, wherein the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent to a molar weight basis of about 0.18 mg to about 0.22 mg of the compound of formula (VIII-1). In some further embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, wherein the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent to a molar weight basis of about 0.46 mg to about 0.54 mg of the compound of formula (VIII-1). In still some further embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, wherein the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent to a molar weight basis of about 1.80 mg to about 2.20 mg of the compound of formula (VIII-1).

[0212] In some embodiments, the amount of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, present in a pharmaceutical composition is expressed as the equivalent amount of the compound of formula (VIII-1), based on the relative molecular weights of the compound of formula (I-1) and the compound of formula (VIII-1).

[0213] In some embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises about 0.143 mg to about 4.3 mg of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, measured as about 0.1 mg to about 3.0 mg of the compound of formula (VIII-1), on a weight for weight basis.

[0214] In some other embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises about 0.214 mg to about 3.15 mg of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, measured as about 0.15 mg to about 2.2 mg of the compound of formula (VIII-1), on a weight for weight basis.

[0215] In yet some other embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises about 0.258 mg to about 0.315 mg of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, measured as about 0.18 mg to about 0.22 mg of the compound of formula (VIII-1), on a weight for weight basis.

[0216] In still yet some other embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises about 0.659 mg to about 0.773 mg of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, measured as about 0.46 mg to about 0.54 mg of the compound of formula (VIII-1), on a weight for weight basis.

[0217] In some further embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises about 2.58 mg to about 3.15 mg of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, measured as about 1.80 mg to about 2.20 mg of the compound of formula (VIII-1), on a weight for weight basis.

[0218] In some embodiments, the invention provides a process for the production of an oral pharmaceutical dosage form of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, wherein the oral pharmaceutical dosage form is a capsule, comprising the steps of:

- (a-1) mixing together screened filler and screened compound of formula (I), or a crystalline form thereof, in a bag;
- (a-2) passing the resulting mixture from step (a-1) through a screen, then blending;
- (a-3) screening additional filler through the same screen, passing it through the same bag, and blending in the same blending apparatus;
- (a-4) repeating step (a-3) up to two times;
- (a-5) taking the resulting mixture from step (a-4), and encapsulating it using a capsule-filling system; and
- (a-6) weight-sorting the resulting capsules from step (a-5).

[0219] In some embodiments, step (a-3) may be repeated three or more times.

[0220] When a lubricant is present in the pharmaceutical composition, the invention provides a process for the production of an oral pharmaceutical dosage form of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, wherein the oral pharmaceutical dosage form is a capsule, comprising the steps of:

- (b-1) mixing together screened filler, and screened compound of formula (I), or a crystalline form thereof, in a bag;
- (b-2) passing the resulting mixture from step (b-1) through a screen, then blending;
- (b-3) screening additional filler through the same screen, passing it through the same bag, and blending in the same blending apparatus;
- (b-4) repeating step (b-3) up to two times;
- (b-5) blending together the mixture from step (b-4), and screened lubricant;
- (b-6) taking the resulting mixture from step (b-5), and encapsulating it using a capsule-filling system; and
- (b-7) weight-sorting the resulting capsules from step (b-6).

[0221] In some embodiments, step (b-3) may be repeated three or more times. When additional components are present in the pharmaceutical composition, such as buffer, second filler, or flow-aid, they may be added in any of steps (b-1) or (b-3). The total amount of each component of the pharmaceutical composition may be added in one step or may be broken into several amounts, which may or may not be of equal weight, and added in individual occurrences of steps (b-1) or (b-3).

[0222] In some embodiments, the invention provides a process for the production of an oral pharmaceutical dosage form of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, wherein the oral pharmaceutical dosage form is a capsule, comprising the steps of:

- (c-1) passing filler through a screen, then placing in a high shear mixing apparatus;
- (c-2) passing the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, through a screen, then placing in the same high shear mixing apparatus;
- (c-3) passing filler through a screen, then placing in the same high shear mixing apparatus;
- (c-4) mixing using the same high shear mixing apparatus for less than 10 minutes;
- (c-5) taking the resulting mixture from step (c-4), and encapsulating it using a capsule-filling system; and
- (c-6) weight-sorting the resulting capsules from step (c-5).

[0223] In some embodiments, when using the high shear mixing apparatus, additional components that are present in the pharmaceutical composition may be added by repeating either step (c-1) or step (c-3).

[0224] In some embodiments, the compound of formula (I) used in the processes for preparation of solid oral dosage forms described above is selected from the group consisting of (I-1), (I-15), and (I-18). In some embodiments, the compound of formula (I) used in the processes for preparation of solid oral dosage forms described above is (I-1).

[0225] The process steps outlined above can take place using conventional apparatus and equipment. For a review, see e.g. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[0226] The blending steps outlined above can take place in any conventional blending apparatus. In some embodiments, the blending time for each individual blending step is between about 1 minute and about 45 minutes. In some other embodiments, the blending time for each individual blending step is between about 1 minute and about 20 minutes. In yet some other embodiments, the blending time for each individual blending step is between about 2 minutes and about 15 minutes.

[0227] The mixing step outlined above can take place in any conventional polyethylene bag. In some embodiments, the mixing step takes between about 30 seconds and 5 minutes. In some embodiments, the mixing step outlined above can take place in a stainless steel container.

[0228] The mixing step using the high shear mixing apparatus can take place in any conventional high shear mixing apparatus. An example of such a high shear mixing apparatus is sold as Lab High Shear Granulator (Key International, Inc., Englishtown, NJ). In some embodiments, the mixing is performed for less than about 10 minutes. In some other embodiments, the mixing is performed for less than about 5 minutes.

[0229] The capsule filling step outlined above can take place in any conventional capsule filling system or apparatus. In some embodiments, the capsule filling system is semi-automated, and can handle small batch sizes. An example of such a capsule filling system is sold as In-Cap (Isopak Limited, Lincolnshire, Stamford, United Kingdom). In some embodiments, the capsule filling system is manual. An example of such a capsule filling apparatus is sold as ProFill 100 (Torpac, Inc., Fairfield, NJ, USA).

[0230] In some embodiments, the capsules are hard gelatin capsules, sold as Coni-Snap® (Capsugel, Peapack, NJ). One of skill in the art will be able to select the appropriate capsule size and color. In some embodiments, the capsules have a fill weight of 85 mg, 120 mg, or 150 mg.

[0231] The weight-sorting step outlined above can take place using any conventional weight-sorting apparatus or machine. An example of a weight-sorting apparatus or machine is sold as the SADE SP Bench Top Tablet and Capsule Weight Sorter (AC Compacting LLC, North Brunswick, NJ, USA).

[0232] In some embodiments, the capsules are packaged in bottles, foil pouches or blister packs. In some other embodiments, the capsules are packaged in heat-induction sealed high-density

polyethylene (HDPE) bottles. In another embodiment, the capsules are packaged in air-tight sealed foil pouches. In yet another embodiment, the capsules are packaged in foil-foil blister packs. In some other embodiments, the capsules are packaged with a desiccant.

[0233] The physical and chemical stability of the oral pharmaceutical dosage form may be tested in a conventional manner, for example, the measurement of dissolution, disintegration time, assay for the compound of formula (I) degradation products, after storage at different temperatures for different lengths of time.

[0234] In some other embodiments, the invention provides pharmaceutical compositions for parenteral use. In yet some other embodiments, the invention provides liquid pharmaceutical compositions for parenteral or oral use.

[0235] In some embodiments, the compound of formula (I) is formulated as a lyophilized powder, in a manner analogous to that described in Plamondon *et al.*, WO 02/059131, hereby incorporated by reference in its entirety. In such embodiments, an aqueous mixture comprising an alpha-hydroxy carboxylic acid or a beta-hydroxy carboxylic acid is lyophilized to form the compound of formula (I).

[0236] In some embodiments, the lyophilized powder also comprises free alpha-hydroxy carboxylic acid, or beta hydroxy carboxylic acid. Preferably, the free alpha-hydroxy carboxylic acid or beta hydroxy carboxylic acid compound and the compound of formula (I) are present in the mixture in a molar ratio ranging from about 0.5:1 to about 100:1, more preferably from about 5:1 to about 100:1. In various embodiments wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid compound is citric acid, the lyophilized powder comprises free citric acid and the corresponding boronate ester in a molar ratio ranging from about 10:1 to about 100:1, from about 20:1 to about 100:1, or from about 40:1 to about 100:1.

[0237] In some embodiments, the lyophilized powder comprises citric acid and a compound of formula (I), substantially free of other components. However, the composition can further comprise one or more other pharmaceutically acceptable excipients, carriers, diluents, fillers, salts, buffers, bulking agents, stabilizers, solubilizers, and other materials well known in the art. The preparation of pharmaceutically acceptable formulations containing these materials is described in, *e.g.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, or latest edition, and Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004).

[0238] Upon dissolution in aqueous medium, equilibrium is established between the boronate ester compound of formula (I) and the corresponding free boronic acid compound. In some embodiments, equilibrium is reached quickly, *e.g.*, within 1-15 minutes, after the addition of aqueous medium. The relative concentrations of boronate ester, boronic acid, and any intermediate species present at equilibrium is dependent upon parameters such as, *e.g.*, the pH of the solution, temperature, the nature of the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid, and the ratio of the alpha-

hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid to boronate ester compound of formula (I) present in the lyophilized powder.

[0239] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a bulking agent, and a buffer. In some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a bulking agent, and a buffer in a lyophilized powder.

[0240] In some embodiments, the compound of formula (I) is pre-formed. In some other embodiments, the compound of formula (I) is formed in situ, from the corresponding boronic acid of formula (VIII). In yet some other embodiments, the compound (I-1) is pre-formed. In still yet some other embodiments, the compound (I-15) is formed in situ from compound (VIII-15).

[0241] Suitable bulking agents include glycine. In some embodiments, the amount of the bulking agent present is about 1% weight/volume (w/v) to about 5% w/v. In some other embodiments, the amount of the bulking agent present is about 3% w/v.

[0242] Suitable buffers include sodium citrate, citric acid, and mixtures thereof. In some embodiments, the buffer is sodium citrate, and citric acid.

[0243] In some embodiments, the buffer is present in a concentration of about 45 mM to about 65 mM. In some other embodiments, the buffer is present in a concentration of about 50 mM to about 60 mM.

[0244] In some embodiments, the ratio of the buffer to the compound of formula (I) is from about 50:1 to about 10:1. In some other embodiments, the ratio of the buffer to the compound of formula (I) is from about 30:1 to about 10:1. In yet some other embodiments, the ratio of the buffer to the compound of formula (I) is about 20:1.

[0245] In some embodiments, the pH of the pharmaceutical composition is between about pH 4.7 and pH 6.1. The pH of the pharmaceutical composition can be adjusted using any suitable inorganic acid or organic acid.

[0246] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a bulking agent, and a buffer; wherein:

the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, or -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

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

R^c is -R^D;

m is 0 or 1;

the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate, and citric acid.

[0247] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a bulking agent, and a buffer; wherein:

the compound of formula (I) is represented by compounds (I-1), (I-15) or (I-18);

the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate, and citric acid.

[0248] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a bulking agent, and a buffer in a lyophilized powder; wherein:

the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

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

R^c is $-R^D$;

m is 0 or 1;

the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate and citric acid.

[0249] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a bulking agent, and a buffer in a lyophilized powder; wherein:

the compound of formula (I) is represented by compounds (I-1), (I-15) or (I-18);

the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate and citric acid.

[0250] In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound (I-1) in a lyophilized powder. In some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound (I-1), glycine, sodium citrate, and citric acid in a lyophilized powder. In yet some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound (I-15) in a lyophilized powder. In still yet some other embodiments, the pharmaceutical composition comprises the compound (I-15), glycine, sodium citrate, and citric acid in a lyophilized powder.

[0251] In some embodiments, the invention provides a unit dose pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-1), a bulking agent, and a buffer in a lyophilized powder. In some embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-1), glycine, sodium citrate, and citric acid in a lyophilized powder.

[0252] In some embodiments, the compound of formula (I-1) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1 mg to about 10 mg of the compound of formula (VIII-1). In some embodiments, the compound of formula (I-1) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1 mg to about 5 mg of the compound of formula (VIII-1). In some embodiments, the compound of formula (I-1) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1.0 mg, about 1.5 mg, about 2.0 mg, about 2.5 mg, about 3.5 mg, about 4.0 mg, about 4.5 mg, or about 5.0 mg of the compound of formula (VIII-1). In some embodiments, the compound of formula (I-1) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 3.5 mg of the compound of formula (VIII-1).

[0253] In some embodiments, the amount of glycine present in the unit dose pharmaceutical composition is about 0.01 g to about 0.50 g. In some embodiments, the amount of glycine present in the unit dose pharmaceutical composition is about 0.03 g to about 0.250 g. In some embodiments, the amount of glycine present in the unit dose pharmaceutical composition is about 0.06 g to about 0.125 g.

[0254] In some embodiments, the sodium citrate and citric acid is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent to about 0.005 g to about 0.250 g of citrate ion. In some embodiments, the sodium citrate and citric acid is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent to about 0.025 g to about 0.125 g of citrate ion.

[0255] In some embodiments, the invention provides a unit dose pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-15), a bulking agent, and a buffer in a lyophilized powder. In some embodiments, the unit dose pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I-15), glycine, sodium citrate, and citric acid in a lyophilized powder.

[0256] In some embodiments, the compound of formula (I-15) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1 mg to about 10 mg of the compound of formula (VIII-15). In some embodiments, the compound of formula (I-15) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1 mg to about 5 mg of the compound of formula (VIII-15). In some embodiments, the compound of formula (I-15) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1.0 mg, about 1.5 mg, about 2.0 mg, about 2.5 mg, about

3.5 mg, about 4.0 mg, about 4.5mg, or about 5.0 mg of the compound of formula (VIII-15). In some embodiments, the compound of formula (I-15) is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent on a molar weight basis of about 3.5 mg of the compound of formula (VIII-15).

[0257] In some embodiments, the amount of glycine present in the unit dose pharmaceutical composition is about 0.01g to about 0.50 g. In some embodiments, the amount of glycine present in the unit dose pharmaceutical composition is about 0.03 g to about 0.250 g. In some embodiments, the amount of glycine present in the unit dose pharmaceutical composition is about 0.06 g to about 0.125 g.

[0258] In some embodiments, the sodium citrate and citric acid is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent to about 0.005 g to about 0.250 g of citrate ion. In some embodiments, the sodium citrate and citric acid is present in the unit dose pharmaceutical composition in an amount equivalent to about 0.025 g to about 0.125 g of citrate ion.

[0259] In another aspect, the invention provides a method for preparing the compound of formula (I) as a lyophilized powder; the method comprising the steps:

- (d-1) combining:
 - i. an aqueous solvent mixture;
 - ii. the compound of formula (I);
 - iii. a bulking agent; and
 - iv. a buffer; to form a mixture; and
- (d-2) lyophilizing the mixture.

[0260] In some embodiments, the compound of formula (I) is formed in situ from the corresponding compound of formula (VIII). Thus, the invention also provides a method for preparing the compound of formula (I) as a lyophilized powder; the method comprising the steps:

- (e-1) combining:
 - i. an aqueous solvent mixture;
 - ii. the compound of formula (VIII);
 - iii. a bulking agent; and
 - iv. an alpha-hydroxy carboxylic acid, or a salt thereof; or a beta-hydroxy carboxylic acid, or a salt thereof; or a combination thereof; to form a mixture; and
- (e-2) lyophilizing the mixture.

[0261] In some embodiments, the aqueous solvent mixture comprises one or more co-solvents in addition to water. In some embodiments, the co-solvent is miscible with water. In some other

embodiments, the co-solvent is an alcohol including, but not limited to, ethanol, tert-butyl alcohol and mixtures thereof. In some other embodiments, the co-solvent is tert-butyl alcohol.

[0262] In some embodiments, the aqueous solvent mixture comprises about 1% v/v to about 40% v/v alcohol. In some other embodiments, the aqueous solvent mixture comprises about 3% v/v to about 10% v/v alcohol. In some other embodiments, the aqueous solvent mixture comprises about 3% v/v to about 6% v/v alcohol. In yet some other embodiments, the solvent mixture comprises about 3% v/v to about 6% v/v tert-butyl alcohol. In still yet some other embodiments, the solvent mixture comprises about 5% v/v tert-butyl alcohol.

[0263] In some embodiments, a method is provided for preparing the compound (I-1) as a lyophilized powder, the method comprising the steps:

- (f-1) combining:
 - i. water;
 - ii. the compound (I-1);
 - iii. glycine;
 - iv. sodium citrate; and
 - v. citric acid; to form a mixture; and
- (f-2) lyophilizing the mixture.

[0264] In some embodiments, a method is provided for preparing the compound (I-15) as a lyophilized powder, the method comprising the steps:

- (g-1) combining:
 - i. an aqueous solvent mixture comprising water and tert-butyl alcohol;
 - ii. the compound (VIII-15);
 - iii. glycine;
 - iv. sodium citrate; and
 - v. citric acid; to form a mixture; and
- (g-2) lyophilizing the mixture.

[0265] In some other embodiments, for the method described directly above, the amount of tert-butyl alcohol present in the aqueous solvent mixture is about 3% v/v to about 6% v/v.

[0266] The lyophilization or freeze-drying can be performed using any conventional lyophilizers or freeze-dryers. In some embodiments, the lyophilization comprises the steps: (i) loading the liquid mixture as prepared above, and freezing; (ii) annealing; (iii) second freeze cycle; (iv) drying under vacuum; and (v) secondary drying. The temperatures and times for each step will depend on the lyophilizer or freeze-dryer that is employed.

[0267] In some embodiments, the resulting lyophilized powder has a residual moisture content of less than about 2%. In some other embodiments, the resulting lyophilized powder has a residual moisture content of less than about 1%.

[0268] In another aspect, the invention provides a method for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound of formula (I) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound of formula (I) with an aqueous solvent suitable for pharmaceutical administration. Suitable reconstitution solvents include, but are not limited to, water, saline, phosphate buffered saline (PBS), and mixtures thereof. In some embodiments, the reconstitution solvent is water, water for injection, saline, and mixtures thereof. In some other embodiments, the reconstitution solvent is water for injection. Following reconstitution, the liquid pharmaceutical dosage form can contain concentrations of the compound of formula (I) as described herein.

[0269] In some embodiments, a method is provided for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-1) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-1) as described herein with an aqueous solvent suitable for pharmaceutical administration. In some embodiments, a method is provided for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-1) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-1) as described herein with water for injection, or normal saline. In some embodiments, a method is provided for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-1) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-1) as described herein with water for injection.

[0270] In some embodiments, a method is provided for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-15) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-15) as described herein with an aqueous solvent suitable for pharmaceutical administration. In some embodiments, a method is provided for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-15) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-15) as described herein with water for injection, or normal saline. In some embodiments, a method is provided for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-15) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-15) as described herein with water for injection.

[0271] Upon reconstitution in a reconstitution solvent, an equilibrium is established between the compound of formula (I) and the corresponding boronic acid of formula (VIII). Typically, equilibrium is reached quickly within about 10- 15 minutes after the addition of the reconstitution solvent. The relative concentrations of the boronate ester and boronic acid present at equilibrium is dependent upon the pH of the solution, temperature, and the ratio of the alpha-hydroxy or beta-hydroxy acid compound to boronic acid compound.

[0272] In another aspect, the invention provides a liquid pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I), and additional excipients described herein. In some embodiments, the liquid pharmaceutical composition is suitable for parenteral use. In some other embodiments, the liquid pharmaceutical composition is suitable for oral use.

[0273] In such embodiments, the liquid pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a buffer, and optionally a tonicity modifier.

[0274] In some embodiments, the ratio of the buffer to the compound of formula (I) is from about 50:1 to about 10:1. In some other embodiments, the ratio of the buffer to the compound of formula (I) is from about 30:1 to about 10:1. In yet some other embodiments, the ratio of the buffer to the compound of formula (I) is about 20:1.

[0275] In some embodiments, the buffer is present in a concentration of about 45 mM to about 65 mM. In some other embodiments, the buffer is present in a concentration of about 50 mM to about 60 mM.

[0276] Suitable buffers include sodium citrate, citric acid, and mixtures thereof. In some embodiments, the buffer is sodium citrate, and citric acid.

[0277] Suitable tonicity modifiers include, but are not limited to, amino acids such as arginine, histidine, and glycine; salts such as sodium chloride, potassium chloride, sodium citrate, propylene glycol; and mixtures thereof. In some embodiments, the tonicity modifier is propylene glycol. In some other embodiments, the tonicity modifier is sodium chloride.

[0278] Upon dissolution in a aqueous solvent mixture, an equilibrium is established between the compound of formula (I) and the corresponding boronic acid of formula (VIII). Thus, either a compound of formula (I) or a compound of formula (VIII) may be used in the preparation of the liquid pharmaceutical composition. Typically, equilibrium is reached quickly within about 10- 15 minutes after the addition of the aqueous solvent mixture. The relative concentrations of the boronate ester and boronic acid present at equilibrium is dependent upon the pH of the solution, temperature, and the ratio of the alpha-hydroxy or beta-hydroxy acid compound to boronic acid compound. In some embodiments, the excess alpha-hydroxy or beta-hydroxy acid may act as a stabilizer, which

pushes the equilibrium towards the boronate ester. In some embodiments, the tonicity modifier may also act as a stabilizer.

[0279] In some embodiments, the liquid pharmaceutical composition optionally further comprises a preservative.

[0280] In some embodiments, the liquid pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a buffer, and optionally a tonicity modifier; wherein:

the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

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

R^c is -R^D;

m is 0 or 1;

the buffer is sodium citrate and citric acid; and

the tonicity modifier, when present, is sodium chloride.

[0281] In some embodiments, the liquid pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a buffer, and optionally a tonicity modifier; wherein:

the compound of formula (I) is represented by compounds (I-1), (I-15) or (I-18);

the buffer is sodium citrate and citric acid; and

the tonicity modifier, when present, is sodium chloride.

[0282] In some embodiments, wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid, the liquid pharmaceutical composition of the compound of formula (I) comprises the compound of formula (I), water, citric acid, sodium citrate, and sodium chloride. In some other embodiments, wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid, the liquid pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), water, citric acid, and propylene glycol. In yet some other embodiments, the liquid pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), wherein the compound of formula (I) is the compound (I-1), water, citric acid, sodium citrate and sodium chloride.

[0283] In such embodiments, wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid, the liquid pharmaceutical dosage form of the compound of formula (I) has a pH of between about pH 3 and about pH 7. In certain such embodiments, the pH is between about pH 4.9

and about pH 6.7. In other certain such embodiments, the pH is between about pH 5.5 and about pH 6.5.

[0284] In some embodiments, wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid, the liquid pharmaceutical composition of the compound of formula (I) is prepared in situ from a stock vehicle solution and the compound of formula (VIII). In some embodiments, the stock vehicle solution comprises water, citric acid, sodium citrate and propylene glycol. In such embodiments, the resulting solution can be further diluted with stock vehicle solution or with a sodium chloride solution to generate liquid pharmaceutical compositions of the compound of formula (I) of desired concentrations.

[0285] In another aspect the invention provides a unit dose liquid pharmaceutical composition, comprising the compound of formula (I), a buffer, and optionally a tonicity modifier. In some embodiments, the unit dose liquid pharmaceutical composition comprises the compound of formula (I), a buffer, and optionally a tonicity modifier, wherein the compound of formula (I) is the compound (I-1). In some embodiments, the compound of formula (I) is present in the unit dose liquid pharmaceutical composition at a concentration of about 0.5 mg/ml to about 3 mg/ml of the compound of formula (VIII). In some other embodiments, the compound of formula (I) is present in the unit dose liquid pharmaceutical composition at a concentration of about 1 mg/ml of the compound of formula (VIII). In some other embodiments, wherein the compound of formula (I) is compound (I-1), the compound (I-1) in the unit dose liquid pharmaceutical composition is present at a concentration of about 0.5 mg/ml to about 3 mg/ml of the compound of formula (VIII-1). In yet some other embodiments, wherein the compound of formula (I) is compound (I-1), the compound (I-1) in the unit dose liquid pharmaceutical composition is present at a concentration of about 1 mg/ml of the compound of formula (VIII-1). In still yet some other embodiments, wherein the compound of formula (I) is the compound (I-15), the compound (I-15) in the unit dose liquid pharmaceutical composition is present at a concentration of about 1 mg/ml of the compound of formula (VIII-15).

[0286] In some embodiments in the unit dose liquid pharmaceutical composition, the sodium citrate and citric acid are present in an amount equivalent to about 0.005 g to about 0.250 g of citrate ion. In some embodiments in the unit dose liquid pharmaceutical composition, the sodium citrate and citric acid are present in an amount equivalent to about 0.025 g to about 0.125 g of citrate ion.

[0287] In some embodiments in the unit dose liquid pharmaceutical composition, the sodium chloride is present in an amount of about 0.0045 g to about 0.09 g. In some embodiments in the unit dose liquid pharmaceutical composition, the sodium chloride is present in an amount of about 0.01 g to about 0.04 g.

[0288] In some embodiments in the unit dose liquid pharmaceutical composition, the pharmaceutical composition is stored frozen until use.

[0289] In another aspect the invention provides a method for preparing the compound of formula (I), as a unit dose liquid pharmaceutical composition; the method comprising the steps:

- (h-1) dissolving the buffer in an aqueous solvent;
- (h-2) dissolving the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, in the mixture obtained in step (h-1);
- (h-3) dissolving the tonicity modifier in the mixture obtained in step (h-2);
- (h-4) adding further aqueous solvent to the required batch volume; and
- (h-5) filling vials with an amount of the mixture obtained in step (h-4).

[0290] In some embodiments, the vials are capped after step (h-5). In some other embodiments, nitrogen is bubbled through the mixture prior to step (h-5). In yet some other embodiments, after step (h-5), the liquid in the vials can be overlaid with nitrogen prior to capping.

[0291] In some embodiments, the compound of formula (I) is formed in situ from the compound of formula (VIII). In such embodiments, in step (h-2), the compound of formula (VIII), or a crystalline form thereof, is added to the mixture. In some embodiments, the alpha-hydroxy acid or beta-hydroxy acid is added in step (h-2). In some other embodiments, the alpha-hydroxy acid or beta-hydroxy acid is present in step (h-1) as the buffer.

[0292] The pharmaceutical compositions of the invention preferably are formulated for administration to a patient having, or at risk of developing or experiencing a recurrence of, a proteasome-mediated disorder. The term "patient", as used herein, means an animal, preferably a mammal, more preferably a human. Preferred pharmaceutical compositions of the invention are those formulated for oral, intravenous, or subcutaneous administration. However, any of the above dosage forms containing a therapeutically effective amount of a compound of the invention are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention. In some embodiments, the pharmaceutical composition of the invention may further comprise another therapeutic agent. In some embodiments, such other therapeutic agent is one that is normally administered to patients with the disease or condition being treated.

[0293] By "therapeutically effective amount" is meant an amount sufficient to cause a detectable decrease in proteasome activity or the severity of a proteasome-mediated disorder. The amount of proteasome inhibitor needed will depend on the effectiveness of the inhibitor for the given cell type and the length of time required to treat the disorder. It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient, time of administration, rate of excretion, drug combinations, the judgment of the treating physician, and the severity of the particular disease being treated. The amount of

additional therapeutic agent present in a composition of this invention typically will be no more than the amount that would normally be administered in a composition comprising that therapeutic agent as the only active agent. Preferably, the amount of additional therapeutic agent will range from about 50% to about 100% of the amount normally present in a composition comprising that agent as the only therapeutically active agent.

[0294] In another aspect, the invention provides a method for treating a patient having, or at risk of developing or experiencing a recurrence of, a proteasome-mediated disorder. As used herein, the term "proteasome-mediated disorder" includes any disorder, disease or condition which is caused or characterized by an increase in proteasome expression or activity, or which requires proteasome activity. The term "proteasome-mediated disorder" also includes any disorder, disease or condition in which inhibition of proteasome activity is beneficial.

[0295] For example, compounds and pharmaceutical compositions of the invention are useful in treatment of disorders mediated via proteins (e.g., NF κ B, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) which are regulated by proteasome activity. Relevant disorders include inflammatory disorders (e.g., rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoarthritis, dermatosis (e.g., atopic dermatitis, psoriasis)), vascular proliferative disorders (e.g., atherosclerosis, restenosis), proliferative ocular disorders (e.g., diabetic retinopathy), benign proliferative disorders (e.g., hemangiomas), autoimmune diseases (e.g., multiple sclerosis, tissue and organ rejection), as well as inflammation associated with infection (e.g., immune responses), neurodegenerative disorders (e.g., Alzheimer's disease, Parkinson's disease, motor neurone disease, neuropathic pain, triplet repeat disorders, astrocytoma, and neurodegeneration as result of alcoholic liver disease), ischemic injury (e.g., stroke), and cachexia (e.g., accelerated muscle protein breakdown that accompanies various physiological and pathological states, (e.g., nerve injury, fasting, fever, acidosis, HIV infection, cancer affliction, and certain endocrinopathies)).

[0296] The compounds and pharmaceutical compositions of the invention are particularly useful for the treatment of cancer. As used herein, the term "cancer" refers to a cellular disorder characterized by uncontrolled or disregulated cell proliferation, decreased cellular differentiation, inappropriate ability to invade surrounding tissue, and/or ability to establish new growth at ectopic sites. The term "cancer" includes, but is not limited to, solid tumors and bloodborne tumors. The term "cancer" encompasses diseases of skin, tissues, organs, bone, cartilage, blood, and vessels. The term "cancer" further encompasses primary and metastatic cancers.

[0297] Non-limiting examples of solid tumors that can be treated with the disclosed proteasome inhibitors or pharmaceutical compositions include pancreatic cancer; bladder cancer; colorectal cancer; breast cancer, including metastatic breast cancer; prostate cancer, including androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer; renal cancer, including, e.g., metastatic renal

cell carcinoma; hepatocellular cancer; lung cancer, including, e.g., non-small cell lung cancer (NSCLC), bronchioloalveolar carcinoma (BAC), and adenocarcinoma of the lung; ovarian cancer, including, e.g., progressive epithelial or primary peritoneal cancer; cervical cancer; gastric cancer; esophageal cancer; head and neck cancer, including, e.g., squamous cell carcinoma of the head and neck; melanoma; neuroendocrine cancer, including metastatic neuroendocrine tumors; brain tumors, including, e.g., glioma, anaplastic oligodendroglioma, adult glioblastoma multiforme, and adult anaplastic astrocytoma; bone cancer; and soft tissue sarcoma.

[0298] Non-limiting examples of hematologic malignancies that can be treated with the disclosed proteasome inhibitors or pharmaceutical compositions include acute myeloid leukemia (AML); chronic myelogenous leukemia (CML), including accelerated CML and CML blast phase (CML-BP); acute lymphoblastic leukemia (ALL); chronic lymphocytic leukemia (CLL); Hodgkin's disease (HD); non-Hodgkin's lymphoma (NHL), including follicular lymphoma and mantle cell lymphoma; B-cell lymphoma; T-cell lymphoma; multiple myeloma (MM); Waldenstrom's macroglobulinemia; myelodysplastic syndromes (MDS), including refractory anemia (RA), refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS), (refractory anemia with excess blasts (RAEB), and RAEB in transformation (RAEB-T); and myeloproliferative syndromes.

[0299] In some embodiments, the compound or pharmaceutical compositions of the invention are used to treat a patient having or at risk of developing or experiencing a recurrence in a cancer selected from the group consisting of multiple myeloma and mantle cell lymphoma.

[0300] In some embodiments, the proteasome inhibitor or pharmaceutical compositions of the invention is administered in conjunction with another therapeutic agent. The other therapeutic agent may also inhibit the proteasome, or may operate by a different mechanism. In some embodiments, the other therapeutic agent is one that is normally administered to patients with the disease or condition being treated. The proteasome inhibitor of the invention may be administered with the other therapeutic agent in a single dosage form or as a separate dosage form. When administered as a separate dosage form, the other therapeutic agent may be administered prior to, at the same time as, or following administration of the proteasome inhibitor of the invention.

[0301] In some embodiments, a proteasome inhibitor of formula (I), or pharmaceutical composition of the compound of formula (I) is administered in conjunction with an anticancer agent. As used herein, the term "anticancer agent" refers to any agent that is administered to a subject with cancer for purposes of treating the cancer.

[0302] Non-limiting examples of DNA damaging chemotherapeutic agents include topoisomerase I inhibitors (e.g., irinotecan, topotecan, camptothecin and analogs or metabolites thereof, and doxorubicin); topoisomerase II inhibitors (e.g., etoposide, teniposide, and daunorubicin); alkylating agents (e.g., melphalan, chlorambucil, busulfan, thiotepa, ifosfamide, carmustine, lomustine,

semustine, streptozocin, decarbazine, methotrexate, mitomycin C, and cyclophosphamide); DNA intercalators (e.g., cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin); DNA intercalators and free radical generators such as bleomycin; and nucleoside mimetics (e.g., 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine, fludarabine, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine, pentostatin, and hydroxyurea).

[0303] Chemotherapeutic agents that disrupt cell replication include: paclitaxel, docetaxel, and related analogs; vincristine, vinblastin, and related analogs; thalidomide, lenalidomide, and related analogs (e.g., CC-5013 and CC-4047); protein tyrosine kinase inhibitors (e.g., imatinib mesylate and gefitinib); proteasome inhibitors (e.g., bortezomib); NF- κ B inhibitors, including inhibitors of I κ B kinase; antibodies which bind to proteins overexpressed in cancers and thereby downregulate cell replication (e.g., trastuzumab, rituximab, cetuximab, and bevacizumab); and other inhibitors of proteins or enzymes known to be upregulated, over-expressed or activated in cancers, the inhibition of which downregulates cell replication.

[0304] In order that this invention be more fully understood, the following preparative and testing examples are set forth. These examples illustrate how to make or test specific compounds, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

EXAMPLES

Abbreviations

DCM	methylene chloride
DIPEA	N,N'-diisopropylethyl amine
DMF	N,N'-dimethylformamide
EDCI	N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride
EtOAc	ethyl acetate
h	hours
HPLC	high performance liquid chromatography
MIBK	methyl isobutyl ketone
PES	polyethersulfone
TBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
LCMS	liquid chromatography mass spectrum
min	minutes

General Methods

[0305] **¹H NMR:** The spectra are acquired at ambient temperature on a JOEL ECX-400 NMR spectrometer operating at 400 MHz for ¹H NMR. The resulting FID's are transferred to a PC and processed using NUTS NMR processing software from Acom NMR Inc. Chemical shifts are referenced to DMSO solvent, 2.50 ppm. A solvent blank is prepared by adding ~0.75 mL of DMSO-d₆ to the NMR tube. After a ¹H spectrum is acquired on the solvent blank, the sample is added and completely dissolved.

[0306] **Mass Spectrometry:** Mass spectrometry studies are run on a Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP ion trap mass spectrometer. The electrospray ion source was used in both positive and negative modes with a high voltage of 5 kv, sheath gas flow rate of 35 arb, capillary temperature of 275 °C, capillary voltage of 9 V and tube lens offset of 35 V. An analyte was dissolved in acetonitrile to generate a 0.5 mg/ml solution. An Agilent 1100 HPLC system was used for LC-Mass spectrometry flow analysis. The pump flow rate was 1.0 ml/minute. 10 µl of each sample solution was injected from the autosampler into a T-joint. About 2% of the solution from the T-joint was infused into the mass spectrometer.

[0307] **X-Ray Powder Diffractometry (XRPD):** X-ray powder diffraction patterns are acquired on either:

i) a Bruker AXS D8Advance diffractometer. The data is collected over an angular range of 2.9° to $29.6^{\circ} 2\theta$ in continuous scan mode using a step size of $0.05^{\circ} 2\theta$ and a step time of 2 seconds. The sample is run under ambient conditions and prepared as a flat plate specimen using powder as received without grinding; or

ii) a PANalytical X'Pert Pro diffractometer. Each specimen is analyzed using Cu radiation produced using an Optix long fine-focus source. An elliptically graded multilayer mirror is used to focus the Cu K α X-rays of the source through the specimen and onto the detector. The specimen is sandwiched between 3-micron thick films, analyzed in transmission geometry, and rotated to optimize orientation statistics. A beam-stop is used to minimize the background generated by air scattering. Helium and the anti-scatter extension are not used. Soller slits are used for the incident and diffracted beams to minimize axial divergence. The diffraction patterns are collected using a scanning position-minimize axial divergence. The diffraction patterns are collected using a scanning position-sensitive detector (X'Celerator) located 240 mm from the specimen. Prior to the analyses, a silicon specimen (NIST standard reference material 640c) is analyzed to verify the position of the silicon 111 peak.

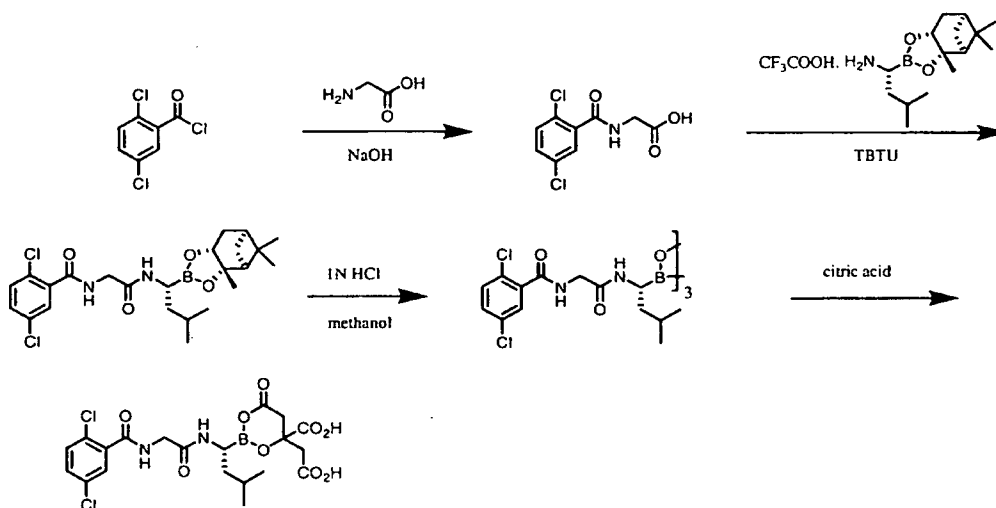
[0308] Differential Scanning Calorimetry (DSC): Differential scanning calorimetry (DSC) data are collected on either:

i) a TA Instruments Q100 differential scanning calorimeter equipped with a 50 position auto-sampler. The energy and temperature calibration standard is indium. Samples are heated at a rate of 10°C per minute between 25°C and 300°C . A nitrogen purge flowing at 50 mL per minute is maintained over the sample during a scan. Between 1 mg and 3 mg of sample is analyzed. All samples are crimped in a hermetically sealed aluminum pan with a pinhole to alleviate the pressure accumulated from the solvent vapor; or

ii) a TA Instruments differential scanning calorimeter 2920. The sample is placed into an aluminum DSC pan and the weight is accurately recorded. The open pan is covered with a lid and then crimped. The sample cell is equilibrated at 25°C , and heated under a nitrogen purge at a rate of $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Indium metal was used as the calibration standard.

[0309] Thermal Gravimetric Analysis (TGA): Thermal gravimetric analysis (TGA) data are collected on a TA Instruments Q500 thermal gravimetric analyzer, calibrated with Nickel/Alumel and running at a scan rate of 10°C per minute. A nitrogen purge flowing at 60 mL per minute is maintained over the sample during measurements. Typically 5 mg to 15 mg of sample is loaded onto a pre-tared platinum crucible.

Example 1: Synthesis of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (**I-1**)



Step 1: 2,5-[(dichlorobenzoyl)amino]acetic acid

[0310] To a mixture of NaOH (12 g, 300 mmol) and glycine (18 g, 239 mmol) in water (120 mL) was added dropwise over 45 min a solution of 2,5-dichlorobenzoyl chloride (10 g, 48 mmol) in THF (15 mL) keeping the internal temperature below about 25 °C. After 1 h, the mixture was acidified with 2.0 M HCl (125 mL) keeping the internal temperature below about 5 °C. The resulting precipitate was collected by vacuum filtration. The crude product was recrystallized from water to give 2,5-[(dichlorobenzoyl)amino]acetic acid as a white, crystalline solid (6.1 g, 52%). mp 173.3 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 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 NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 41.6, 129.3, 129.6, 131.4, 132.2, 138.2, 171.4, 165.9. MS (*m/z*): [*M*+*H*] calculated for C₉H₈Cl₂NO₃, 248.0; found, 248.0; [*M*+*Na*] calculated for C₉H₇Cl₂NNaO₃, 270.0; found 270.2.

[0311] 2,5-[(dichlorobenzoyl)amino]acetic acid was also be prepared via the following procedure: To a mixture of glycine (21.5 g, 286 mmol) in water (437 mL), was added 2.0 M NaOH (130 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. A solution of 2,5-dichlorobenzoyl chloride (50.0 g, 239 mmol) in THF (75 mL) was added dropwise at such a rate that the internal temperature was maintained at 0 ± 1 °C. During the addition, the pH was controlled at 11.0 ± 0.2 using a pH controller titrated with 2.0 M NaOH. After complete addition, the mixture was stirred at 0 ± 1 °C for an additional 2 h. The mixture was then acidified with 2.0 M HCl (176 mL) to a final pH of 2.5. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with cold water (125 mL), and dried at 45 °C in a vacuum oven to afford 2,5-[(dichlorobenzoyl)amino]acetic acid as a white solid (57.6 g, 97.3%).

Step 2: 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-3-methyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide

[0312] To a solution of 2,5-[(dichlorobenzoyl)amino]acetic acid (6.10 g, 24.6 mmol) and TBTU (8.34 g, 26.0 mmol) in DMF (40 mL) with an internal temperature below about 5 °C was added (1R)-3-methyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butan-1-amine•TFA (9.35 g, 24.7 mmol). DIPEA (13 mL, 75 mmol) was then added dropwise over 2 h keeping the internal temperature below about 5 °C. After 40 min, the mixture was diluted with EtOAc (90 mL), washed with 5% NaCl (150 mL), twice with 10% NaCl (2 x 40 mL), once with 2% K₂CO₃ (1 x 40 mL), once with 1% H₃PO₄ (1 x 40 mL), and once with 10% NaCl (1 x 40 mL). The resulting organic layer was concentrated to a thick oil, diluted with heptane (40 mL) and evaporated to yield 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-3-methyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide as a white solid which was used in the next step without purification.

Step 3: N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide)

[0313] To a solution of 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-3-methyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide (12.2 g, 24.6 mmol) in methanol/hexane (1:1) (250 mL) were added 1N HCl (30 mL, 30 mmol) and (2-methylpropyl)boronic acid (6.5 g, 64 mmol). The reaction mixture was allowed to stir overnight. The phases were separated and the methanol layer was washed twice with additional heptane (2 x 55 mL). The resulting organic layer was concentrated to about 10 mL and partitioned between 2.0M NaOH (30 mL) and DCM (25 mL). The DCM layer was washed once with additional 2.0M NaOH (5 mL). The basic aqueous layers were then combined, washed twice with DCM (2 x 25 mL) and acidified with 1M HCl (60 mL). The resulting mixture was diluted with DCM (40 mL), the layers were separated, and the resulting aqueous layer was washed three times with DCM (3 x 10 mL). The combined DCM extracts were dried over MgSO₄ (25 g) and evaporated to a thick oil. The product was precipitated with heptane (50 mL) and collected by filtration to yield N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) as a white solid (6.6 g, 74%). ¹H NMR (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 NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ): 23.2, 25.8, 40.1, 40.7, 43.0, 129.0, 130.0, 131.0, 137.5, 165.0, 172.5. MS (m/z) in CH₃CN: [M+H] calculated for C₄₂H₅₂B₃Cl₆N₆O₉, 1027.2; found, 1027.3; [M+Na] calculated for C₄₂H₅₁B₃Cl₆N₆NaO₉, 1049.2; found 1049.5.

Step 4: 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1)

[0314] **Form 1:** To a solution of citric acid (2.75 g, 14.3 mmol) in EtOAc (85 mL) with an internal temperature of about 74 °C was added N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1*R*)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (5.00 g, 4.87 mmol) as a solid. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the mixture was stirred overnight. The resulting precipitate was collected by filtration to yield 2,2'-{2-[(1*R*)-1-([(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl)amino]-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid Form 1 as a crystalline solid (6.65 g, 88 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ 110 °C): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (q, *J* = 14.5 Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 8.6 Hz, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.28 (ddd, *J* = 5.3, *J* = 9.4 Hz, *J* = 14.3 Hz, 1H), 0.91 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 6.6 Hz, 6H). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+Na] calculated for C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉, 539.1; found, 539.1.

[0315] The XRPD data for I-1 Form 1 is shown in **FIGURE 1** and in Table 1.

Angle 2θ °	Intensity %
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

Table 1: XRPD Data I-1 Form 1

[0316] The Differential Scanning Calorimetry (DSC) data for I-1 Form 1 is shown in **FIGURE 2**. The profile is characterized by an endothermic transition with an onset temperature of 191.8 °C with a melt of 198.8 °C. A second endothermic transition corresponding to decomposition has an onset temperature of 225 °C. These temperatures have an error of ± 5 °C.

[0317] The Thermal Gravimetric Analysis (TGA) data for I-1 Form 1 is shown in **FIGURE 2**. The profile graphs the percent loss of weight of the sample as a function of temperature, the temperature rate change being about 10 °C/min. The weight loss represents a loss of about 0.72 % of the weight of

the sample as the temperature is changed from 50 °C to 200 °C. These temperatures have an error of ± 5 °C.

[0318] Form 2: To a solution of citric acid (10.1 g, 52.6 mmol) in EtOAc (300 mL) with an internal temperature of about 74 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (20.0 g, 19.5 mmol) in EtOAc (60 mL). The solution was cooled slowly (about 0.33 °C/min) until the internal temperature was about 60 °C and the mixture was stirred for 3 h. The resulting slurry was cooled slowly (rate of about 0.12 °C/min) until the internal temperature was about 25 °C and the mixture was stirred overnight. The resulting precipitate was collected by filtration to yield 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid Form 2 as a crystalline solid (26.7g, 98 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ 110 °C): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (q, *J* = 14.5 Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, *J* = 6.5 Hz, 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 NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ 100 °C): 21.65, 23.34, 25.09, 38.39, 38.98, 42.07, 76.25, 128.97, 129.14, 130.94, 131.48, 131.73, 137.05, 165.44, 170.23, 175.74, 177.43. MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+Na] calculated for C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉, 539.1; found, 539.1.

[0319] 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid Form 2 was also prepared by adding a solution of citric acid (21 g, 0.11 mmol) in THF (80 mL) to a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (40 g, 0.11 mmol) in THF (80 mL) at 60 °C. The solution was then seeded with Form 2 crystals (400 mg). After stirring for 30 min at 60 °C, EtOAc (400 mL) was added over a period of 9 h. After complete addition of the EtOAc, the temperature was lowered to 20 °C over 5 h. The resulting suspension was filtered to collect 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid Form 2 as a crystalline solid (40 g, 70 %).

[0320] 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid Form 2 was also prepared in the same general manner using the conditions described in Table 2.

Solvent	Initial Temperature	Seed Temperature	Isolated Yield I-1 Form 2
acetonitrile	80 °C	No seeding	77 %
MIBK	80 °C	No seeding	80 %

2-methyltetrahydrofuran	80 °C	60 °C	72 %
-------------------------	-------	-------	------

Table 2: Additional conditions for preparation of I-1 Form 2

[0321] 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid Form 2 was also prepared by dissolving in acetone followed by addition of EtOAc as an antisolvent.

[0322] The XRPD data for I-1 Form 2 is shown in **FIGURE 3** and in Table 3.

Angle 2- θ °	Intensity %
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

Table 3: XRPD Data I-1 Form 2

[0323] The Differential Scanning Calorimetry (DSC) data for I-1 Form 2 is shown in **FIGURE 4**. The profile is characterized by an endothermic transition with an onset temperature of 206.5 °C with a melt of 219.9 °C. A second endothermic transition corresponding to decomposition has an onset temperature of 225 °C. These temperatures have an error of $\pm 5^\circ\text{C}$.

[0324] The Thermal Gravimetric Analysis (TGA) data for I-1 Form 2 is shown in **FIGURE 4**. The profile graphs the percent loss of weight of the sample as a function of temperature, the temperature rate change being about 10 °C/min. The weight loss represents a loss of about 1.1 % of the weight of

the sample as the temperature is changed from 50 °C to 200 °C. These temperatures have an error of $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Example 1A: Alternate synthesis of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2

[0325] A 50-L glass reactor equipped with mechanical stirrer, dropping funnel, temperature indicator, and heating/cooling control unit (under nitrogen) was charged with 1.2 micron filtered EtOAc (18.9 kg) and anhydrous citric acid (0.561 kg, 2.9 mol). The mixture was heated to 71 °C and a solution resulted. N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1*R*)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (1.109 kg, 3.1 mol) dissolved in EtOAc (4.0 kg) was clarified using an in-line filter (1.2 micron), and the solution was added to the reaction mixture under stirring (193 rpm) over a period of 20 min while maintaining a temperature of 73 °C to 75 °C. The stirring was reduced to 96 rpm and the mixture was cooled as follows: (1) The mixture was kept at 73 °C – 75 °C for 25 min; (2) The mixture was stepwise cooled to 40 °C at the rate of approximately 5 °C/30 min; (3) The mixture was allowed to cool uncontrolled overnight to ambient temperature with stirring. The product was then isolated by filtration, washed on the filter with 1.2 micron filtered EtOAc (2 x 1.2 kg), and dried under vacuum at 40 – 41 °C overnight (22 hours) to give 1.458 kg (92%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 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).

[0326] The XRPD data for the compound (I-1) Form 2 is shown in **FIGURE 7** and in Table 6.

Angle 2- θ °	Intensity %
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

Table 6

[0327] The Differential Scanning Calorimetry (DSC) data for the compound (I-1) Form 2 is shown in FIGURE 8. The profile is characterized by two endothermic transitions; the first with a melt at about 231.3 °C, and the second with a melt at about 239.9 °C. These temperatures have an error of ± 5 °C.

Example 2: Synthesis of 2,5-dichloro-N-(2-([(1R)-3-methyl-1-(4-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl]amino)-2-oxoethyl)benzamide (I-2)

[0328] To a solution of glycolic acid (0.041 g, 0.54 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris([(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl))}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.199 g, 0.19 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-(2-([(1R)-3-methyl-1-(4-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl]amino)-2-oxoethyl)benzamide as a white solid (0.215 g, 95%). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+Et₃N+H] calculated for C₂₂H₃₅BCl₂N₃O₅, 502.2; found, 502.0. MS (*m/z*) in CH₃CN: [M-H] calculated for C₁₆H₁₈BCl₂N₂O₅, 399.1; found, 399.0.

Example 3: Synthesis of {(4S)-2-[(1R)-1-([(2,5-dichlorobenzoyl]amino)-acetyl]amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl}acetic acid (I-3)

[0329] To a solution of L-malic acid (0.0958 g, 0.714 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris([(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl))}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.239 g, 0.233 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield {(4S)-2-[(1R)-1-([(2,5-dichlorobenzoyl]amino)-acetyl]amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl}acetic acid as

a white solid (0.307 g, 96%). MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M} + \text{Et}_3\text{N} + \text{H}]$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_7$, 560.1; found, 560.1. MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M} - \text{H}]$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_7$, 457.1; found, 457.1.

Example 4: Synthesis of 2,5-dichloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-cyclohexyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl}amino)-2-oxoethyl]benzamide (I-4)

[0330] To a solution of (S)-hexahydromandelic acid (0.0881 g, 0.557 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-cyclohexyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl}amino)-2-oxoethyl]benzamide as a white solid (0.251 g, 93%). MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M} + \text{Et}_3\text{N} + \text{H}]$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 584.3; found, 584.1. MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M} - \text{H}]$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 481.1; found 481.1.

Example 5: Synthesis of 2,5-dichloro-N-(2-({[(1R)-1-(4,4-dimethyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-methylbutyl]amino}-2-oxoethyl)benzamide (I-5)

[0331] To a solution of 2-hydroxyisobutyric acid (0.0567 g, 0.545 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-(2-({[(1R)-1-(4,4-dimethyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-methylbutyl]amino}-2-oxoethyl)benzamide as a white solid (0.225 g, 96%). MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M} + \text{Et}_3\text{N} + \text{H}]$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 530.2; found, 530.0. MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M} - \text{H}]$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 427.1; found, 427.0.

Example 6: Synthesis of 2,5-dichloro-N-[2-({(1R)-3-methyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoethyl]benzamide (I-6)

[0332] To a solution of (R)-mandelic acid (0.168 g, 1.10 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.382 g, 0.37 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the resulting precipitate was collected by filtration to yield 2,5-dichloro-N-[2-({(1R)-3-methyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoethyl]benzamide as a white solid (0.343 g, 65%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 10.88 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 7.68 – 7.27 (m, 8H), 5.15 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.8 – 2.76 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 0.89 (m, 6H). MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M} + \text{Et}_3\text{N} + \text{H}]$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$,

578.2; found, 578.1. MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M}-\text{H}]$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 475.1; found 475.1.

Example 7: Synthesis of 2,5-dichloro-N-[2-((1R)-3-methyl-1-[(4S)-4-methyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide (I-7)

[0333] To a solution of L-lactic acid (0.675 g, 7.34 mmol) in EtOAc (3.0 mL) with an internal temperature of about 70 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (2.50 g, 2.43 mmol) in EtOAc (7.5 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 60 °C. After 30 min, heptane (11.5 mL) was added until the solution became turbid. The suspension was heated until the internal temperature was at or about 70 °C, at which point a homogenous solution resulted. The solution was cooled at a rate of 0.17 °C/min until the internal temperature was about 30 °C, then cooled uncontrolled until the internal temperature was about 0 °C. The resulting precipitate was collected by filtration to yield 2,5-dichloro-N-[2-((1R)-3-methyl-1-[(4S)-4-methyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide as a white, crystalline solid (2.32 g, 81%). MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M}+\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 515.9; found, 516.0. MS (m/z) in CH_3CN : $[\text{M}-\text{H}]$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 413.1; found 413.0.

[0334] The XRPD data for I-7 is shown in FIGURE 5 and in Table 4.

Angle 2- θ °	Intensity %
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

Table 4: XRPD Data I-7

Example 8: Synthesis of 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-3-methyl-1-[(4S)-4-methyl-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide (I-8)

[0335] To a solution of (S)-3-hydroxybutyric acid (0.0598 g, 0.566 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-3-methyl-1-[(4S)-4-methyl-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide as a white solid (0.225 g, 95%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 10.45 (s, 1H), 9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (dd, J₁ = 19.2 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 2.24 – 2.21 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), 1.07 – 1.04 (m, 3H), 0.84 (m, 6H). MS (m/z) in CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculated for C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅, 530.2; found, 530.0. MS (m/z) in CH₃CN: [M-H] calculated for C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅, 427.1; found, 427.1.

Example 9: Synthesis of 2,5-dichloro-N-(2-(((1R)-1-(4,4-dimethyl-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl)benzamide (I-9)

[0336] To a solution of β-hydroxyisovaleric acid (0.0841 g, 0.712 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.260 g, 0.253 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-(2-(((1R)-1-(4,4-dimethyl-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl)benzamide as a white solid (0.296 g, 95%). MS (m/z) in CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculated for C₂₅H₄₁BCl₂N₃O₅, 544.3; found, 544.0. MS (m/z) in CH₃CN: [M-H] calculated for C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅, 441.1; found, 441.0.

Example 10: Synthesis of 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-1-[(4S)-4-tert-butyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl]-2,5-dichlorobenzamide (I-10)

[0337] To a solution of (S)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutyric acid (0.0712 g, 0.553 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-1-[(4S)-4-tert-butyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl]-2,5-dichlorobenzamide as a white solid (0.245 g, 97%). MS (m/z) in CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calculated

for $C_{26}H_{43}BCl_2N_3O_5$, 558.3; found, 558.0. MS (m/z) in CH_3CN : [M-H] calculated for $C_{20}H_{26}BCl_2N_2O_5$, 455.1; found, 455.0.

Example 11: Synthesis of 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-1-[(4S)-4-isopropyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide (I-11)

[0338] To a solution of (S)-2-hydroxy-3-methylbutyric acid (0.0659 g, 0.558 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-1-[(4S)-4-isopropyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide as a white solid (0.246 g, 99%). MS (m/z) in CH_3CN : [M+Na] calculated for $C_{19}H_{25}BCl_2N_2NaO_5$, 465.1; found, 465.1. MS (m/z) in CH_3CN : [M-H] calculated for $C_{19}H_{24}BCl_2N_2O_5$, 441.1; found, 441.0.

Example 12: Synthesis of 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-1-[(4S)-4-isobutyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide (I-12)

[0339] To a solution of 2-hydroxyisocaproic acid (0.0752 g, 0.569 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-[2-(((1R)-1-[(4S)-4-isobutyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl]benzamide as a white solid (0.253 g, 95%). MS (m/z) in CH_3CN : [M+Na] calculated for $C_{20}H_{27}BCl_2N_2NaO_5$, 479.1; found, 479.1. MS (m/z) in CH_3CN : [M-H] calculated for $C_{20}H_{26}BCl_2N_2O_5$, 455.1; found 455.1.

Example 13: Synthesis of 2,5-dichloro-N-(2-(((1R)-3-methyl-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-yl)butyl)amino)-2-oxoethyl)benzamide (I-13)

[0340] To a solution of salicylic acid (0.0758 g, 0.549 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]}tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the resulting precipitate was collected by filtration to yield 2,5-dichloro-N-(2-(((1R)-3-methyl-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-yl)butyl)amino)-2-oxoethyl)benzamide as a white solid (0.198 g, 78%). MS (m/z) in CH_3CN : [M+Na] calculated for $C_{21}H_{21}BCl_2N_2NaO_5$, 485.1; found, 485.1. MS (m/z) in CH_3CN : [M-H] calculated for $C_{21}H_{20}BCl_2N_2O_5$, 461.1; found, 461.0.

[0341] The XRPD data for I-13 is shown in FIGURE 6 and in Table 5.

Angle 2- θ °	Intensity %
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

Table 5: XRPD Data I-13

Example 14: Synthesis of 2,5-dichloro-N-(2-([(1R)-3-methyl-1-(5-oxo-4,4-diphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl]amino)-2-oxoethyl)benzamide (I-14)

[0342] To a solution of benzoic acid (0.126 g, 0.552 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added a solution of N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris([(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl))]tris(2,5-dichlorobenzamide) (0.200 g, 0.195 mmol) in EtOAc (1.0 mL). The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield 2,5-dichloro-N-(2-([(1R)-3-methyl-1-(5-oxo-4,4-diphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl]amino)-2-oxoethyl)benzamide as a white solid (0.291 g, 95%). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+Na] calculated for C₂₈H₂₇BCl₂N₂NaO₅, 575.1; found, 575.2. MS (*m/z*) in CH₃CN: [M-H] calculated for C₂₈H₂₆BCl₂N₂O₅, 551.1; found, 551.1.

Example 15: Synthesis of 2,2'-{2-[(1R)-3-methyl-1-[(2S)-3-phenyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]propanoyl]amino]butyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid (I-15)

[0343] To a solution of citric acid (0.257 g, 1.34 mmol) in EtOAc (7.4 mL) with an internal temperature of about 74 °C was added N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.500 g, 0.455 mmol) as a solid. The resulting solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and was evaporated to yield 2,2'-{2-[(1R)-3-methyl-1-[(2S)-3-phenyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]propanoyl]amino]butyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid as a white solid (0.730 g, 99 %). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+ Et₃N+H] calcd for C₃₁H₄₅BN₅O₉, 642.3; found, 642.2. MS (*m/z*) in CH₃CN: [M-H] calcd for C₂₅H₂₈BN₄O₉, 539.2; found, 539.2.

Example 16: Synthesis of N-[(1S)-1-benzyl-2-[(1R)-3-methyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl]amino)-2-oxoethyl]pyrazine-2-carboxamide (I-16)

[0344] To a solution of (R)-mandelic acid (0.0738 g, 0.485 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.178 g, 0.162 mmol) as a solid. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the resulting precipitate was collected by filtration to yield N-[(1S)-1-benzyl-2-[(1R)-3-methyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl]amino)-2-oxoethyl]pyrazine-2-carboxamide as a white solid (0.195 g, 80%). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+Na] calculated for C₂₇H₂₉BN₄NaO₅, 523.2; found, 523.2. MS (*m/z*) in CH₃CN: [M-H] calculated for C₂₇H₂₈BN₄O₅, 499.2; found, 499.2.

Example 17: Synthesis of N-[(1S)-1-benzyl-2-[(1R)-3-methyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl]amino)-2-oxoethyl]pyrazine-2-carboxamide (I-17)

[0345] To a solution of (S)-3-hydroxybutyric acid (0.0509 g, 0.489 mmol) in EtOAc (2.0 mL) with an internal temperature of about 60 °C was added N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.179 g, 0.163 mmol) as a solid. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C and the solvent was removed by evaporation to yield N-[(1S)-1-benzyl-2-[(1R)-3-methyl-1-[(4S)-4-methyl-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-yl]butyl]amino)-2-oxoethyl]pyrazine-2-carboxamide as a white solid (0.213 g, 96%). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+Na] calculated for C₂₃H₂₉BN₄NaO₅, 475.2; found, 475.2. MS (*m/z*) in CH₃CN: [M-H] calculated for C₂₃H₂₈BN₄O₅, 451.2; found, 451.1.

Example 18: Preparation of formulations of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) for parenteral or oral administration

[0346] Formulation A: A vessel was charged with 90 mL water and citric acid monohydrate (0.08 g) and sodium citrate dihydrate (1.5 g) were added and stirred until dissolved. To this solution, 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2 (0.142 g) was added, and the mixture was stirred until a solution was obtained. To this solution, sodium chloride (0.45 g) was added, and the pH was adjusted to pH 5.45 using 2N HCl. The final volume of the resulting solution was adjusted to 100 mL with water and filtered through a 0.2 μ m PES membrane to yield Formulation A which was stored at -20 °C.

[0347] Formulation B was prepared as for Formulation A, except that the pH was adjusted to pH 6.2 using 2N NaOH.

[0348] Formulation C: A vessel was charged with 90 mL water and citric acid monohydrate (0.08 g), sodium citrate dihydrate (1.5 g), and propylene glycol (1.0 g) were added and stirred until dissolved. To this solution, 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2 (0.142 g) was added, and the mixture was stirred until a solution was obtained. The pH was adjusted to 6.2 using 2N NaOH, and the final volume of the resulting solution was adjusted to 100 mL with water and filtered through a 0.2 μ m PES membrane to yield Formulation C which was stored at -20 °C.

Example 19: In situ preparation of formulations of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) for parenteral or oral administration

[0349] Stock Formulation Vehicle: A vessel was charged with approximately 160 mL water and citric acid monohydrate (0.714 g) and sodium citrate dihydrate (2.24 g) were added and stirred until dissolved. To this solution, propylene glycol (2.0 g) was added, and the mixture was stirred until a homogeneous solution was obtained. The final pH was pH 5.14. The final weight of the resulting solution was adjusted to 200 g (assuming density of 1g/mL) with water and filtered through a 0.2 μ m PES membrane filter unit and stored at a temperature between about 2 °C and about 8 °C.

[0350] Formulation Stock (1 mg/mL): To a vessel, 0.105 grams (approximately 95.4 % purity) of N,N',N''-[boroxin-2,4,6-triyltris[[(1*R*)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino(2-oxoethane-2,1-diyl)]]tris(2,5-dichlorobenzamide) was added. To this was added approximately 90 g of the Stock Formulation Vehicle, and the resulting mixture was stirred for 48 hours protected from light. The final pH was pH 5.12. The final weight of the resulting solution was adjusted to 100 g (assuming density of 1g/mL) with Stock Formulation Vehicle and filtered through a 0.2 μ m PES membrane filter unit and stored protected from light at a temperature between about 2 °C and about 8 °C.

[0351] Formulation D: The Formulation Stock was diluted to concentrations of 0.05 mg/mL and 0.1 mg/mL with Stock Formulation Vehicle prior to use.

[0352] Formulation E: The Formulation Stock was diluted to concentrations of 0.05 mg/mL and 0.1 mg/mL with a 0.9% sodium chloride solution prior to use.

Example 20: 20S Proteasome Assay

[0353] To 1 μ L of test compound dissolved in DMSO in a 384-well black microtiter plate is added 25 μ L of assay buffer at 37 °C containing human PA28 activator (Boston Biochem, 12 nM final) with Ac-WLA-AMC (β 5 selective substrate) (15 μ M final), followed by 25 μ L of assay buffer at 37 °C containing human 20S proteasome (Boston Biochem, 0.25 nM final). Assay buffer is composed of 20 mM HEPES, 0.5 mM EDTA and 0.01% BSA, pH7.4. The reaction is followed on a BMG Galaxy plate reader (37 °C, excitation 380 nm, emission 460 nm, gain 20). Percent inhibition is calculated relative to 0% inhibition (DMSO) and 100% inhibition (10 μ M bortezomib) controls.

Example 21: Antiproliferation Assay

[0354] HCT-116 (1000) or other tumor cells in 100 μ L of appropriate cell culture medium (McCoy's 5A for HCT-116, Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum (Invitrogen) are seeded in wells of a 96-well cell culture plate and incubated overnight at 37 °C. Test compounds are added to the wells and the plates are incubated for 96 hours at 37 °C. MTT or WST reagent (10 μ L, Roche) are added to each well and incubated for 4 hours at 37 °C as described by the manufacturer. For MTT the metabolized dye is solubilized overnight according to manufacturer's instructions (Roche). The optical density for each well is read at 595 nm (primary) and 690 nm (reference) for the MTT and 450 nm for the WST using a spectrophotometer (Molecular Devices). For the MTT the reference optical density values are subtracted from the values of the primary wavelength. Percent inhibition is calculated using the values from a DMSO control set to 100%.

Example 22: In vivo Tumor Efficacy Model

[0355] Freshly dissociated HCT-116 (2.5×10^6) or other tumor cells in 100 μ L of RPMI-1640 media (Sigma-Aldrich) are aseptically injected into the subcutaneous space in the right dorsal flank of female CD-1 nude mice (age 5-8 weeks, Charles River) using a 1 mL 26 3/8-ga needle (Becton Dickinson Ref#309625). Alternatively, some xenograft models require the serial passaging of tumor fragments. In these cases, small fragments of tumor tissue (approximately 1 mm³) are implanted subcutaneously in the right dorsal flank of anesthetized (3-5% isoflourane/oxygen mixture) C.B-17/SCID mice (age 5-8 weeks, Charles River) via a 13-ga trocar (Popper & Sons 7927). Beginning at day 7 after inoculation tumors are measured twice weekly using a vernier caliper. Tumor volumes are calculated using standard procedures ($0.5 \times (\text{length} \times \text{width}^2)$). When the tumors reach a volume of

approximately 200 mm³ mice are randomized into treatment groups and begin receiving drug treatment. Dosing and schedules are determined for each experiment based on previous results obtained from pharmacokinetic/pharmacodynamic and maximum tolerated dose studies. The control group will receive vehicle without any drug. Typically, test compound (100-200 µL) is administered via intravenous (27-ga needle), oral (20-ga gavage needle) or subcutaneous (27-ga needle) routes at various doses and schedules. Tumor size and body weight are measured twice a week and the study is terminated when the control tumors reach approximately 2000 mm³.

Example 23: Synthesis of N-((S)-1-((R)-3-methyl-1-(4-oxo-4H-benzo[d][1,3,2]dioxaborinin-2-yl)butylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)pyrazine-2-carboxamide (I-19)

[0356] A mixture of N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.250 g, 0.228 mmol) and salicyclic acid (269.6 mg, 0.68 mmol) were mixed in EtOAc (10 mL). The mixture was heated to form a solution. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C. Heptane (16 mL) was added. White solid precipitated out and the resultant slurry was agitated at ambient temperature for 3 h. The slurry was filtered to collect solid N-((S)-1-((R)-3-methyl-1-(4-oxo-4H-benzo[d][1,3,2]dioxaborinin-2-yl)butylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)pyrazine-2-carboxamide (0.249 g, 75%). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+H] calculated for C₂₆H₂₈BN₄O₅, 487.2153; found, 487.3.

Example 24: Synthesis of 2-((S)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (I-20)

[0357] A mixture of N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.500 g, 0.455 mmol) and L-malic acid (213.6 mg, 0.55 mmol) were mixed in THF (5 mL). The mixture was heated to form a solution. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C. White solid precipitated out and the resultant slurry was agitated at ambient temperature for 1 h. The slurry was filtered to collect solid 2-((S)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (0.625 g, 95%). MS (*m/z*) in CH₃CN: [M+H] calculated for C₂₃H₂₈BN₄O₇, 483.2051; found, 483.2.

Example 25: Synthesis of 2-((R)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (I-21)

[0358] A mixture of N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.305 g, 0.278 mmol) and D-malic acid (130.3 mg, 0.33 mmol) were mixed in acetone (3 mL). The mixture was heated to form a solution. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C. White solid precipitated out and the resultant slurry was agitated at ambient temperature for 3 h. The slurry was filtered to collect solid 2-((R)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-

carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (0.410 g, 100%). [M+H] calculated for $C_{23}H_{28}BN_4O_7$, 483.2051; found, 483.2.

Example 26: Synthesis of (R)-2-hydroxy-2-((R)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (I-22)

[0359] A mixture of N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.270 g, 0.246 mmol) and L-tartaric acid (149.5 mg, 0.33 mmol) were mixed in acetone (3 mL). The mixture was heated to form a solution. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C. Heptane (2.5 mL) was added. White solid precipitated out and the resultant slurry was agitated at ambient temperature for 1.5 h. The slurry was filtered to collect solid (R)-2-hydroxy-2-((R)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (0.388 g) which also contained a dimeric species. MS (*m/z*) in CH_3CN : [M+H] calculated for $C_{23}H_{28}BN_4O_8$, 499.2000; found, 499.2.

Example 27: Synthesis of (S)-2-hydroxy-2-((S)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (I-23)

[0360] A mixture of N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-methylbutane-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropane-1,2-diyl]})tripyrazine-2-carboxamide (0.180 g, 0.164 mmol) and D-tartaric acid (147.5 mg, 0.33 mmol) were mixed in acetone (4 mL). The mixture was heated to form a solution. The solution was cooled uncontrolled until the internal temperature was about 25 °C. Heptane (8 mL) was added. The mixture was evaporated to yield (S)-2-hydroxy-2-((S)-2-((R)-3-methyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic acid (0.447 g) which also contained a dimeric species. MS (*m/z*) in CH_3CN : [M+H] calculated for $C_{23}H_{28}BN_4O_8$, 499.2000; found, 499.2.

Example 28: Pharmaceutical Composition 1

[0361] The composition of the capsule is shown in Table 7 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.29
Microcrystalline cellulose (low moisture)	Filler	89.71
Total capsule content weight, mg		90.00
Size 4 white opaque gelatin capsules		

Table 7: Capsule composition

Example 29: Pharmaceutical Composition 2

[0362] The composition of the capsule is shown in Table 8 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.29
Silicified microcrystalline cellulose	Filler	109.71
Total capsule content weight, mg		110.00
Size 4 white opaque gelatin capsules		

Table 8: Capsule composition

Example 30: Pharmaceutical Composition 3

[0363] The composition of the capsule is shown in Table 9 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.29
Microcrystalline cellulose (low moisture)	Filler	88.81
Magnesium stearate	Lubricant	0.90
Total capsule content weight, mg		90.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 9: Capsule composition

Example 31: Pharmaceutical Composition 4

[0364] The composition of the capsule is shown in Table 10 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.29
Microcrystalline cellulose	Filler	78.91
Magnesium stearate	Lubricant	0.80
Total capsule content weight, mg		80.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 10: Capsule composition

Example 32: Pharmaceutical Composition 5

[0365] The composition of the capsule is shown in Table 11 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.29
Microcrystalline cellulose (low moisture)	Filler	84.71
Total capsule contents weight, mg		85.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 11: Capsule composition

Example 33: Pharmaceutical Composition 6

[0366] The composition of the capsule is shown in Table 12 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.72
Microcrystalline cellulose (low moisture)	Filler	119.28
Total capsule content weight, mg		120.00
Size 3 dark green gelatin capsule		

Table 12: Capsule composition

Example 34: Pharmaceutical Composition 7

[0367] The composition of the capsule is shown in Table 13 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		2.89
Microcrystalline cellulose (low moisture)	Filler	147.11
Total capsule content weight, mg		150.00
Size 2 Swedish orange gelatin capsule		

Table 13: Capsule composition

Example 35: Pharmaceutical Composition 8

[0368] The composition is shown in Table 14 below.

Item Number	Component	g/Batch	mg/Capsule
1	Compound of formula (I-1) Form 2	7.06	0.30
2	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	100	4.25
3	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	192.9	8.20
4	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	300	12.75
5	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	500	21.25
6	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	900	38.25
	Total weight	2000.0	85.00
	Size 4 white opaque gelatin capsules		

Table 14: Batch composition

[0369] The batch was prepared according to the following process:

- 1) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #2) was screened through a 40 micron mesh screen.
- 2) The screened material from step 1) was added to the PK blender and was blended for 2 minutes.
- 3) Compound of formula (I-1) Form 2 that had been screened through a 60 micron mesh screen, was weighed out (Item #1).
- 4) The compound of formula (I-1) Form 2 from step 3), and the microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #3) were combined in a polyethylene bag, and the polyethylene bag was shaken; then the contents of the polyethylene bag were passed through the same 40 micron screen as was used in step 1).
- 5) The material from step 4) was added to the PK blender and blended for 15 minutes.
- 6) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #4) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to the same polyethylene bag used in step 4) and shaken in the polyethylene bag.
- 7) The material from step 6) was added to the PK blender, which still contained the material from step 5) and blended for 10 minutes.
- 8) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #5) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to the same polyethylene bag used in steps 4) and 6), and shaken in the polyethylene bag.
- 9) The material from step 8) was added to the PK blender, which still contained the material from steps 5) and 7), and blended for 10 minutes.
- 10) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #6) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to the same polyethylene bag used in steps 4), 6), and 8), and shaken in the polyethylene bag.
- 11) The material from step 10) was added to the PK blender, which still contained the material from steps 5), 7), and 9), and blended for 10 minutes.
- 12) The material from the blender was encapsulated in size 4 white opaque gelatin capsules using the In-Cap system.
- 13) The capsules were de-dusted, and weight-sorted.

Example 36: Pharmaceutical Composition 9

[0370] The composition of the capsules is shown in Table 15 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.3
Pregeletanized Starch (Starch 1500)	Filler	122.825
Talc	Flow-aid	1.25

Magnesium Stearate	Lubricant	0.625
Total capsule content weight, mg		125.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 15: Capsule composition

Example 37: Pharmaceutical Composition 10

[0371] The composition of the capsules is shown in Table 16 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.3
Pregeletanized Starch (Starch 1500)	Filler	124.7
Total capsule content weight, mg		125.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 16: Capsule composition

Example 38: Pharmaceutical Composition 11

[0372] The composition of the capsule is shown in Table 17 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.3
Microcrystalline cellulose (Emcocel® XLM90; low moisture)	Filler	124.7
Talc	Flow-aid	1.25
Total capsule content weight, mg		125.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 17: Capsule composition

Example 39: Pharmaceutical Composition 12

[0373] The composition of the capsule is shown in Table 18 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.3
Microcrystalline cellulose (Emcocel® XLM90; low moisture)	Filler	89.25
Magnesium Stearate	Lubricant	0.45
Total capsule content weight, mg		90.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 18: Capsule composition

Example 40: Pharmaceutical Composition 13

[0374] The composition of the capsule is shown in Table 19 below.

Component	Function	mg/Capsule
-----------	----------	------------

Compound of formula (I-1) Form 2		0.3
Microcrystalline cellulose (Emcocel® XLM90; low moisture)	Filler	88.35
Talc	Flow-aid	0.9
Magnesium Stearate	Lubricant	0.45
Total capsule content weight, mg		90.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 19: Capsule composition

Example 41: Pharmaceutical Composition 14

[0375] The composition of the capsule is shown in Table 20 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.3
Microcrystalline cellulose (Emcocel® XLM90; low moisture)	Filler	51.15
Talc	Flow-aid	0.98
Magnesium Stearate	Lubricant	0.49
Pregeletanized Starch (Starcap)		45.08
Total capsule content weight, mg		98.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 20: Capsule composition

Example 42: Pharmaceutical Composition 15

[0376] The composition of the capsule is shown in Table 21 below.

Component	Function	mg/Capsule
Compound of formula (I-1) Form 2		0.3
Microcrystalline cellulose (Emcocel® XLM90; low moisture)	Filler	61.65
Talc	Flow-aid	1.18
Magnesium Stearate	Lubricant	0.59
Sodium Starch Glycolate (Explotab)		54.28
Total capsule content weight, mg		118.00
Size 4 white opaque gelatin capsule		

Table 21: Capsule composition

Example 43: Pharmaceutical Composition 16

[0377] The composition of the batch is shown in Table 22 below.

Item Number	Component	g/Batch	mg/Capsule
-------------	-----------	---------	------------

1	Compound of formula (I-1) Form 2	0.33	0.30
2	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	5.00	4.50
3	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	8.17	7.35
4	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	14.00	12.60
5	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	25.00	22.50
6	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	44.00	39.60
7	Talc	1.00	0.90
8	Sodium Citrate	2.00	1.80
9	Magnesium Stearate	0.50	0.45
	Total weight	100.00	90.00
	Size 4 white opaque gelatin capsules		

Table 22: Batch composition

[0378] The batch was prepared according to the following process:

- 1) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #2) was screened through a 40 micron mesh screen.
- 2) The screened material from step 1) was added to the PK blender and was blended for 2 minutes.
- 3) Compound of formula (I-1) Form 2 that had been screened through a 60 micron mesh screen, was weighed out (Item #1).
- 4) The compound of formula (I-1) Form 2 from step 3), and the microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #3) were combined in a polyethylene bag, and the polyethylene bag was shaken; then the contents of the polyethylene bag were passed through the same 40 micron screen as was used in step 1).
- 5) The material from step 4) was added to the PK blender and blended for 15 minutes.
- 6) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #4) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to the same polyethylene bag used in step 4) and shaken in the polyethylene bag.
- 7) Talc (Item #7), and Sodium Citrate (Item #8) were screened through the same 40 micron mesh screen.

- 8) The materials from step 6) and 7) were added to the PK blender, which still contained the material from step 5) and blended for 10 minutes.
- 9) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #5) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to the same polyethylene bag used in steps 4) and 6), and shaken in the polyethylene bag.
- 10) The material from step 9) was added to the PK blender, which still contained the material from steps 5) and 8), and blended for 10 minutes.
- 11) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #6) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to the same polyethylene bag used in steps 4), 6), and 9), and shaken in the polyethylene bag.
- 12) The material from step 11) was added to the PK blender, which still contained the material from steps 5), 8), and 10), and blended for 10 minutes.
- 13) Magnesium Stearate (Item #9) was screened through the same 40 micron mesh screen.
- 14) The material from step 13) was added to the PK blender, which still contained the material from steps 5), 8), 10), and 12) and blended for 5 minutes.
- 15) The material from the blender was encapsulated in size 4 white opaque gelatin capsules using the Profill system.
- 16) The capsules were de-dusted, and weight-sorted.

Example 44: Pharmaceutical Composition 17

[0379] The composition of the batch is shown in Table 23 below.

Item Number	Component	g/Batch	mg/Capsule
1	Compound of formula (I-1) Form 2	7.06	0.30
2	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	4.94	0.21
3	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	25.00	1.06
4	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	53.00	2.25
5	Talc	10.00	0.43
6	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	90	3.83
7	Talc	30	1.28

8	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	170	7.23
9	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	300	12.75
10	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	500	21.25
11	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	800	34
12	Magnesium Stearate	10	0.43
	Total weight	2000	85
	Size 4 white opaque gelatin capsules		

Table 23: Batch composition

[0380] The batch was prepared according to the following process:

- 1) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #2) was screened through a 40 micron mesh screen.
- 2) The screened material from step 1) was added to the small PK blender and blended for 2 minutes.
- 3) Compound of formula (I-1) Form 2 that had been screened through a 60 micron mesh screen was weighed out (Item #1).
- 4) The compound of formula (I-1) Form 2 from step 3), and the microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #3) were combined, and then passed through the same 40 micron screen as was used in step 1).
- 5) The material from step 4) was added to the small PK blender and blended for 30 minutes.
- 6) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #4) and Talc (Item #5) were screened through the same 40 micron mesh screen.
- 7) The material from step 6) was added to the small PK blender, which still contained the material from step 5) and blended for 15 minutes.
- 8) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #6) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to a second larger PK blender, and blended for 2 minutes.
- 9) The contents of the small PK blender from steps 5) and 7) were emptied into a polyethylene bag, and then transferred to the larger PK blender from step 8).
- 10) Talc (Item #7) and Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #8) were screened through the same 40 micron mesh screen.

- 11) Half the material from step 10) was added to the small PK blender from steps 5) and 7), blended for 3 minutes, transferred to the same polyethylene bag used in step 9), and shaken in the polyethylene bag.
- 12) The material from step 11) was added to the larger PK blender, which still contained the material from steps 8) and 9).
- 13) The second half of material from step 10) was added to the small PK blender from steps 5) and 7), and 11), blended for 3 minutes, transferred to the same polyethylene bag used in steps 9) and 11), and shaken in the polyethylene bag.
- 14) The material from step 13) was added to the larger PK blender, which still contained the material from steps 8), 9), and 12), and blended for 10 minutes.
- 15) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #9) was screened through the same 40 micron mesh screen, transferred to the same polyethylene bag used in steps 9), 11), and 13), and shaken in the polyethylene bag.
- 16) The material from step 15) was added to the same larger PK blender, which still contained material from steps 8), 9), 12), and 14), and blended for 10 minutes.
- 17) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #10) was screened through the same 40 micron mesh screen.
- 18) The material from step 17) was added to the same larger PK blender, which still contained material from steps 8), 9), 12), 14), and 16), and blended for 10 minutes.
- 19) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #11) was screened through the same 40 micron mesh screen.
- 20) The material from step 19) was added to the same larger PK blender, which still contained material from steps 8), 9), 12), 14), 16), and 18), and blended for 10 minutes.
- 21) Magnesium Stearate (Item #12) was screened through the same 40 micron mesh screen.
- 22) The material from step 21) was added to the same larger PK blender, which still contained material from steps 8), 9), 12), 14), 16), 18), and 20), and blended for 5 minutes.
- 23) The material from the blender was encapsulated in size 4 white opaque gelatin capsules using the Incap system.
- 24) The capsules were de-dusted, and weight-sorted.

Example 45: Pharmaceutical Composition 18

[0381] The composition of the batch is shown in Table 24 below.

Item Number	Component	g/Batch	mg/Capsule

1	Compound of formula (I-1) Form 2	3.53	0.30
2	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	496.5	4.50
3	Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture)	500	7.35
	Total weight	1000	85
	Size 4 white opaque gelatin capsules		

Table 24: Batch composition

[0382] The batch is prepared according to the following process:

- 1) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #2) is screened through a 40 micron mesh screen and added to a high shear mixer.
- 2) Compound of formula (I-1) Form 2 is screened through a 60 micron mesh screen and weighed out (Item #1) and added to the same high shear mixer from step 1).
- 3) Microcrystalline cellulose, NF (Emcocel® XLM90; low moisture) (Item #3) is screened through the same 40 micron mesh screen, and added to the same high shear mixer from steps 1) and 2).
- 4) The high shear mixer from steps 1), 2), and 3) is run for 4 minutes.
- 5) The material from the high shear mixer is encapsulated in size 4 white opaque gelatin capsules using the Incap system.
- 6) The capsules are de-dusted, and weight-sorted.

Example 46: Lyophilized Powder 1

[0383] In a clean container, a solution of 40% tert-butyl alcohol/60% water for injection was prepared by warming the required amount of tert-butyl alcohol to 35 °C and adding water for injection. The solution was cooled to 15-30 °C. A portion of the required amount (60% of the total batch) of tert-butyl alcohol/water solution was added to a pre-compounding container. Approximately 40% of the solution was reserved for use in rinsing. Citric acid (30% of the batch amount) was added to the pre-compounding container with stirring. The container was rinsed with the reserved tert-butyl alcohol/water solution, and the rinses were added to the pre-compounding container. The mixture was stirred until the citric acid was completely dissolved. Sodium citrate (30% of the batch amount) was added to the pre-compounding container with stirring. The container was rinsed with the reserved tert-butyl alcohol/water solution, and the rinses were added to the pre-compounding container. The mixture was stirred until the sodium citrate was completely dissolved. N-(2-pyrazine)carbonyl-L-phenyl-L-leucine boronic acid (VIII-15) was added to the pre-compounding container with stirring. The container was rinsed with the reserved tert-butyl alcohol/water solution, and the rinses were added to the pre-compounding container. The mixture was stirred until the

boronic acid was completely dissolved. The citric acid, sodium citrate, and boronic acid mixture from the pre-compounding container was transferred to the main compounding vessel. The pre-compounding container was rinsed with water for injection and the rinses were added to the main compounding vessel. Citric acid (70% of the batch amount) was added to the main vessel with stirring. The container was rinsed with the water, and the rinses were added to the main vessel. The mixture was stirred until the citric acid was completely dissolved. Sodium citrate (70% of the batch amount) was added to the main vessel with stirring. The container was rinsed with water, and the rinses were added to the pre-compounding container. The mixture was stirred until the sodium citrate was completely dissolved. Glycine was added to the main vessel and the residual glycine was rinsed with water, and the rinses were added to the main vessel. The mixture was stirred until the glycine was completely dissolved. Sufficient water was added to reduce the total alcohol content to 4.7% v/v. The mixture was filtered through a 0.22 μ m filter. Aliquots of the filtered solution were placed into vials. The vials were sealed with lyophilization stoppers and were placed on lyophilizer chamber shelves maintained at 20 °C. The lyophilization chamber shelves were cooled to -45 °C using the appropriate ramp rate and held at that temperature for 200 minutes. The shelf was warmed to -20 °C using an appropriate ramp rate and maintained at that temperature for 480 minutes. The shelf was re-cooled to -45 °C using an appropriate ramp rate and maintained at that temperature. After 200 minutes, the lyophilization chamber was evacuated, and the chamber pressure was adjusted to 150 microns with nitrogen. The chamber shelves were warmed up to -25 °C using an appropriate ramp rate, and held at that temperature for 3000 minutes. After each of the product thermocouples read -25 °C or warmer, the shelf was warmed to 27 °C and maintained at that temperature for 600 minutes. At the end of the terminal drying phase, the chamber pressure was restored using nitrogen, and vials were sealed and removed. Pre lyophilized solution contained: 52 mM citrate, 3% glycine, 4.7% tert-butyl alcohol (as shown in Table 25 below).

No.	Component	Amount/mL	mM	Batch	Amount per vial
1.	Compound (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.300 g	3.5 mg
2.	Citric Acid Monohydrate, USP/EP	0.00382 g	18.2	1.147 g	13.37 mg
3.	Sodium Citrate Dihydrate, USP/EP	0.00994 g	33.8	2.982 g	34.79 mg
4.	Glycine, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	Tert-butyl alcohol, ACS grade	n/a	n/a	14.1 mL	0.1645 mL
6.	Water for Injection, USP/EP	n/a	n/a	Fill to batch volume	n/a
7.	Total volume	n/a	n/a	300 mL	3.5 mL
8.	Final measured pH	n/a	n/a	5.08	n/a

Table 25: Batch composition**Example 47: Lyophilized Powder 2**

[0384] Prepared as described in Example 46. Pre-lyophilized solution contained: 52 mM citrate; 3% glycine; and 4.7% tert-butyl alcohol (as shown in Table 26 below).

No.	Component	Amount/mL	mM	Batch	Amount per vial
1.	Compound (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.300 g	3.5 mg
2.	Citric Acid Monohydrate, USP/EP	0.00168 g	8.0	0.504 g	5.88 mg
3.	Sodium Citrate Dihydrate, USP/EP	0.0129 g	44.0	3.882 g	45.15 mg
4.	Glycine, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	Tert-butyl alcohol, ACS grade	n/a	n/a	14.1 mL	0.1645 mL
6.	Water for Injection, USP/EP	n/a	n/a	Fill to batch volume	n/a
7.	Total volume	n/a	n/a	300 mL	3.5 mL
8.	Final measured pH	n/a	n/a	5.84	n/a

Table 26: Batch composition**Example 48: Lyophilized Powder 3**

[0385] The formulation was prepared as described in Example 46, except that the lyophilization cycle was modified. The vials were sealed with lyophilization stoppers and placed on lyophilizer chamber shelves maintained at 20 °C. The lyophilization chamber shelves were cooled to -45 °C using the appropriate ramp rate and held at that temperature for 200 minutes. The shelf was warmed to -20 °C using an appropriate ramp rate and maintained at that temperature for 480 minutes. The shelf was re-cooled to -45 °C using an appropriate ramp rate and maintained at that temperature. After 200 minutes, the lyophilization chamber was evacuated, and the chamber pressure was adjusted to 150 microns with nitrogen. The chamber shelves was warmed up to -15 °C using an appropriate ramp rate, and held at that temperature for 2700 minutes. After each of the product thermocouples read -15 °C or warmer, the shelf was warmed to 37 °C and maintained at that temperature for 300 minutes. At the end of the terminal drying phase, the chamber pressure was restored using nitrogen, and the vials were sealed and removed. Pre-lyophilized solution contained: 52 mM citrate; 3% glycine; and 4.7% tert-butyl alcohol (as shown in Table 27 below).

No.	Component	Amount/mL	mM	Batch	Amount per vial
1.	Compound (VIII-15)	0.001 g	2.6	1.0 g	3.5 mg
2.	Citric Acid Monohydrate, USP/EP	0.00382 g	18.2	3.82 g	13.37 mg

3.	Sodium Citrate Dihydrate, USP/EP	0.00994 g	33.8	9.94 g	34.79 mg
4.	Glycine, USP/EP	0.03 g	399.6	30.0 g	105 mg
5.	Tert-butyl alcohol, ACS grade	n/a	n/a	47.0 mL	0.1645 mL
6.	Water for Injection, USP/EP	n/a	n/a	Fill to batch volume	n/a
7.	Total volume	n/a	n/a	1000 mL	3.5 mL
8.	Final measured pH	n/a	n/a	5.05	n/a

Table 27: Batch composition

Example 49: Lyophilized Powder 4

[0386] A clean vessel was charged with water for injection. Citric acid and sodium citrate were added and stirred until dissolved. To this solution, N-(2-pyrazine)carbonyl-L-phenyl-L-leucine boronic acid (VIII-15) was added and stirred until dissolved. Glycine was added to the vessel and the residual glycine was rinsed with water, and the rinses were added to the main vessel. The mixture was stirred until the glycine was completely dissolved. Sufficient water was added to batch volume. The mixture was filtered through a 0.22 µm filter. Aliquots of the filtered solution were placed into vials. The vials were sealed with lyophilization stoppers and were placed on lyophilizer chamber shelves maintained at 20 °C. The lyophilization chamber shelves were cooled to -45 °C using the appropriate ramp rate and held at that temperature for 200 minutes. The shelf was warmed to -20 °C using an appropriate ramp rate and maintained at that temperature for 480 minutes. The shelf was re-cooled to -45 °C using an appropriate ramp rate and maintained at that temperature. After 200 minutes, the lyophilization chamber was evacuated with and the chamber pressure was adjusted to 150 microns with nitrogen. The chamber shelves were warmed up to -25 °C using an appropriate ramp rate, and held at that temperature for 3000 minutes. After each of the product thermocouples read -25 °C or warmer, the shelf was warmed to 27 °C and maintained at that temperature for 600 minutes. At the end of the terminal drying phase, the chamber pressure was restored using nitrogen, and vials were sealed and removed. Pre-lyophilized solution contained: 52 mM citrate; and 3% glycine (as shown in Table 28 below).

	Component	Amount/mL	mM	Batch	Amount per vial
1.	Compound (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.30 g	3.5 mg
2.	Citric Acid Monohydrate, USP/EP	0.004097 g	19.5	1.229 g	14.34 mg
3.	Sodium Citrate Dihydrate, USP/EP	0.009557 g	32.5	2.867 g	33.45 mg
4.	Glycine, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	Water for Injection, USP/EP	n/a	n/a	Fill to batch volume	n/a

6.	Total volume	n/a	n/a	300 mL	3.5 mL
7.	Final measured pH	n/a	n/a	4.90	n/a

Table 28: Batch composition**Example 50: Lyophilized Powder 5**

[0387] Prepared as described in Example 49. Pre-lyophilized solution contained: 52 mM citrate; and 3% glycine (as shown in Table 29 below). In this example, the pH of the pre-lyophilized solution was adjusted to the final measured pH by the addition of 2N HCl.

No.	Component	Amount/mL	mM	Batch	Amount per vial
1.	Compound (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.30 g	3.5 mg
2.	Citric Acid Monohydrate, USP/EP	0.00168 g	8.0	0.504 g	5.88 mg
3.	Sodium Citrate Dihydrate, USP/EP	0.01294 g	44.0	3.882 g	45.29 mg
4.	Glycine, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	Water for Injection, USP/EP	n/a	n/a	Fill to batch volume	n/a
6.	Total batch volume	n/a	n/a	300 mL	3.5 mL
7.	Final measured pH	n/a	n/a	5.84	n/a

Table 29: Batch composition**Example 50: Lyophilized Powder 6**

[0388] A clean vessel is charged with water for injection. Citric acid and sodium citrate are added and stirred until dissolved. To this solution, 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) is added and stirred until dissolved. Glycine is added to the vessel and the residual glycine is rinsed with water, and the rinses are added to the main vessel. The mixture is stirred until the glycine is completely dissolved. Sufficient water is added to batch volume. The mixture is filtered through a 0.22 μ m filter. Aliquots of the filtered solution are placed into sterilized vials. The vials are sealed with lyophilization stoppers and are placed on lyophilizer chamber shelves maintained at 20°C. The lyophilization chamber shelves are cooled to -45 °C using an appropriate ramp rate, and then are held at that temperature for 200 minutes. The shelf is warmed to -20 °C using an appropriate ramp rate and then is maintained at that temperature for 480 minutes. The shelf is re-cooled to -45 °C using an appropriate ramp rate and is maintained at that temperature. After 200 minutes, the lyophilization chamber is evacuated, and the chamber pressure is adjusted to 150 microns with nitrogen. The chamber shelves are warmed up to -25 °C using an appropriate ramp rate, and held at that temperature for 3000 minutes. After each of the product thermocouples reads -25 °C or warmer, the shelf is warmed to 27 °C and is maintained at that temperature for 600 minutes. At the end of the terminal

drying phase, the chamber pressure is restored using nitrogen, and vials are sealed and removed. The composition of the pre-lyophilized solution is 55 mM citrate; and 3% glycine (as shown in Table 30 below).

No.	Component	Amount/mL	mM	Batch	Amount per vial
1.	Compound (I-1) [expressed as amount of compound (VIII-1)]	0.001 g	2.75	0.50 g	3.5 mg
2.	Citric Acid Monohydrate, USP/EP	0.0012 g	5.5	0.578 g	4.2 mg
3.	Sodium Citrate Dihydrate, USP/EP	0.0147 g	49.5	7.279 g	51.45 mg
4.	Glycine, USP/EP	0.03 g	399.6	15.0 g	105 mg
5.	Water for Injection, USP/EP	n/a	n/a	Fill to batch volume	n/a
6.	Total volume	n/a	n/a	500 mL	3.5 mL

Table 30: Batch composition

Example 51: Reconstitution of Lyophilized Powders

[0389] The lyophilized powders (e.g. as prepared in Examples 46-50) are analyzed using XRPD, DSC, gas chromatography, and Karl Fisher for cake structure, cake stability, residual solvent, and residual moisture, respectively. The lyophilized powders are reconstituted with the appropriate amount of sterile water for injection or with sterile 0.9% sodium chloride solution for injection. The reconstituted solutions are analyzed using HPLC, and NMR, for purity, and percentage ester.

Example 52: Preparation of formulation of 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2 for parenteral or oral administration

[0390] A vessel was charged with water and citric acid monohydrate and sodium citrate dihydrate were added and stirred until dissolved. To this solution, 4-(*R,S*)-(carboxymethyl)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1) Form 2 was added, and the mixture was stirred until a solution was obtained. To this solution, sodium chloride was added and stirred until dissolved. Sufficient water was added to batch volume and the solution was filtered through a 0.2 μ m PES membrane. Aliquots of the filtered solution were placed into vials. The vials were sealed with stoppers and stored at -20 °C. The batch and vial composition is as described below in Table 31.

No.	Component	Amount/mL	mM	Batch	Amount per vial
1.	Compound (I-1) [expressed as amount of compound (VIII-1)]	0.001 g	2.75	20 g	3.3 mg

2.	Citric Acid Monohydrate, USP/EP	0.0012 g	5.5	23.198 g	3.282 mg
3.	Sodium Citrate Dihydrate, USP/EP	0.0147 g	49.5	291.183 g	48.05 mg
4.	Sodium Chloride, USP/EP	0.0045 g	77	89.991 g	14.85 mg
5.	Water for Injection, USP/EP	n/a	n/a	Fill to batch volume	n/a
6.	Total volume	n/a	n/a	20 L	3.3 mL
7.	Final measured pH	n/a	n/a	5.72	n/a

Table 31: Batch composition

Example 53: Analytical Test Method 1

[0391] Reversed-phase HPLC using a C8 column at 25 °C with ultraviolet (UV) detection at 225 nm.

[0392] Mobile phase: The gradient system starts at 85% mobile phase A (0.01% trifluoroacetic acid in water) and 15% mobile phase B (0.01% trifluoroacetic acid in acetonitrile) and ends at 75% mobile phase B after 40 minutes.

[0393] The test sample is prepared by dissolving the content of the capsules in diluent which is 15:85 (v/v) acetonitrile:20mM citrate buffer. Under these aqueous conditions, the compound of formula (I-1) completely hydrolyzes the citrate ester portion of the molecule to give the compound of formula (VIII-1) in a 1:1 molecular ratio. The presence of the compound of formula (VIII-I) in the test sample is confirmed by comparison of the sample retention time to that of the reference standard. The amount of the compound of formula (VIII-1) present in a sample is calculated from the area under the peak, on a weight-to-weight comparison including molecular weight conversion, with the area under the peak of the reference standard. The reference standard employed is a known amount of the compound of formula (I-1), of known purity, which is prepared under the same hydrolyzing conditions as the test sample. The limit of quantitation for the method is 0.05% and the calculated limit of detection is 0.02%.

Example 54: Analytical Test Method 2

[0394] Normal-phase HPLC using isocratic elution with a mobile phase of 40/60/0.1 (v/v/v) THF/n-Hexane/TFA on a cyano HPLC column at 25°C for 8 minutes, with UV detection at 230 nm.

[0395] The test sample is prepared by dissolving the content of the capsules in 40/60 (v/v) THF/n-Hexane. Under these conditions, the compound of formula (I-1) is not hydrolyzed to the compound of formula (VIII-1). The amount of the compound of formula (VIII-1) present in the test sample is calculated from the area under the peak, on a weight to weight comparison, with the area under the peak of the reference standard. The reference standard employed is a known amount of the compound of formula (VIII-1), of known purity, which is prepared under the same conditions as the test sample. The limit of quantitation for detection of the compound of formula (I-1) is 0.2%.

[0396] To calculate the amount of compound of formula (I-1) present in a test sample, both Analytical Test Method 1 and Analytical Test Method 2 are used. Analytical Test Method 1 is used to calculate the amount on a weight basis of the compound of formula (VIII-1) that is present in a test sample, containing the compound of formula (I-1). Analytical Test Method 2 is also used to calculate the amount of the compound of formula (VIII-1) present in the sample of the compound of formula (I-1) obtained without induced hydrolysis.

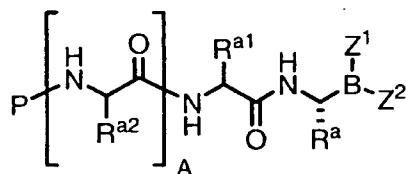
[0397] The amount of the compound of formula (VIII-1) obtained from Analytical Test Method 1 minus the amount of the compound of formula (VIII-1) obtained from Analytical Test Method 2 gives the measured amount of the compound of formula (VIII-1) that is produced by the induced hydrolysis of the compound of formula (I-1) present in the test sample. Based on a 1:1 molecular ratio, a molecular weight calculation gives the amount of the compound of formula (I-1) present in the test sample.

[0398] While the foregoing invention has been described in some detail for purposes of clarity and understanding, these particular embodiments are to be considered as illustrative and not restrictive. It will be appreciated by one skilled in the art from a reading of this disclosure that various changes in form and detail can be made without departing from the true scope of the invention, which is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments.

[0399] The patent and scientific literature referred to herein establishes knowledge that is available to those with skill in the art. Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. The issued patents, applications, and references that are cited herein are hereby incorporated by reference to the same extent as if each was specifically and individually indicated to be incorporated by reference. In the case of inconsistencies, the present disclosure, including definitions, will control.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

R^{a} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

$\text{R}^{\text{a}1}$ is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

each $\text{R}^{\text{a}2}$ independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

each R^{B} independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5a} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5b} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

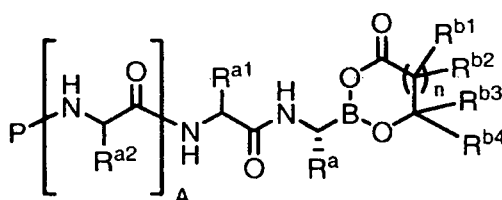
each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

Y is hydrogen, -CN, or -NO₂;

m is 0, 1, or 2; and

Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from an alpha-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a beta-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

2. The compound of claim 1, characterized by formula (II):



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each of R^{b1} and R^{b2} independently is hydrogen, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$ or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group;

each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen, $-\text{CO}_2\text{H}$, or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group;

or R^{b2} and R^{b4} are each independently hydrogen, and R^{b1} and R^{b3} , taken together with the carbon atoms to which they are attached, form an unsubstituted or substituted fused 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S, wherein said ring may be optionally fused to an unsubstituted or substituted 4- to 8-membered non-aromatic ring, or 5- to 6-membered aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S;

or R^{b2} and R^{b4} are absent, and R^{b1} and R^{b3} , taken together with the carbon atoms to which they are attached, form an unsubstituted or substituted fused 5- to 6-membered aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S, wherein said ring may be optionally fused to an unsubstituted or substituted 4- to 8-membered non-aromatic ring, or 5- to 6-membered aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S; and

n is 0 or 1.

3. The compound of claim 2, wherein each of R^{b3} and R^{b4} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$;

and p is 0, 1, or 2.

4. The compound of claim 3 wherein P is $R^c-C(O)-$, $R^c-O-C(O)-$, $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$, $R^c-S(O)_2-$, or $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$;

R^c is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-R^D$, $-T^1-R^D$, and $-T^1-R^{2c}$;

T^1 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} , wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, or $-O-$;

R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

R^{2c} is halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)-R^5$, $-CO_2R^5$, or $-C(O)N(R^4)_2$;

each R^{3a} independently is selected from the group consisting of $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, and $-C(O)-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic substituted or unsubstituted with R^{3a} or R^7 ; or two substituents R^{3b} on the same carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered cycloaliphatic ring;

each R^7 is a substituted or unsubstituted aromatic group; and

R^{4c} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted.

5. The compound of claim 3, wherein A is 0;

R^{a1} is hydrogen, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; and

m is 0.

6. The compound of claim 3, wherein P is $R^c-C(O)-$ or $R^c-S(O)_2-$ and R^c is $-R^D$.

7. The compound of claim 6, wherein R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, and dihydrodrobenzoxazinyl.

8. The compound of claim 7, wherein R^D is substituted on substitutable carbon atoms with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} ;

each R^d independently is C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic or halo; and

each R^{8d} independently is C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic or halo.

9. The compound of claim 4, wherein A is 0;

R^a is C_{1-6} aliphatic, or $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$;

R^{a1} is hydrogen, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P is $R^c-C(O)-$ or $R^c-S(O)_2-$;

R^c is $-R^D$; and

m is 0 or 1.

10. The compound of claim 9, wherein R^a is C_{1-6} aliphatic.

11. The compound of claim 10, wherein R^{a1} is $-CH_2-R^B$;

R^B is phenyl; and

R^D is 2-pyrazinyl.

12. The compound of claim 10, wherein R^{a1} is $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

R^{5a} is C_{1-6} aliphatic;

R^{5b} is hydrogen; and

R^D is 6-phenyl-2-pyridinyl-.

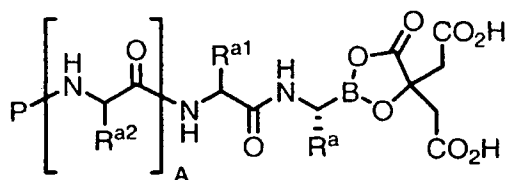
13. The compound of claim 10, wherein R^{a1} is hydrogen, and

R^D is 2,5-dichlorophenyl.

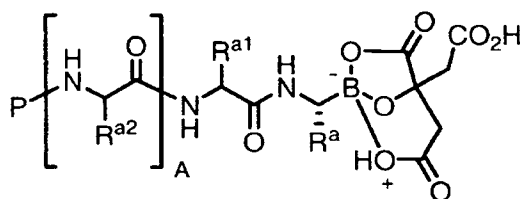
14. The compound of claim 3, wherein Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from citric acid.

15. The compound of claim 14, in a substantially crystalline form.

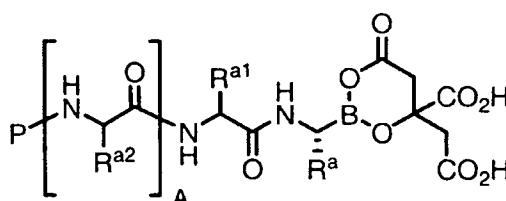
16. The compound of claim 14, characterized by formula (III), (IIIa), (IV), (IVa):



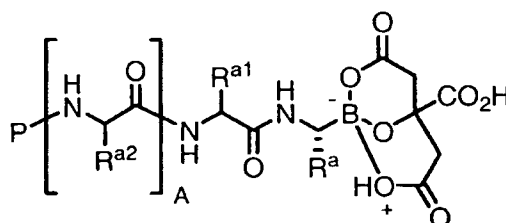
(III);



(IIIa);



(IV);



(IVa);

or a mixture thereof.

17. The compound of claim 16, wherein R^a is C_{1-6} aliphatic.
18. The compound of claim 16, wherein A is 0; R^{a1} is hydrogen, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^{5b}$; P is $R^c-C(O)-$; and R^c is $-R^D$.
19. The compound of claim 18, wherein R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, and dihydrobenzoxazinyl.
20. The compound of claim 18, wherein R^a is isobutyl.
21. The compound of claim 20, wherein R^{a1} is $-CH_2-R^B$;

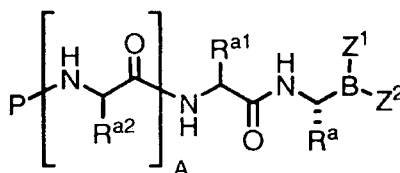
R^B is phenyl; and

R^D is 2-pyrazinyl.

22. The compound of claim 20, wherein R^{a1} is hydrogen, and R^D is 2,5-dichlorophenyl.

23. The compound of claim 20, wherein R^{a1} is $-\text{CH}(R^{5a})-\text{OR}^{5b}$;
 R^{5a} is C_{1-6} aliphatic;
 R^{5b} is hydrogen; and
 R^D is 6-phenyl-2-pyridinyl-.

24. A pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I):



(I)

or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant;

wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

R^a is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^B$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^B$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

each R^{a2} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^B$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

each R^B independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5a} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5b} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

Y is hydrogen, -CN, or -NO₂;

m is 0, 1, or 2; and

Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from an alpha-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a beta-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

25. The pharmaceutical composition of claim 24, wherein the pharmaceutical composition optionally further comprises a flow-aid, and optionally further comprises a buffer.

26. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the pharmaceutical composition comprises about 0.2% to about 3% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, about 86.5% to about 99.8% of a filler, optionally up to about 1.5% of a lubricant, optionally up to about 5% of a flow-aid, and optionally up to about 5% of a buffer, by weight as a percentage of total weight.

27. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the pharmaceutical composition comprises about 0.2% to about 3% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof; about 97% to about 99.8% of a filler; and optionally up to about 1.5% of a lubricant, by weight as a percentage of total weight.

28. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the pharmaceutical composition comprises about 0.25% to about 2% of the compound of formula (I), or a crystalline form thereof; and about 98% to about 99.75% of a filler, by weight as a percentage of total weight.

29. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the pharmaceutical composition is an oral pharmaceutical dosage form.

30. The pharmaceutical composition of claim 29, wherein the oral pharmaceutical dosage form is a capsule.

31. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, is present in an amount of about 0.2% to about 3%, by weight as a percentage of total weight.

32. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the compound of formula (I), or a crystalline form thereof, is present in an amount of about 0.25% to about 2%, by weight as a percentage of total weight.

33. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the filler is present in an amount of about 97% to about 99.8%, by weight as a percentage of total weight.

34. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the filler is present in an amount of about 98% to about 99.75%, by weight as a percentage of total weight.

35. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the filler is present in an amount of about 86.5% to about 99.8%, by weight as a percentage of total weight.

36. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the filler is selected from the group consisting of powdered cellulose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregelatinized starch, and mixtures thereof.

37. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregelatinized starch, and mixtures thereof.

38. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the lubricant, when present, is present in an amount of up to about 1.5%, by weight as a percentage of total weight.

39. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the lubricant, when present, is present in an amount of about 1%, by weight as a percentage of total weight.

40. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the lubricant, when present, is selected from the group consisting of magnesium stearate, glyceryl behenate, hydrogenated vegetable oil, talc, zinc stearate, calcium stearate, sucrose stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures thereof.

41. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the lubricant is magnesium stearate.

42. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the flow-aid, when present, is present in an amount of up to about 5%, by weight as a percentage of total weight.

43. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the flow-aid, when present is present in an amount of about 1%, by weight as a percentage of total weight.

44. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the flow-aid, when present, is talc.

45. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the buffer, when present, is present in an amount of up to about 5%, by weight as a percentage of total weight.

46. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the buffer, when present, is present in an amount of about 2%, by weight as a percentage of total weight.

47. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the buffer, when present, is sodium citrate.

48. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein:
the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

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

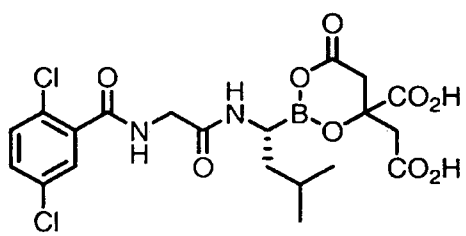
R^c is -R^D;

m is 0 or 1;

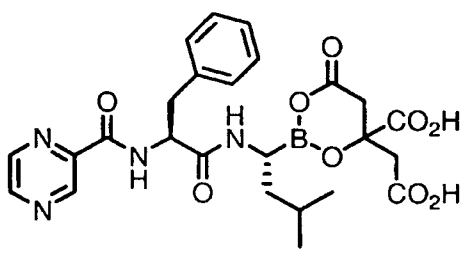
the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof; and

the lubricant, when present, is magnesium stearate.

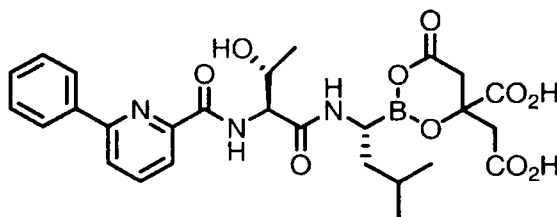
49. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the compound of formula (I) is represented by compounds (I-1), (I-15), or (I-18):



(I-1)



(I-15)



(I-18);

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof; and

the lubricant, when present, is magnesium stearate.

50. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein:
the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;
A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

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

R^c is $-R^D$;

m is 0 or 1;

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof;

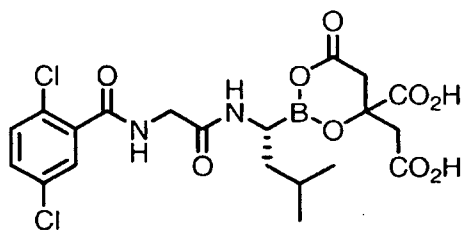
the lubricant, when present, is magnesium stearate;

the flow-aid, when present, is talc; and

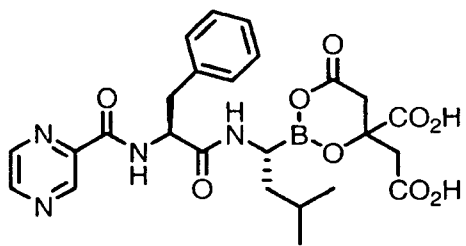
the buffer, when present, is sodium citrate.

51. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein

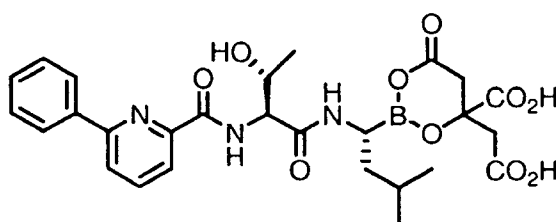
the compound of formula (I) is represented by compounds (I-1), (I-15) or (I-18):



(I-1)



(I-15)



(I-18);

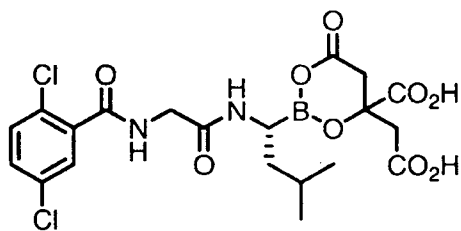
the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof;

the lubricant, when present, is magnesium stearate;

the flow-aid, when present, is talc; and

the buffer, when present, is sodium citrate.

52. A pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-1):



(I-1)

or a crystalline form thereof, a filler, and optionally a lubricant.

53. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein:

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof; and

the lubricant, when present, is magnesium stearate.

54. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the crystalline form is Form 2.

55. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the pharmaceutical composition optionally further comprises a flow-aid, and optionally further comprises a buffer.

56. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein:

the filler is selected from the group consisting of low-moisture microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, pregeletanized starch, and mixtures thereof;

the lubricant, when present, is magnesium stearate;

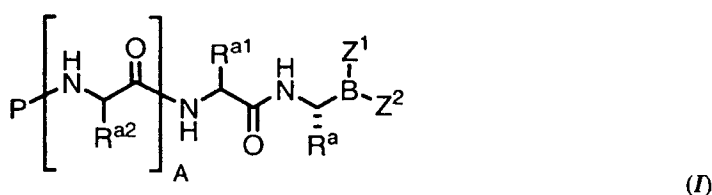
the flow-aid, when present, is talc; and

the buffer, when present, is sodium citrate.

57. A unit dose pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, wherein the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent on a molar weight basis of about 0.1 mg to about 3.0 mg of the compound of formula (VIII-1).

58. A unit dose pharmaceutical composition comprising about 0.143 mg to about 4.3 mg of the compound of formula (I-1), or a crystalline form thereof, measured as about 0.1 mg to about 3.0 mg of the compound of formula (VIII-1), on a weight for weight basis.

59. A pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I):



or a crystalline form thereof, a bulking agent; and a buffer;

wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

R^{a} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

$\text{R}^{\text{a}1}$ is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

each $\text{R}^{\text{a}2}$ independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

each R^{B} independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5a} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5b} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

Y is hydrogen, -CN, or -NO₂;

m is 0, 1, or 2; and

Z¹ and Z² together form a moiety derived from an alpha-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom; or Z¹ and Z² together form a moiety derived from a beta-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

60. The pharmaceutical composition of claim 59, wherein the bulking agent is present in an amount of about 1% w/v to about 5% w/v.

61. The pharmaceutical composition of claim 59, wherein the bulking agent is present in an amount of about 3% w/v.

62. The pharmaceutical composition of claim 59, wherein the bulking agent is glycine.

63. The pharmaceutical composition of claim 59, wherein the buffer is sodium citrate, and citric acid.

64. The pharmaceutical composition of claim 59, wherein the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, -(CH₂)_m-CH₂-R^b, or -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

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

R^c is -R^d;

m is 0 or 1;

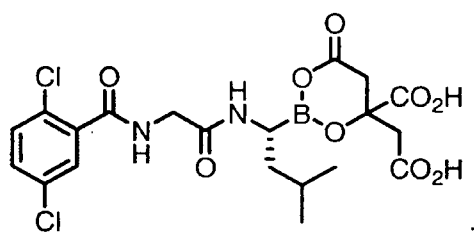
WO 2009/154737

PCT/US2009/003602

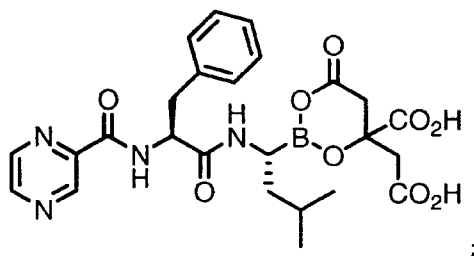
the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate, and citric acid.

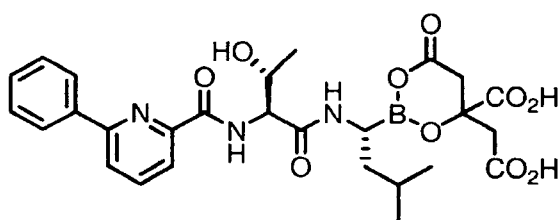
65. The pharmaceutical composition of claim 59 wherein the compound of formula (I) is represented by compounds (I-1), (I-15) or (I-18):



(I-1)



(I-15)

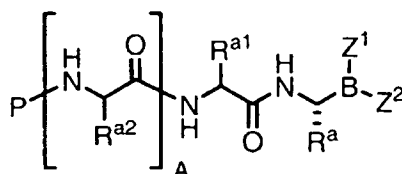


(I-18);

the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate, and citric acid.

66. A pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I) in a lyophilized powder:



(I)

wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

R^{a} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

$\text{R}^{\text{a}1}$ is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

each $\text{R}^{\text{a}2}$ independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, or $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

each R^{B} independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5a} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5b} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

Y is hydrogen, -CN, or -NO₂;

m is 0, 1, or 2; and

Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from an alpha-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a beta-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

67. The pharmaceutical composition of claim 66, further comprising a bulking agent, and a buffer.

68. The pharmaceutical composition of claim 67, wherein the bulking agent is glycine.

69. The pharmaceutical composition of claim 67, wherein the buffer is sodium citrate and citric acid.

70. The pharmaceutical composition of claim 67, wherein
the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;

A is 0;

R^a is isobutyl;

R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

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

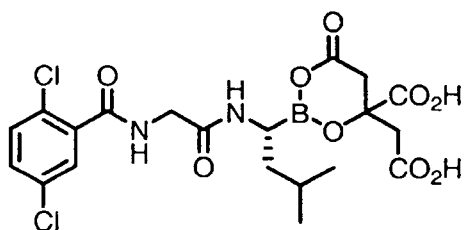
R^c is $-R^D$;

m is 0 or 1;

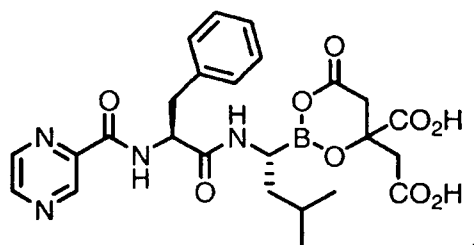
the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate, and citric acid.

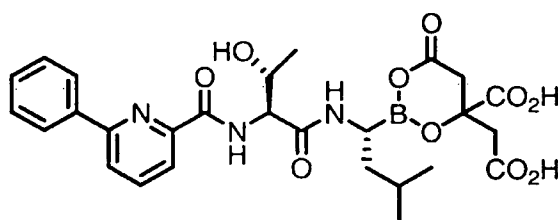
71. The pharmaceutical composition of claim 67, wherein
the compound of formula (I) is represented by compounds (I-1), (I-15) or (I-18):



(I-1)



(I-15)

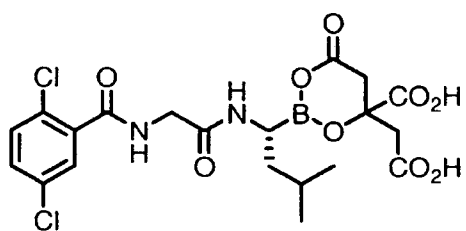


(I-18);

the bulking agent is glycine; and

the buffer is sodium citrate, and citric acid.

72. A unit dose pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-1), in a lyophilized powder:



(I-1)

wherein:

the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1 mg to about 5 mg of the compound of formula (VIII-1).

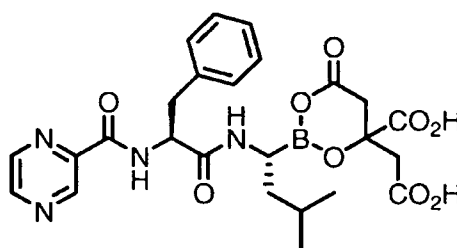
73. The unit dose pharmaceutical composition of claim 72, wherein the compound of formula (I-1) is present in an amount equivalent on a molar weight basis of about 3.5 mg of the compound of formula (VIII-1).

74. The unit dose pharmaceutical composition of claim 72, wherein the pharmaceutical composition further comprises glycine, sodium citrate and citric acid.

75. The unit dose pharmaceutical composition of claim 74, wherein the amount of glycine present is about 0.01g to about 0.50 g.

76. The unit dose pharmaceutical composition of claim 74, wherein the sodium citrate and citric acid is present in an amount equivalent to about 0.005 g to about 0.250 g of citrate ion.

77. A unit dose pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-15), in a lyophilized powder:



(I-15);

wherein:

the compound of formula (I-15) is present in an amount equivalent on a molar weight basis of about 1 mg to about 5 mg of the compound of formula (VIII-15).

78. The unit dose pharmaceutical composition of claim 77, wherein the compound of formula (I-15) is present in an amount equivalent on a molar weight basis of about 3.5 mg of the compound of formula (VIII-15).

79. The unit dose pharmaceutical composition of claim 78, wherein the pharmaceutical composition further comprises glycine, sodium citrate and citric acid.

80. The unit dose pharmaceutical composition of claim 78, wherein the amount of glycine present is about 0.01g to about 0.50 g.

81. The unit dose pharmaceutical composition of claim 78, wherein the sodium citrate and citric acid is present in an amount equivalent to about 0.005 g to about 0.250 g of citrate ion.

82. A method for preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-1) as a lyophilized powder, the method comprising the steps:

- (f-1) combining:
 - i. water;
 - ii. the compound (I-1);
 - iii. glycine;
 - iv. sodium citrate; and
 - v. citric acid; to form a mixture; and
- (f-2) lyophilizing the mixture.

83. A method for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-15) as a lyophilized powder, the method comprising the steps

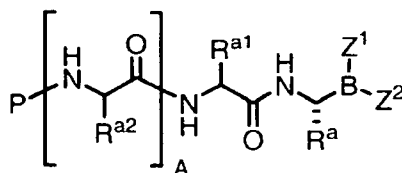
- (g-1) combining:
 - i. an aqueous solvent mixture comprising water and tert-butyl alcohol;
 - ii. the compound (VIII-15);
 - iii. glycine;
 - iv. sodium citrate; and
 - v. citric acid; to form a mixture; and
- (g-2) lyophilizing the mixture.

84. The method of claim 83, wherein the tert-butyl alcohol in the aqueous solvent mixture is present in an amount of about 3% v/v to about 6% v/v tert-butyl alcohol.

85. A method for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-1) as a liquid pharmaceutical dosage form, said process comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-1) according to claim 72 with water for injection.

86. A method for the preparation of a pharmaceutical composition of the compound (I-15) as a liquid pharmaceutical dosage form, said method comprising the step of reconstituting a lyophilized powder of the compound (I-15) according to claim 77 with water for injection.

87. A liquid pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I):



(I)

a buffer, and optionally a tonicity modifier;

wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

R^a is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

R^{a1} is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

each R^{a2} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

each R^B independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5a} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5b} independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

Y is hydrogen, -CN, or -NO₂;

m is 0, 1, or 2; and

Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from an alpha-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a beta-hydroxy carboxylic acid, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

WO 2009/154737

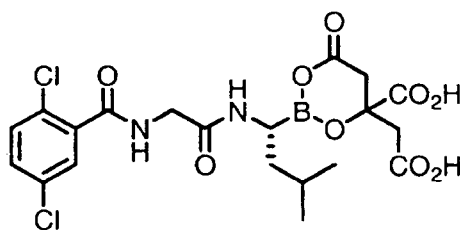
PCT/US2009/003602

88. The liquid pharmaceutical composition of claim 87, wherein the tonicity modifier, when present, is sodium chloride.

89. The liquid pharmaceutical composition of claim 87, wherein the buffer is sodium citrate, and citric acid.

90. The liquid pharmaceutical composition of claim 87 wherein:
the alpha-hydroxy carboxylic acid or beta-hydroxy carboxylic acid is citric acid;
A is 0;
R^a is isobutyl;
R^{a1} is hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, or -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};
P is R^c-C(O)-;
R^c is -R^D;
m is 0 or 1;
the buffer is sodium citrate and citric acid; and
the tonicity modifier, when present, is sodium chloride.

91. A unit dose liquid pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I-1):



(I-1)

wherein:

the compound of formula (I-1) is present at a concentration of about 0.5 mg/ml to about 3 mg/ml of the compound of formula (VIII-1).

92. The unit dose liquid pharmaceutical composition of claim 91, further comprising sodium citrate, citric acid and sodium chloride.

WO 2009/154737

PCT/US2009/003602

93. A method for treating cancer, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of any one of claims 24, 52, 57, 58, 59, 72, 77, and 87.

FIGURE 1

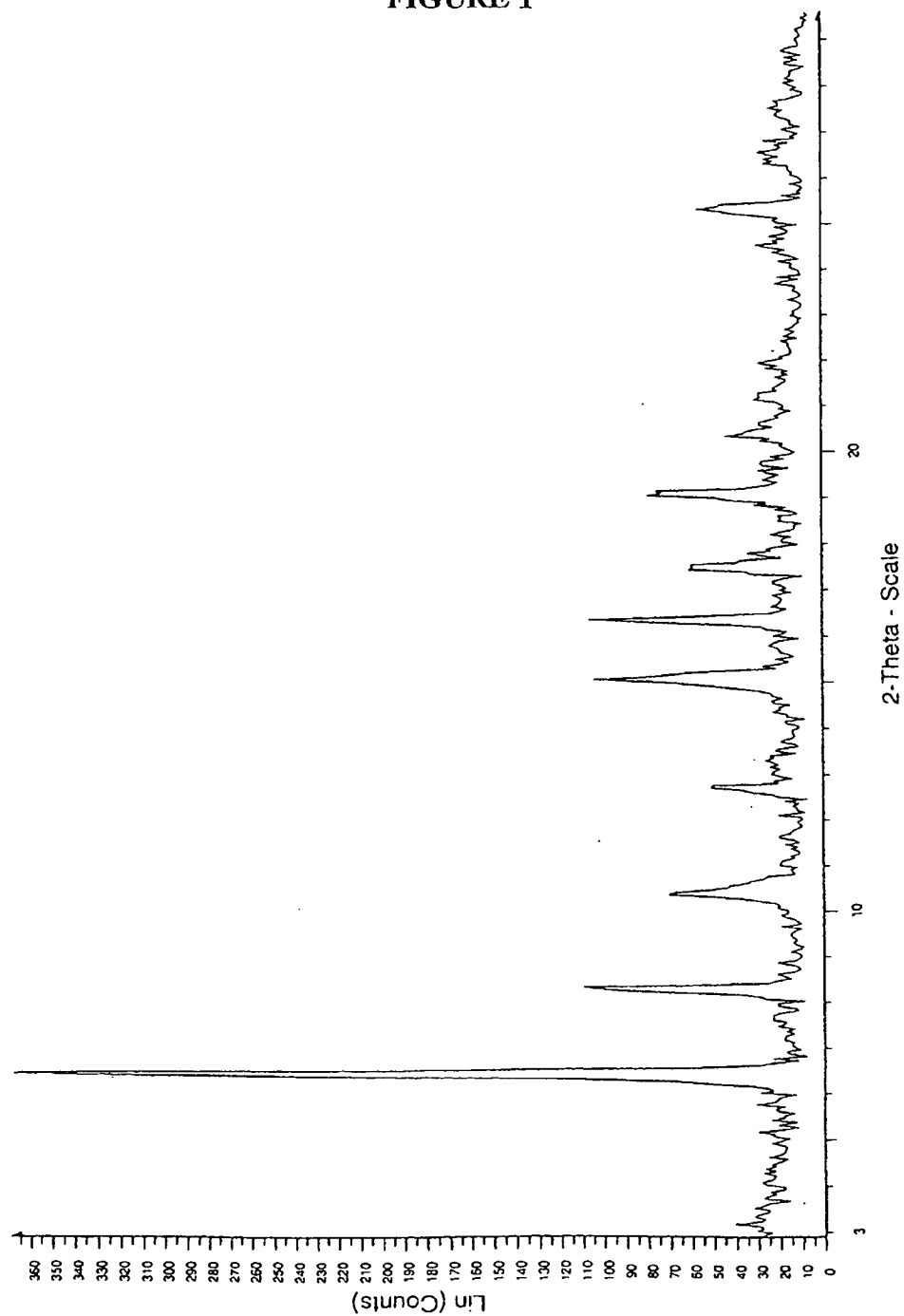


FIGURE 2

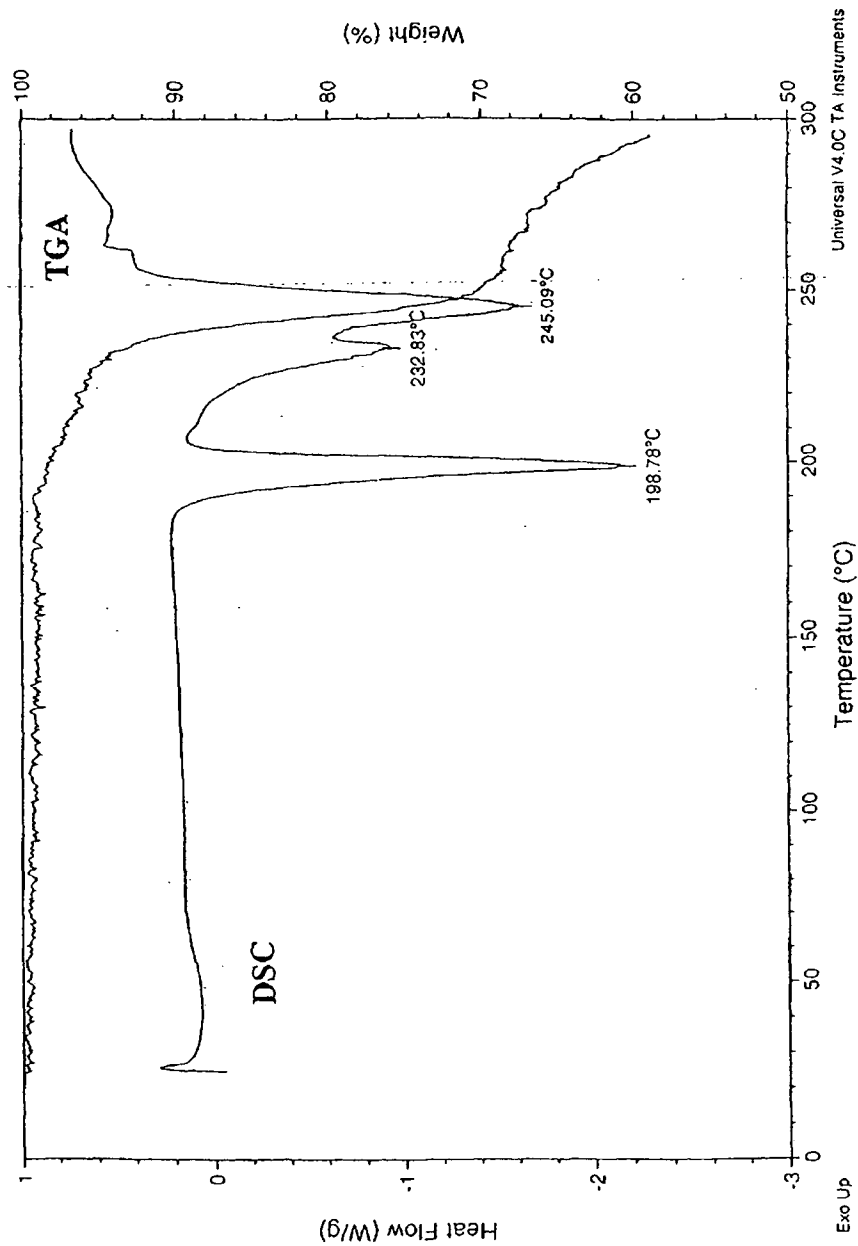


FIGURE 3

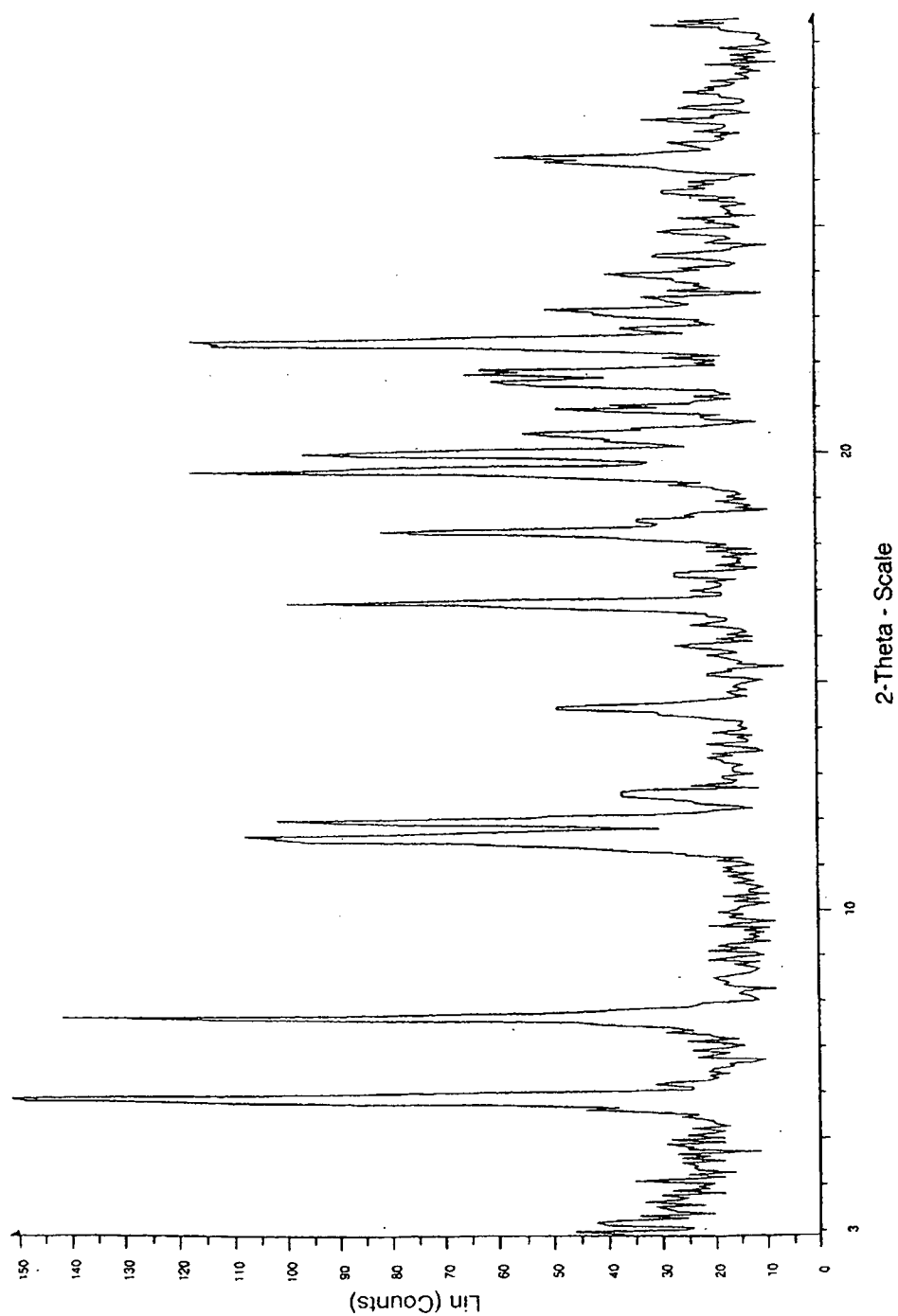


FIGURE 4

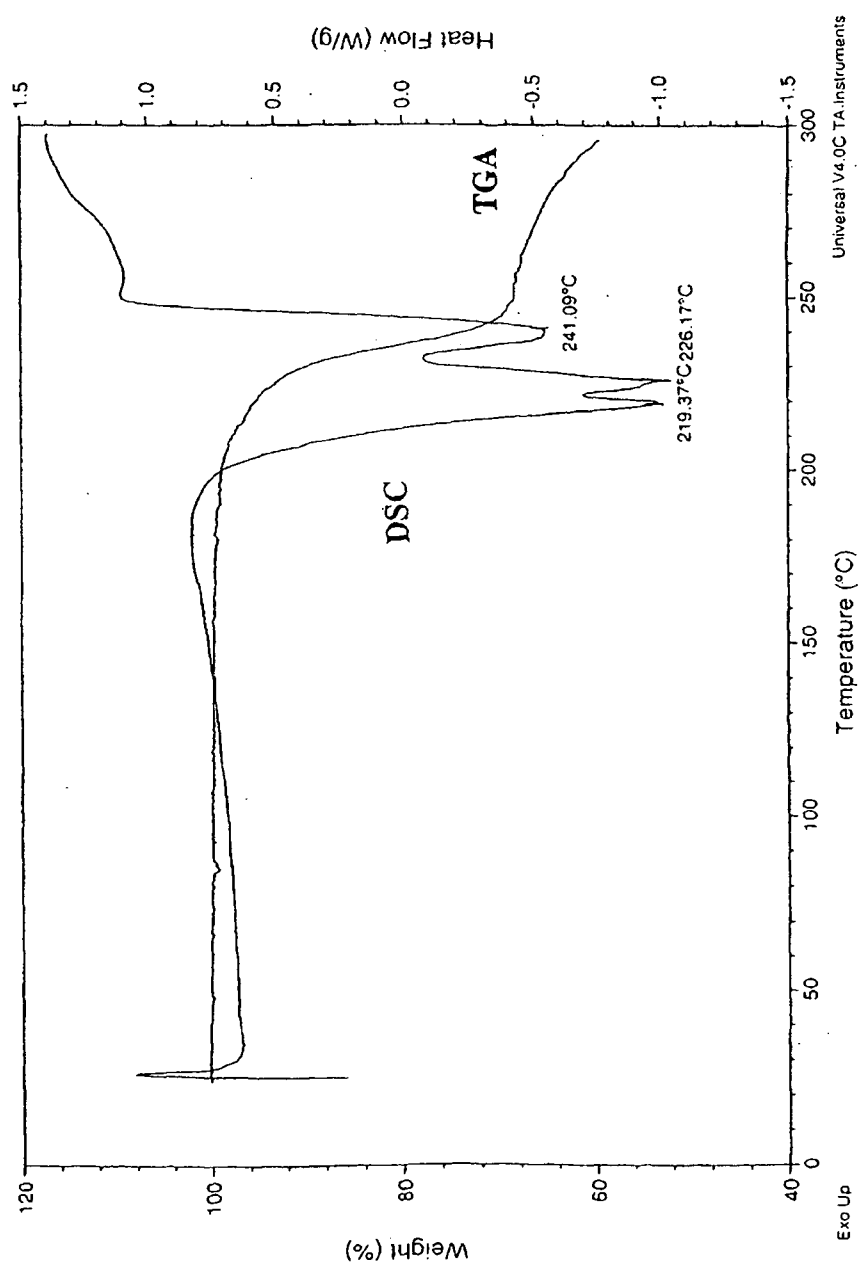


FIGURE 5

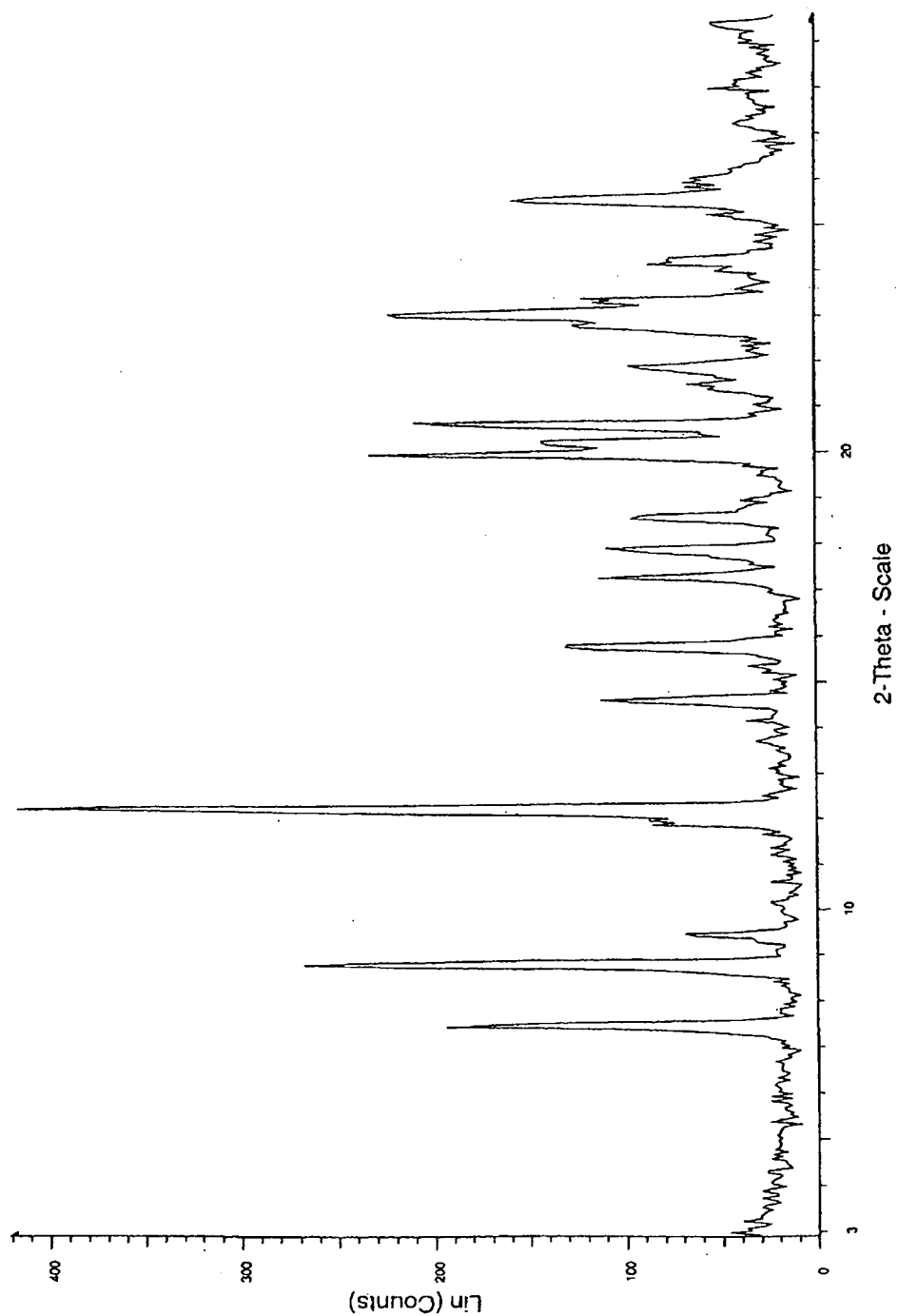


FIGURE 6

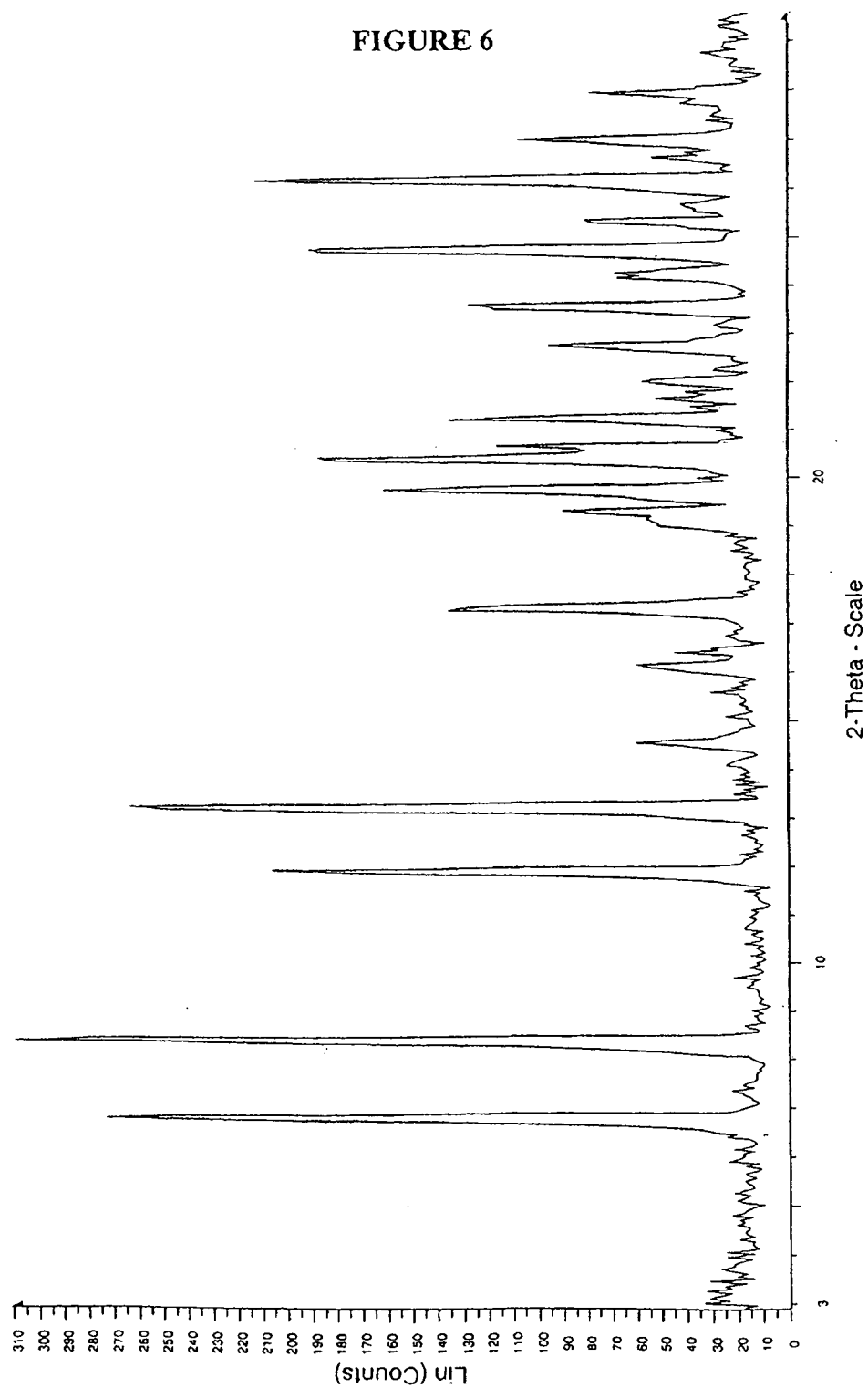


FIGURE 7

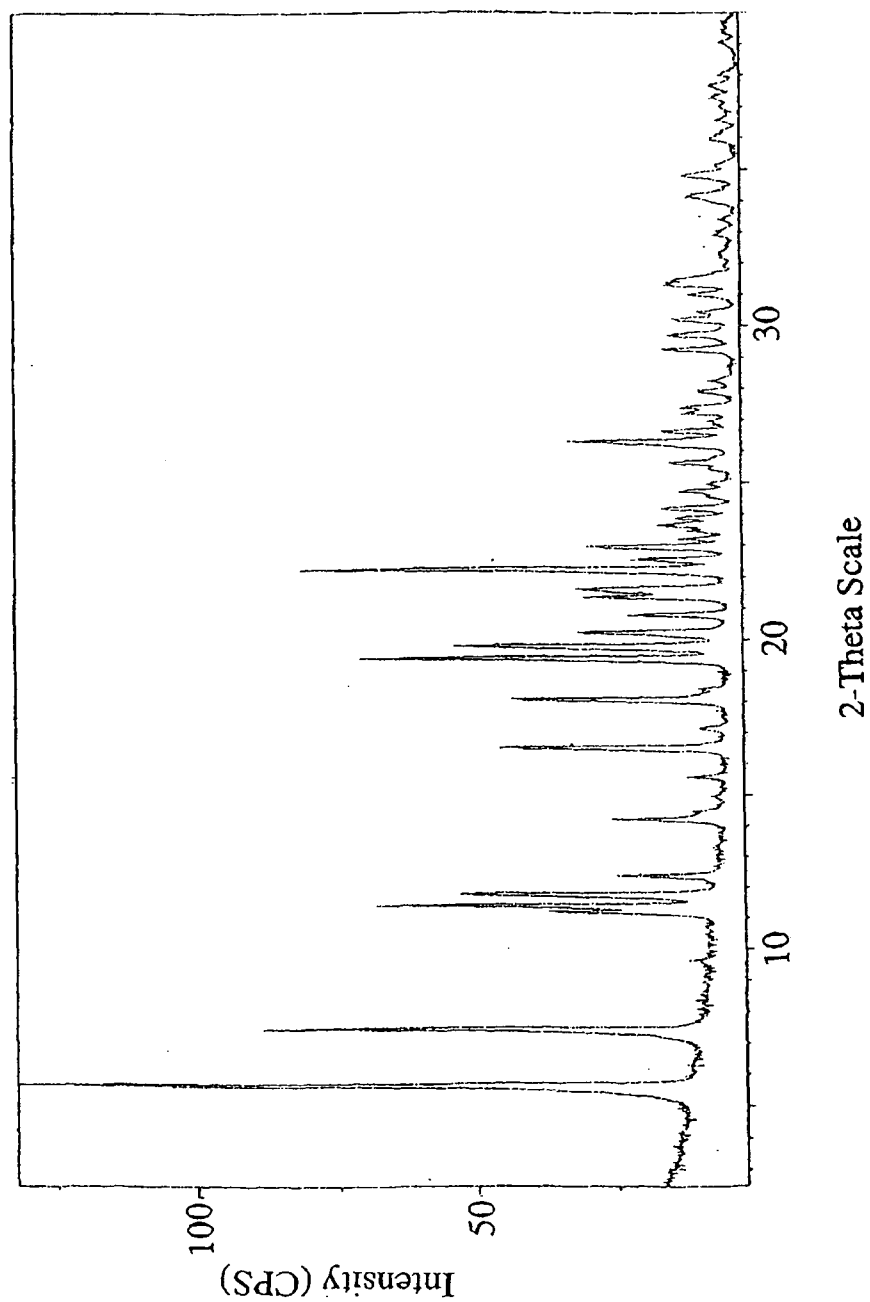
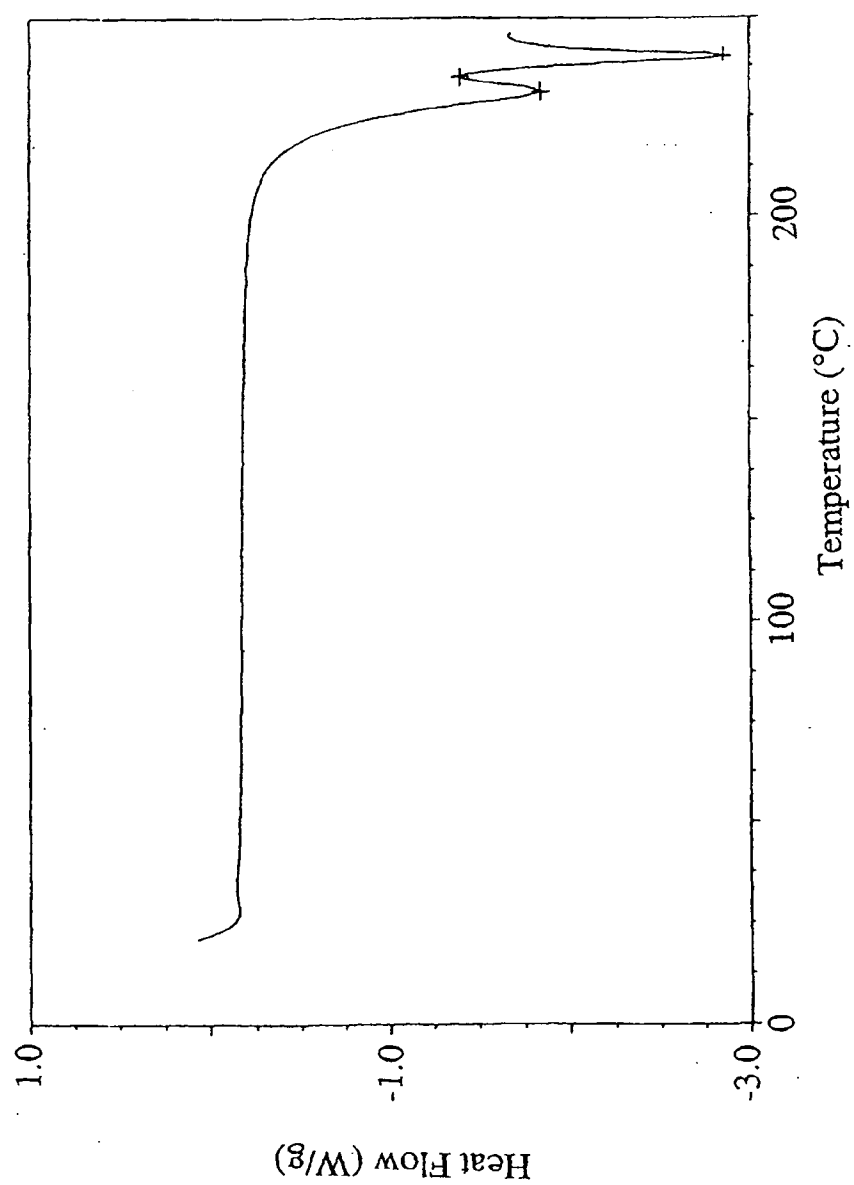


FIGURE 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/003602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07F5/02	C07F5/04	C07K5/06 A61K38/05 A61P35/00
A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F C07K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/188100 A1 (PLAMONDON LOUIS [US] ET AL PLAMONDON LOUIS [US] ET AL) 12 December 2002 (2002-12-12) paragraph [0029] paragraphs [0008], [0010]	1-93
X	US 2005/282742 A1 (PLAMONDON LOUIS [US] ET AL) 22 December 2005 (2005-12-22) paragraphs [0020], [0028]	1-93
A	WO 02/059130 A (US HEALTH [US]) 1 August 2002 (2002-08-01) the whole document	1-93
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 September 2009		Date of mailing of the international search report 05/10/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/003602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002188100 A1	12-12-2002	US 2004138411 A1	15-07-2004
US 2005282742 A1	22-12-2005	NONE	
WO 02059130 A	01-08-2002	AU 2002243646 B2	22-06-2006
		CA 2435124 A1	01-08-2002
		CA 2435146 A1	01-08-2002
		EP 1355910 A1	29-10-2003
		EP 1360189 A1	12-11-2003
		JP 4162491 B2	08-10-2008
		JP 2004517931 T	17-06-2004
		JP 2004517932 T	17-06-2004
		WO 02059131 A1	01-08-2002

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 peptidilglutamyl. 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.

5 [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.

10 [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 triptica, y quimiotriptica, 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.

15 [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.

20
25
30
35

[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).

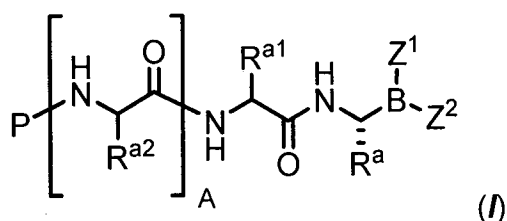
[019] La FIGURA 7 es un difractograma de polvo de rayos X del ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico (I-1) Forma 2.

[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 comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, y
25 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 comprende el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, y excipientes adicionales que se describen en la presente, adecuada para la
30 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 C₁₋₁₂ 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*-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 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, tetrahydrofuranoilo, 5 tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo.

10 [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", 15 "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico", y "radical heterocíclico", se utilizan intercambiabilmente 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 20 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.

25 [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.

30 [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 35 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(R°)=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 R° 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 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, por debajo de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, por debajo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, por debajo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, o por debajo de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR^o, -S(O)R^o, -SO₂R^o, -SO₃R*, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-R^o, -NR⁺CO₂R^o, -NR⁺SO₂R^o, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -O-C(O)R*, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(O)N(R*)-OR*, -C(O)N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -N(R*)-C(=NR*)-N(R*)-C(O)R*, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)-OR*, -C(R^o)=N-OR*, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, y -P(O)(NR*)-N(R*)₂, donde R^o, 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: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R^o, =N-NHSO₂R^o, o =N-R*, donde cada R* y R^o es como se definió anteriormente.

[058] Sustituyentes adecuados sobre un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico no-aromático incluyen -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, y -NR*SO₂R*; 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%.

5 [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
10 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
15 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
20 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 ¹³C- o ¹⁴C-enriquecido dentro del alcance de la invención.

25 [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
30 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,
35 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%.

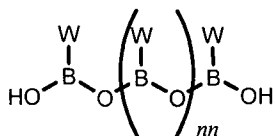
[070] A menos que se especifique explícitamente lo contrario, las estructuras que
5 se describen en la presente incluyen todo los hidratos, anhidratos, solvatos y
polimorfos de las mismas.

[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-
10 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.

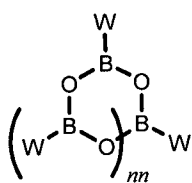
[072] Tal como se utiliza en la presente, los términos "compuesto (I-1) Forma 2" y
"ácido 4-(*R,S*)-(carboximetil)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-
15 metilbutil)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinano-4-carboxílico Forma 2" se utilizan
intercambiamente. Ambos términos se refieren a la forma cristalina 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
20 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
25 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
30 de anhídridos de ácido borónico oligomérico de los compuestos peptídicos de
ácidos borónicos de la invención se ilustran a continuación:

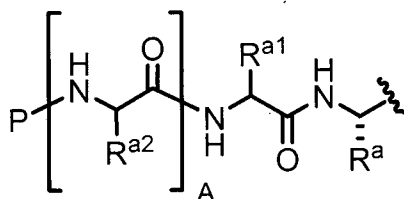


(1)



(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, $\text{R}^{\text{a}2}$, A, $\text{R}^{\text{a}1}$ 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):



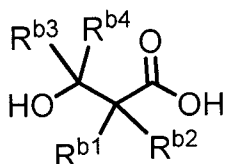
donde cada uno de $\text{R}^{\text{b}3}$ y $\text{R}^{\text{b}4}$ independientemente es hidrógeno, $-\text{CO}_2\text{H}$, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o no sustituido.

[086] En algunas realizaciones, cada uno de $\text{R}^{\text{b}3}$ y $\text{R}^{\text{b}4}$ 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 $\text{R}^{\text{b}3}$ y $\text{R}^{\text{b}4}$ 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
realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{b4} independientemente es hidrógeno o
15 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.

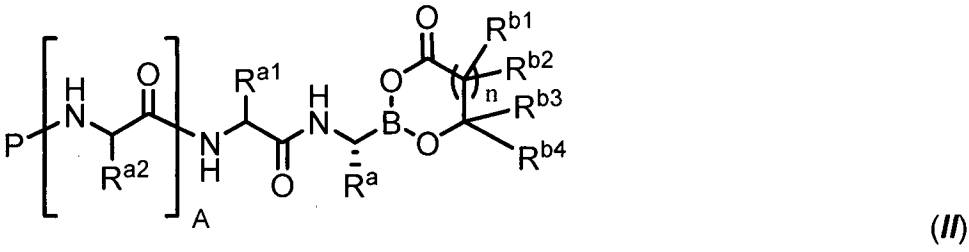
[092] En algunas realizaciones, R^{b2} y R^{b4} están ausentes y R^{b1} y R^{b3} tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo fenilo sustituido o no sustituido.

[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):

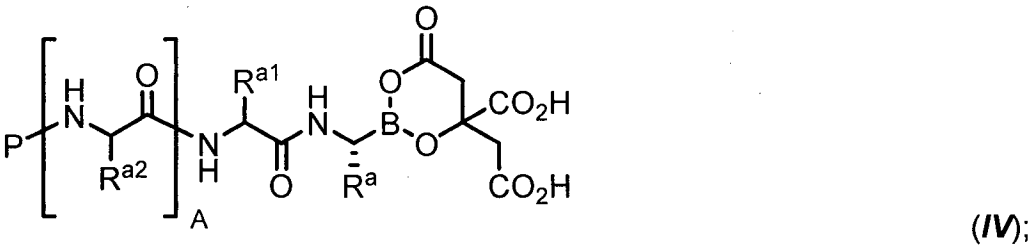
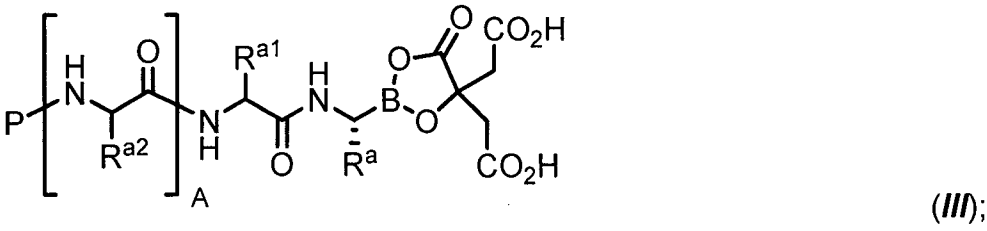


donde:

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.

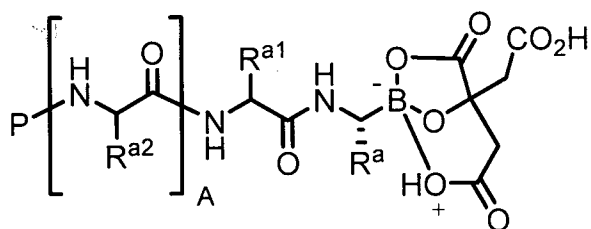
[097] En algunas realizaciones, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico, el compuesto de fórmula general (I) está caracterizado por la fórmula (III) o (IV):



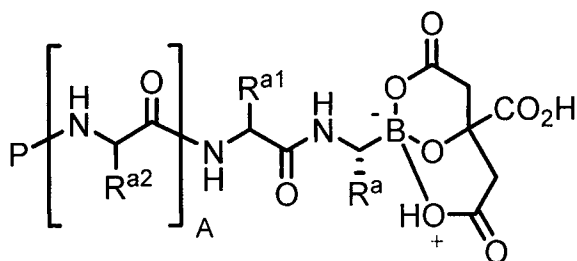
o una mezcla del mismo, donde las variables P, A, R^a , R^{a1} , y R^{a2} tienen los valores que se describen a continuación.

[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, forman 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, $-OH$, $-O(\text{alifático } C_{1-4})$, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, y $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$. 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.

- 10 [0114] En algunas realizaciones, la variable R^d tiene la fórmula $-Q-R^E$, donde Q es $-O-$, $-NH-$, 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.

- 15 [0115] En algunas realizaciones, P tiene la fórmula $R^c-C(O)-$, donde R^c es alquilo 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.

- 20 [0116] En algunas otras realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es un 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} .

- 25 [0117] En ciertas realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es 2-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.

- 30 [0118] En algunas otras realizaciones, P tiene la fórmula R^c-SO_2- , donde R^c es $-R^D$ 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} .

- 35 [0119] La variable 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 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, 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, -CN, o -NO₂. En algunas realizaciones, Y es -NO₂.

[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 C₁₋₆. 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 C₁₋₆. 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 C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆, o -(CH₂)_m-CH₂-R^B; R^{a1} es hidrógeno, alifático C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_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.

[0134] En algunas otras realizaciones, A es 0; R^a es alifático C₁₋₆ o -(CH₂)_m-CH₂-R^B; R^{a1} es hidrógeno, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_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.

[0135] En algunas otras realizaciones, A es 0; R^a es alifático C₁₋₆; R^{a1} es hidrógeno, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}; P es R^c-C(O); R^c es -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 C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}; P es R^c-C(O)-; R^c es -R^D; y m es 0 o 1.

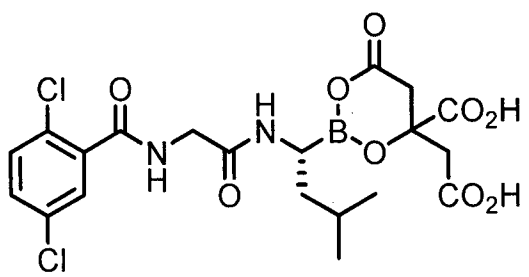
[0137] Incluso en algunas otras realizaciones, A es 0; R^a es isobutilo; R^{a1} es hidrógeno, alifático C₁₋₆, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}; P es R^c-C(O)-; R^c es -R^D; y m es 0 o 1.

[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):

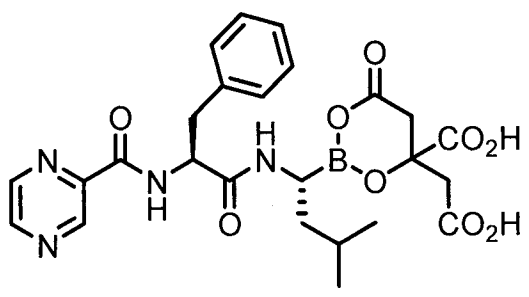


10

(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):

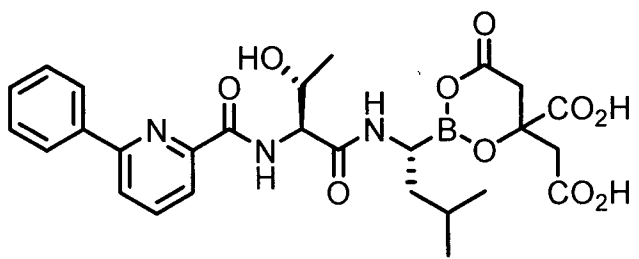


15

(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):



20

(I-18)

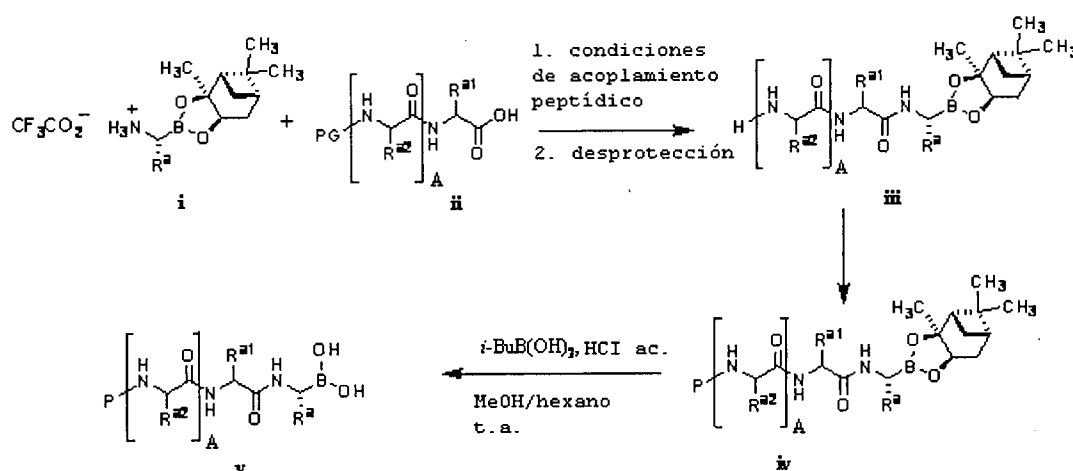
o una forma cristalina del mismo.

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:

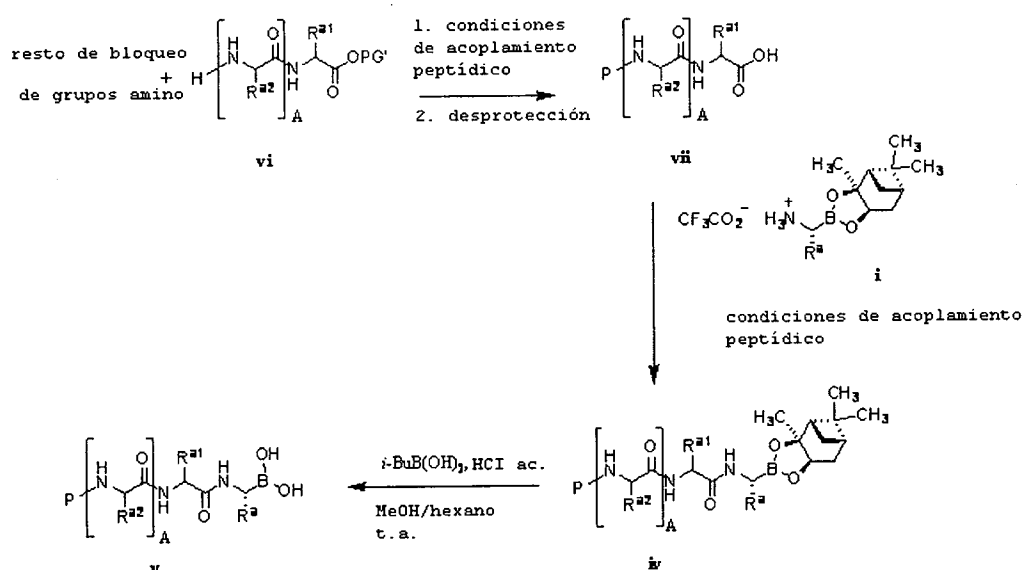


10

- [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 fluorenilmtoxycarbonilo (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*-hidroxisuccinimida), 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 dicitohexilcarbodiimida (DCC) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC); reactivos de fosfonio, *por ej.*, hexafluorofosto 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

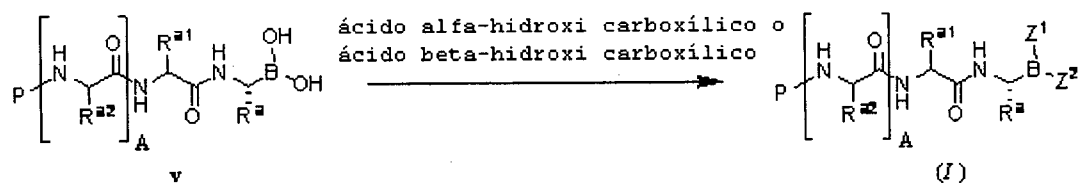
[0146] Luego, el compuesto **iii** se acopla con un resto de bloqueo de grupos amino, para dar el compuesto **iv**. Las condiciones de acoplamiento peptídico descriptas con anterioridad para el acoplamiento de los compuestos **i** y **ii** también son adecuadas para el acoplamiento del compuesto **iii** 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, de acuerdo con lo mostrado en el Esquema 2. Así, en primer lugar, un aminoácido protegido con **vi** se acopla con un resto de bloqueo 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
 5 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
 10 beta-hidroxi carboxílico. Los ejemplos de otros solventes adecuados para esta conversión incluyen, pero sin limitación, metil isobutil cetona, acetono, acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, anisol, acetato de isopropilo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, heptano, metil-ciclohexano, éter de *ter*-butilmetilo, y mezclas de los mismos. La elección del solvente dependerá,
 15 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
 20 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
 25 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
 30 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.*, Bergé 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, 5 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 10 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 15 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 20 aspersión, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elíxires, 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 25 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 30 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 35 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 elixires. 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, 5 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 10 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 20 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 25 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 30 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.

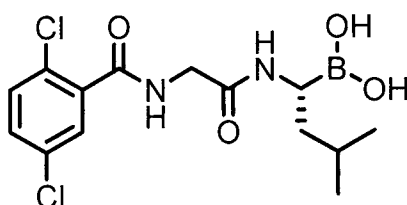
[0174] En algunas realizaciones, los excipientes o vehículos pueden incluir, pero sin limitación, estearil fumarato de sodio, carboximetilcelulosa, estearato de magnesio, crospovidona, etilcelulosa, talco, y celulosa microcristalina silicificada.

[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.

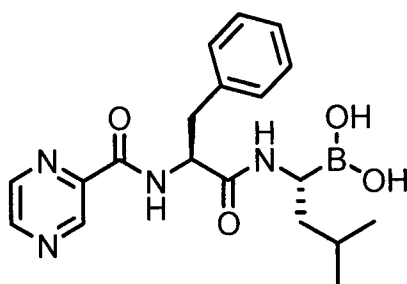
[0176] En algunas realizaciones, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) y excipientes adicionales descritos en la presente. En algunas otras realizaciones, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el

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.

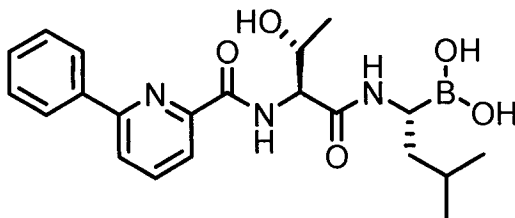
- 5 [0177] En realizaciones adicionales, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el éster citrato del compuesto (VIII-1), y excipientes adicionales descritos en la presente. En otras realizaciones adicionales, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que 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
30 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,
35 almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

[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%, 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 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 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 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 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 aproximadamente 1,5%, en peso como un porcentaje del peso total. Incluso en algunas otras realizaciones, el lubricante está presente en una cantidad de 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
5 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
10 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.

15 [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;

20 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)-;

R^c es -R^D;

25 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.

30 [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,
35 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, C₁₋₆ 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
 compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, un relleno, opcionalmente un lubricante; opcionalmente un fluidificante; y opcionalmente un
30 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);

10 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

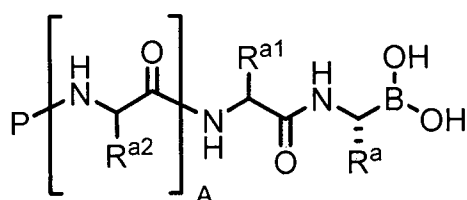
15 el buffer, cuando está presente es citrato de sodio.

[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.

25 [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.



(VIII)

[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.

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

- [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
- 15 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
- 20 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 &
- 25 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
- 30 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
- 35 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.

[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-hidroxi carboxílico o un ácido beta-hidroxi carboxílico se liofiliza para formar el compuesto de fórmula (I).

[0233] En algunas realizaciones, el polvo liofilizado además comprende ácido alfa-hidroxi carboxílico libre, o ácido beta hidroxi carboxílico. Con preferencia, el compuesto de ácido alfa-hidroxi carboxílico libre o del ácido beta hidroxi carboxílico y el compuesto de fórmula (I) están presentes en la mezcla en una 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-hidroxi-carboxílico o de ácido beta hidroxi carboxílico es ácido cítrico, el polvo 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 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 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 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, C₁₋₆ 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, C₁₋₆ 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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

30 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

35 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 [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.

10 [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.

15 [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).

25 [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.

[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.

[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;
- 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.

[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;
- 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.

[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.

[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

(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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 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 fórmula (VIII) se pueden utilizar en la preparación de la composición farmacéutica
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:

el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido
25 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:

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).
- 10 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.
- 20 [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.
- 30 [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
 - 35 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

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

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

5 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:

10

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

15

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.

20

25

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

30

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

35

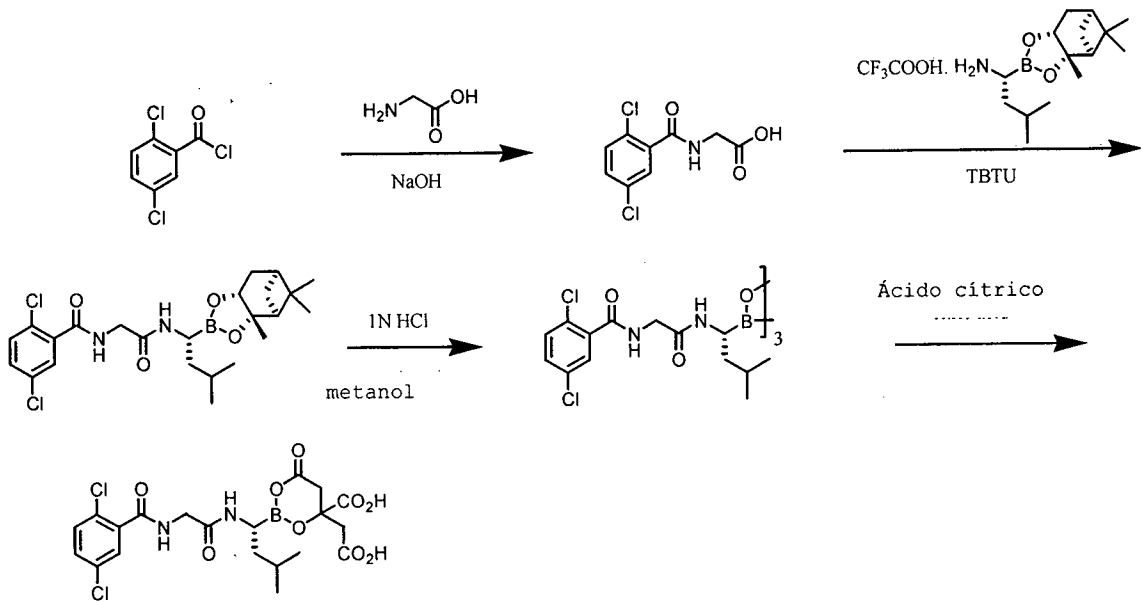
minuto se mantiene sobre la muestra durante un barrido. Entre 1 mg y 3 mg de

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.

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-diclorobenzoilo (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%).

20 **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
 5 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
 10 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).
 15 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.
 25

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
 30 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-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-
 35

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), 5 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

- 10
- [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.
- 15
- [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 %).

[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-diclorobenzoyl)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
 5 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
 10 {(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoyl)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
 20 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
 30 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.

Ángulo 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[[(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-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[[(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-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[[(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 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**)

15 [0342] A una solución de ácido (S)-3-hidroxiбутírico (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 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

30 [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) 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

35 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 µm 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 µm 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)-

- 15 **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**

- [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 µm 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 µm 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 µL del compuesto de ensayo disuelto en DMSO en una placa
5 microtítulos de color negra de 384 pocillos se agregó 25 µL de buffer de ensayo a 37 °C que contiene activador PA28 humano (Boston Biochem, 12 nM final) con Ac-WLA-AMC (sustrato selectivo β5) (15 µM final), seguido de 25 µL 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 µM bortezomib).

Ejemplo 21: Ensayo de antiproliferación

[0351] Se sembraron HCT-116 (1000) u otras células tumorales en 100 µL de
15 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 µL, 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

[0352] HCT-116 recién disasociado ($2-5 \times 10^6$) u otras células tumorales en 100 µL
30 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-

- 5 dioxaborolan-4-il)acético sólido (0,625 g, 95%). EM (*m/z*) en CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₇, 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%). [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₇, 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 CH₃CN: [M+H] calculado para C₂₃H₂₈BN₄O₈, 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**)

[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

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

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 desempolvoraron, 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.

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

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).
- 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.
- 10
- 5) El material del paso 4) se agregó a la mezcladora PK y se mezcló durante 15 minutos.
- 15
- 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
- 10 polietileno.
- 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
- 15 misma bolsa de polietileno utilizada en los pasos 4), 6), y 9), y se agitó en la bolsa de polietileno.
- 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
- 20 una malla de 40 micrones.
- 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

	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 a continuación se pasaron a través del mismo tamiz de 40 micrones como el que se utilizó en el paso 1).
- 10 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.

- 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

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

10 [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

15 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

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

5 ácido 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-diclorobenzoyl)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

10 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

15 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

20 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-diclorobenzoyl)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-I)
- 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 empleado
- 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-
- 25 1) no se hidroliza al compuesto de fórmula (VIII-1). La cantidad del compuesto de 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.

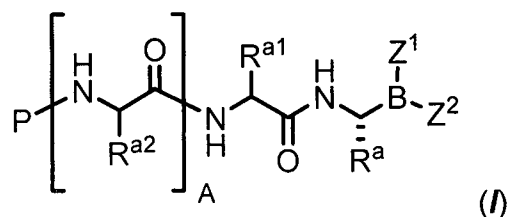
[0394] La cantidad del compuesto de fórmula (VIII-1) obtenida a partir del Método de Ensayo Analítico 1 menos la cantidad del compuesto de fórmula (VIII-1) obtenida del Método de Ensayo Analítico 2 da la cantidad medida del compuesto de fórmula (VIII-1) que se produce por la hidrólisis inducida del compuesto 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 fórmula (I-1) presente en la muestra de ensayo.

[0395] Mientras que la invención anterior ha sido descripta 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 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 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 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} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$,

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

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

$-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5\text{a}}\text{)-OR}^{5\text{b}}$, 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 $\text{R}^{5\text{a}}$ independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo,
30 o heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

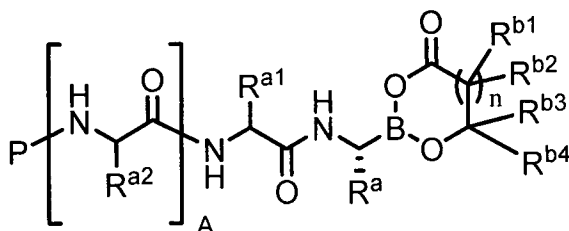
cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

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 $-F$, $-OH$, $-O$ (alquilo C_{1-4}), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)-NH_2$, y $-C(O)-NH$ (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 $ar(C_{1-4})$ 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 C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆ o halo; y
cada R^{8d} independientemente es alifático C₁₋₄, fluoroalifático C₁₋₄ o halo.

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

R^a es alifático C₁₋₆, o -(CH₂)_m-CH₂-R^B;

5 R^{a1} es hidrógeno, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_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 C₁₋₆.

10 11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^{a1} es -CH₂-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 C₁₋₆; 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

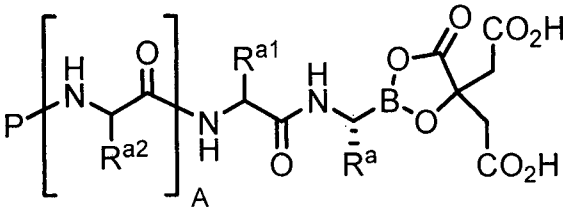
R^D es 2,5-diclorofenilo.

14. El compuesto de la reivindicación 3, donde Z¹ y Z² juntos forman un resto
20 que deriva de ácido cítrico.

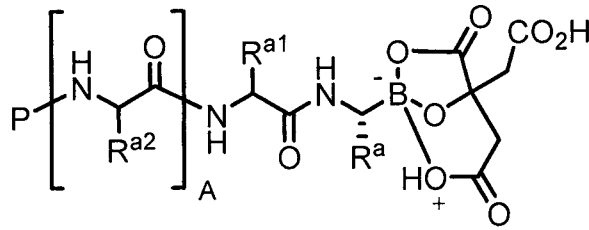
15. El compuesto de la reivindicación 14, en una forma sustancialmente
cristalina.

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

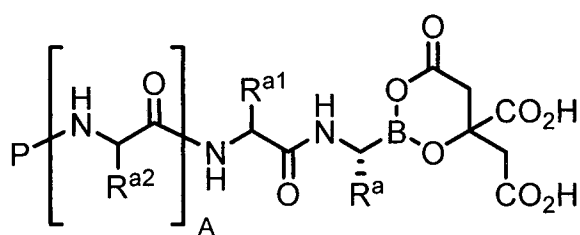
25



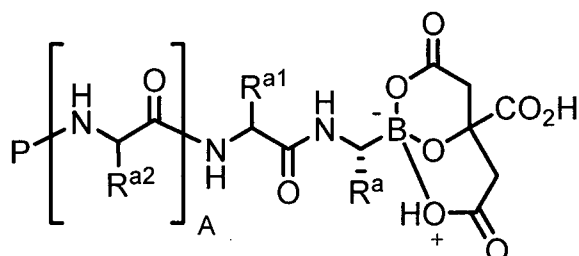
(III);



(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 dihydrobenzoxazinilo.

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.

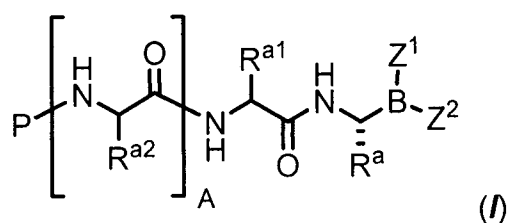
22. El compuesto de la reivindicación 20, donde R^{a1} es hidrógeno, y R^D es 2,5-diclorofenilo.

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.

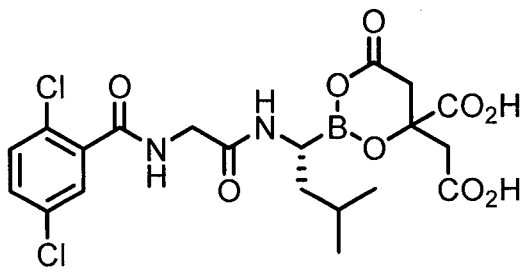
31. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el compuesto de fórmula (I), o una forma cristalina del mismo, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 3% en peso, como un porcentaje del peso total.

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.

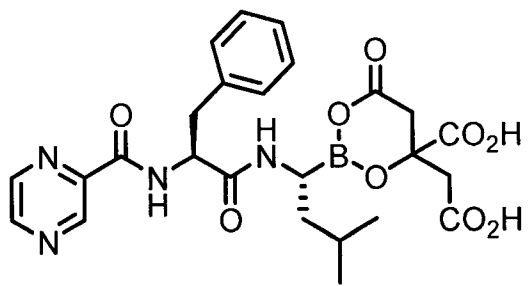
33. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 97% hasta aproximadamente 99,8%, en peso como un porcentaje del peso total.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.

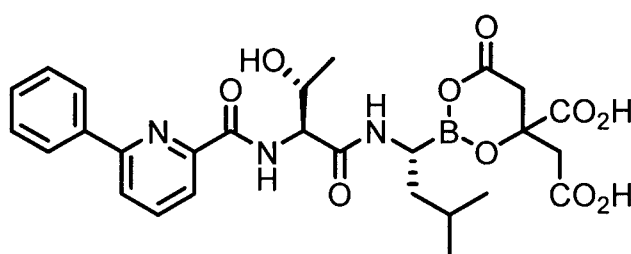
45. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el buffer, cuando está presente, está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 5%, en peso como un porcentaje del peso total.
46. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el buffer, cuando está presente, está presente 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:
- 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)-;
- 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.
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
5 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;

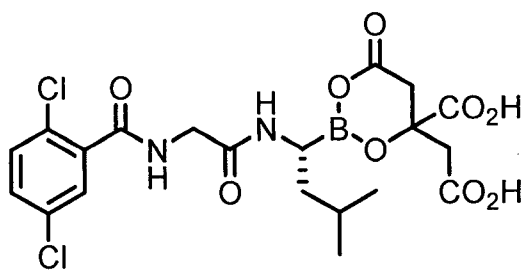
15 el relleno se selecciona del grupo integrado por celulosa microcristalina de
humedad baja, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, y mezclas
de los mismos;

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

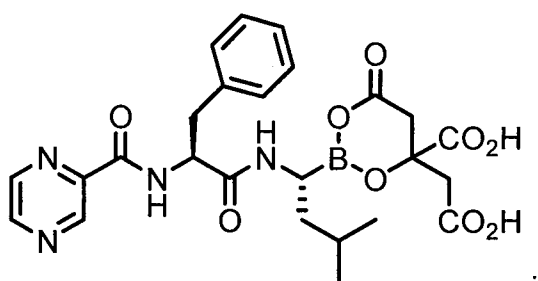
el fluidificante, cuando está presente, es talco; y

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

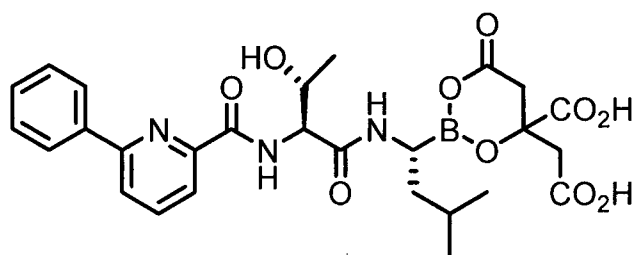
51. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde el compuesto
de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-18):



(I-1)

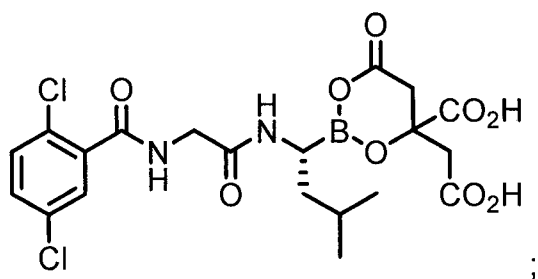


(I-15)



(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.

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;

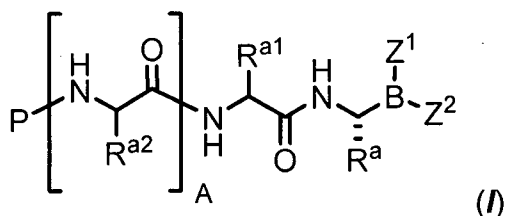
el fluidificante, cuando está presente, es talco; y

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

30 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

$\text{R}^{\text{a}1}$ 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;

cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, 10 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

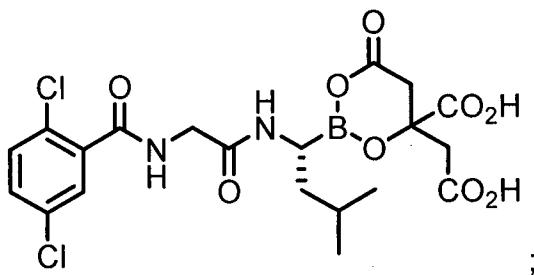
25 Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido alfa-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno; o Z^1 y Z^2 juntos forman un resto que deriva de un ácido beta-hidroxi carboxílico, donde el átomo unido a boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

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.

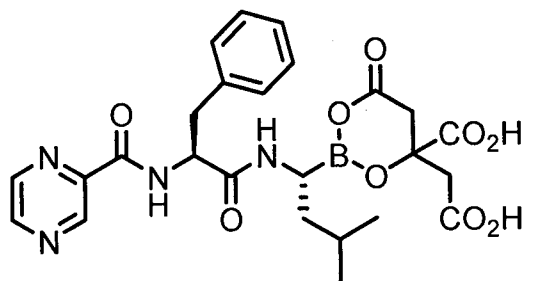
61. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el agente de carga está presente en una cantidad de aproximadamente 3% p/v.

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

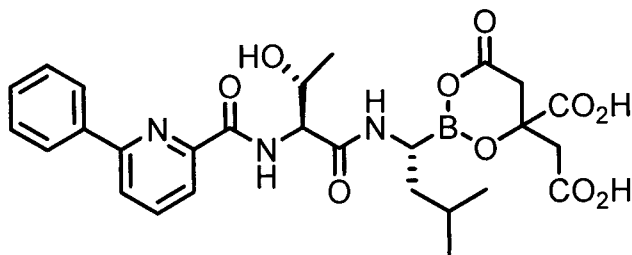
63. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el buffer es citrato de sodio, y ácido cítrico.
64. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, donde el ácido alfa-hidroxi-carboxílico o ácido beta-hidroxi-carboxílico es ácido cítrico;
- 5 A es 0;
R^a es isobutilo;
R^{a1} es hidrógeno, C₁₋₆ 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-18):
- 15



(I-1)



(I-15)

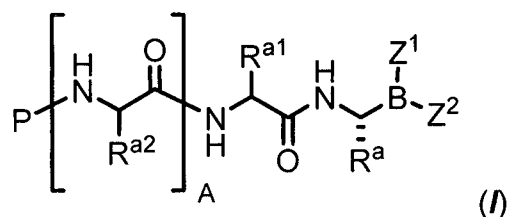


(I-18);

20

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

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

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

20 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
25 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;

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, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, o -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

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

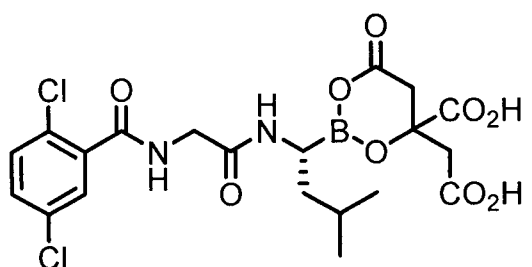
R^c es -R^D;

m es 0 o 1;

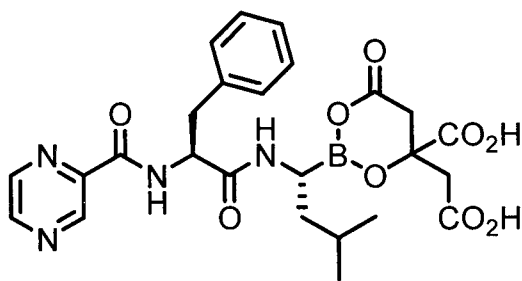
el agente de carga es glicina; y

el buffer es citrato de sodio y ácido cítrico.

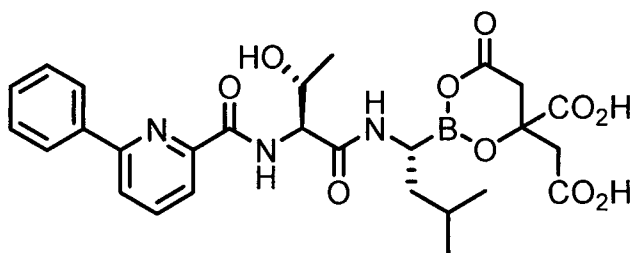
- 25 71. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, donde el compuesto de fórmula (I) está representado por los compuestos (I-1), (I-15) o (I-18):



(I-1)



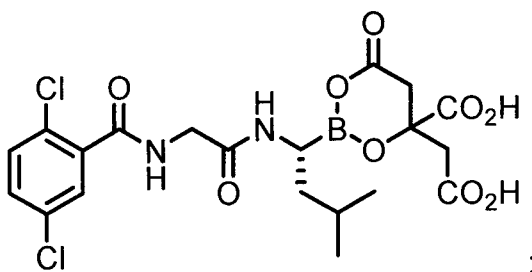
(I-15)



(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)

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).

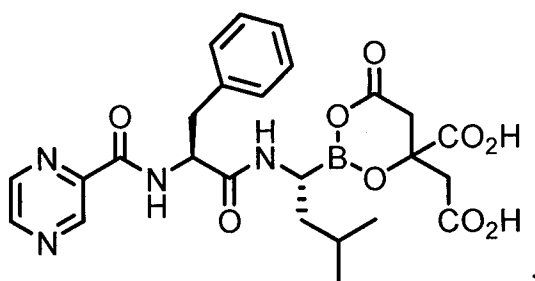
- 15 73. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 72, donde el compuesto de fórmula (I-1) está presente en una cantidad equivalente sobre una base en peso molar de aproximadamente 3,5 mg del compuesto de fórmula (VIII-1).

74. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 72,
20 donde la composición farmacéutica comprende además glicina, citrato de sodio y ácido cítrico.

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

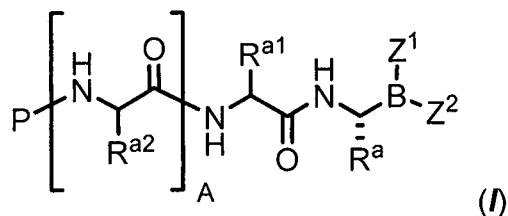
(g-2) liofilizar la mezcla.

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.

86. Un método para la preparación de una composición farmacéutica del
25 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;

20 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;

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 $-NO_2$;

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.

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

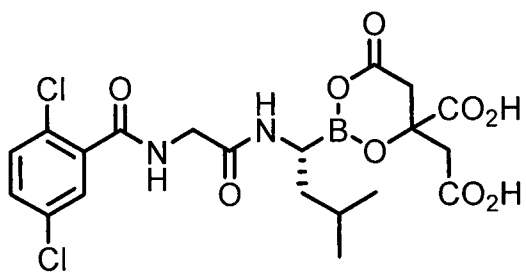
R^c es $-R^D$;

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):



(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

25 sodio.

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.

FIGURAS

FIGURA 1

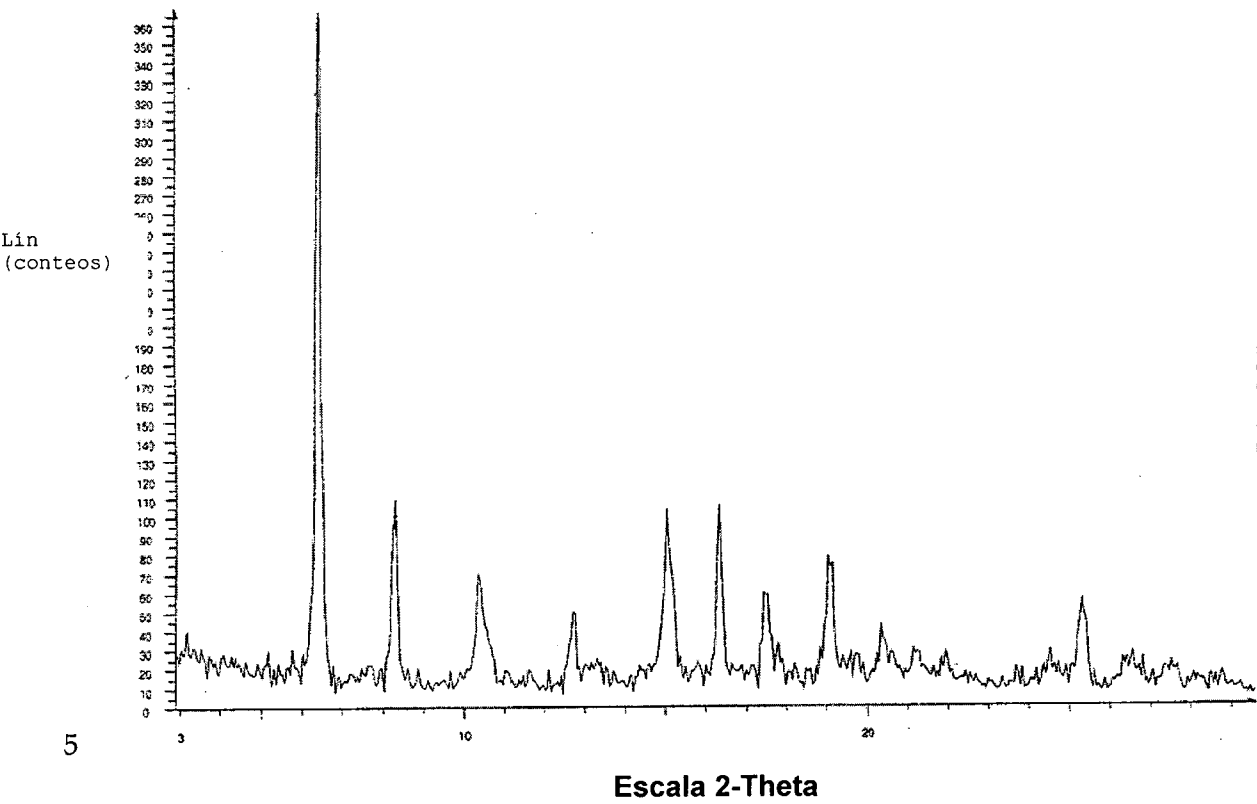


FIGURA 2

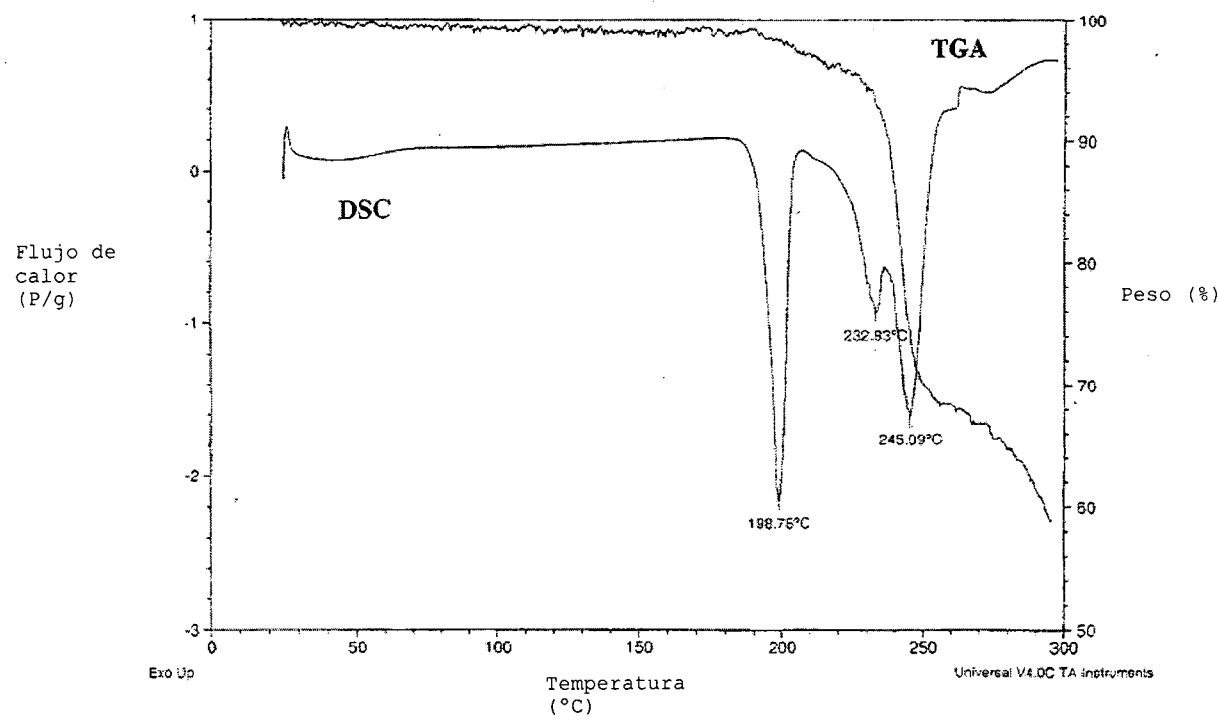


FIGURA 3

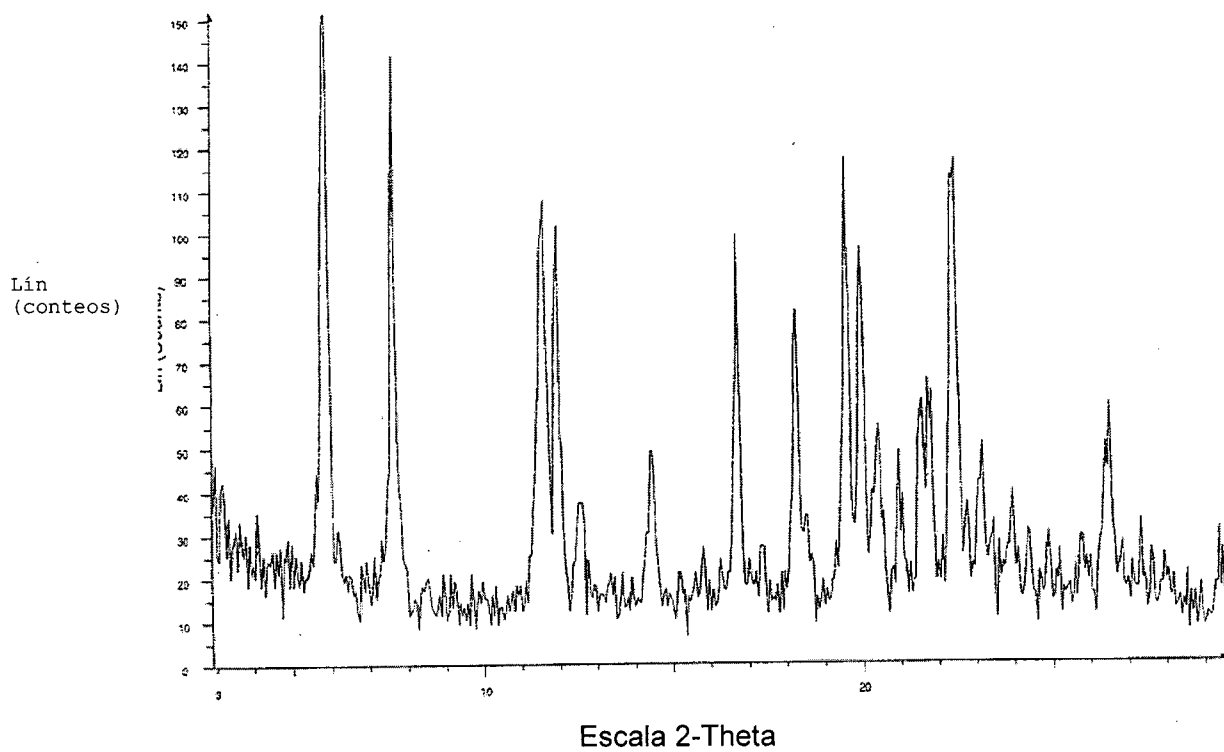


FIGURA 4

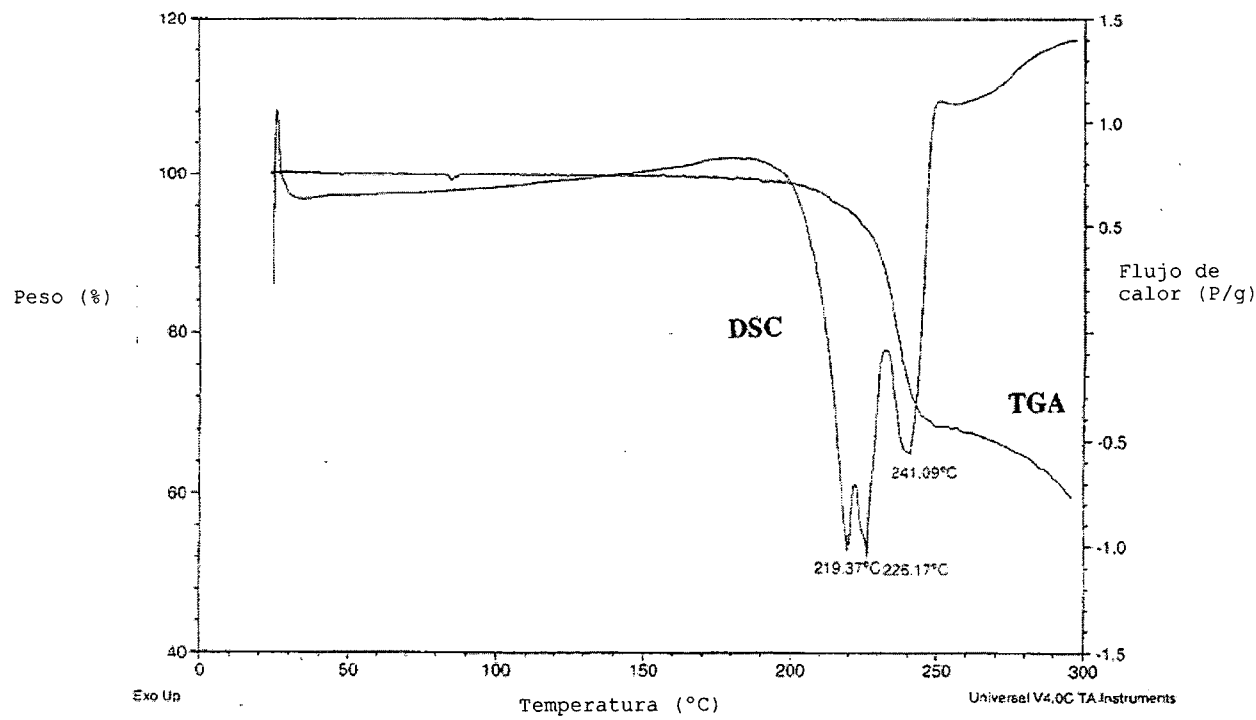
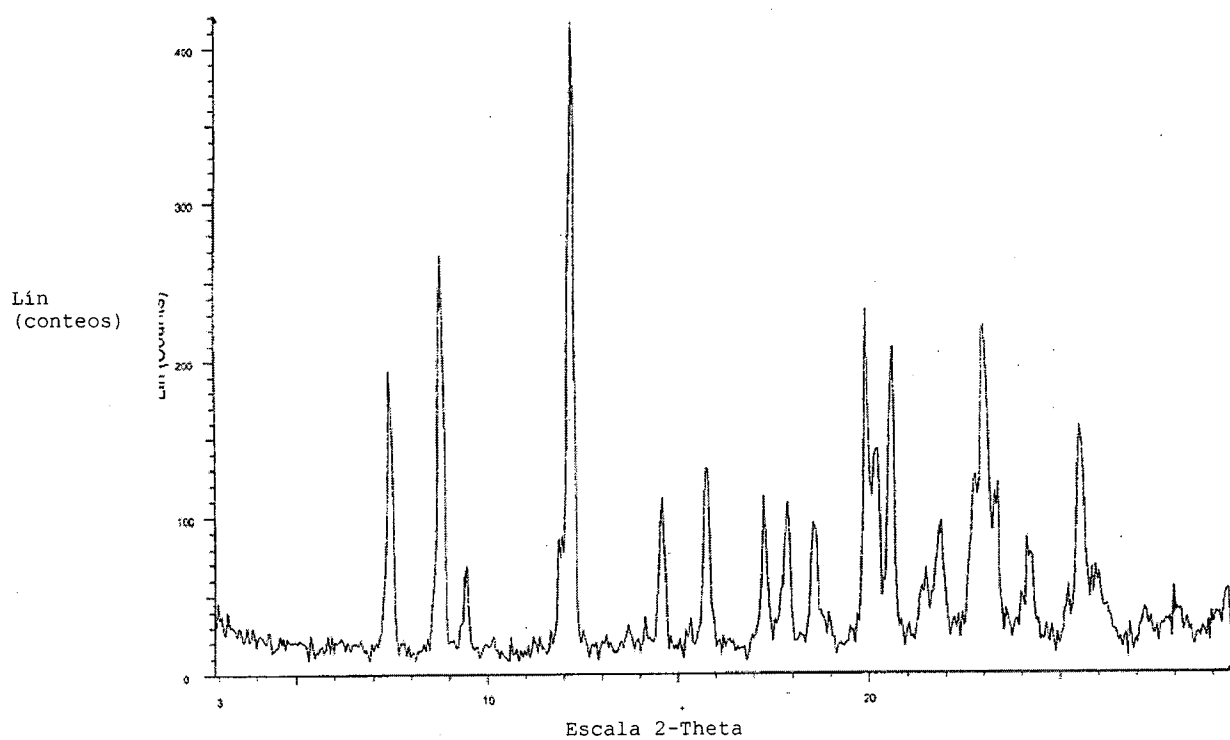


FIGURA 5



141

FIGURA 6

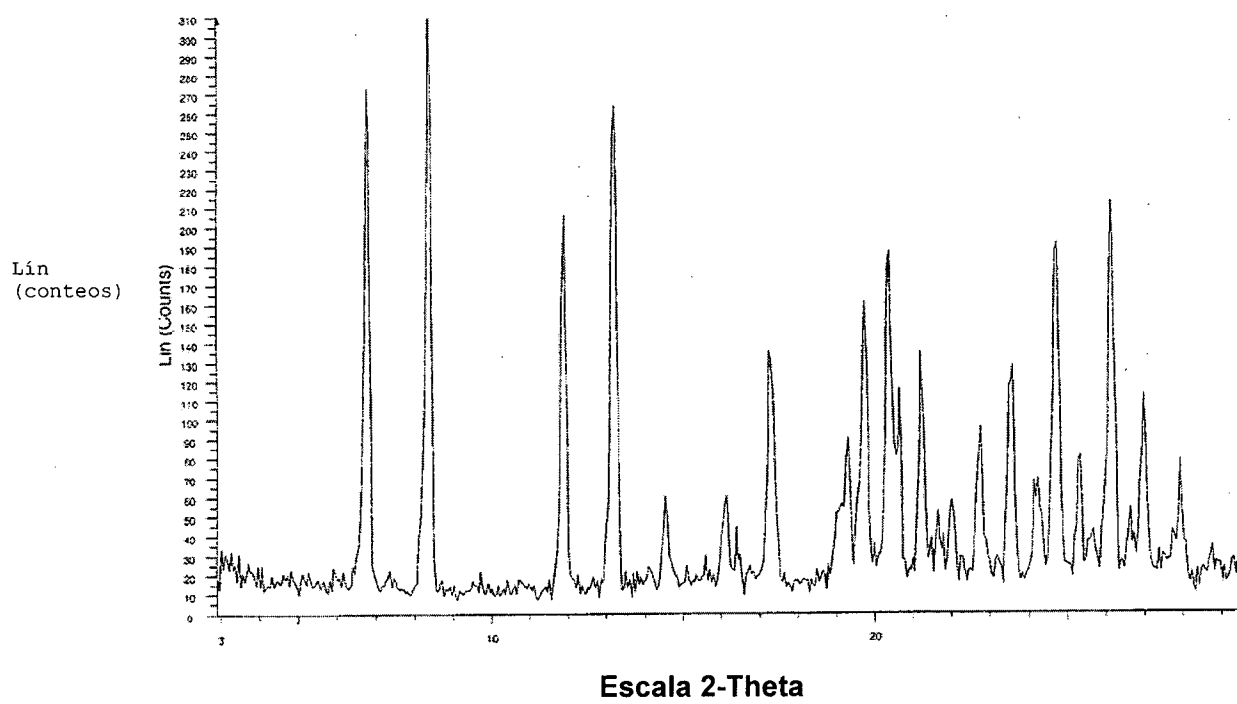


FIGURA 7

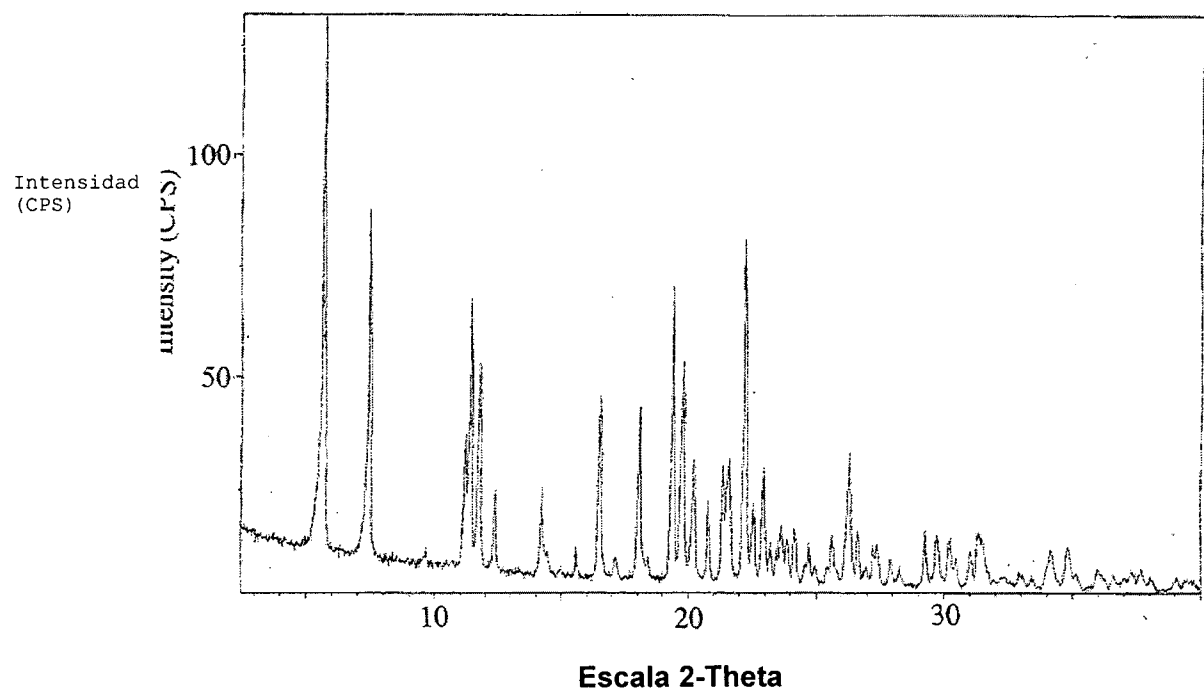
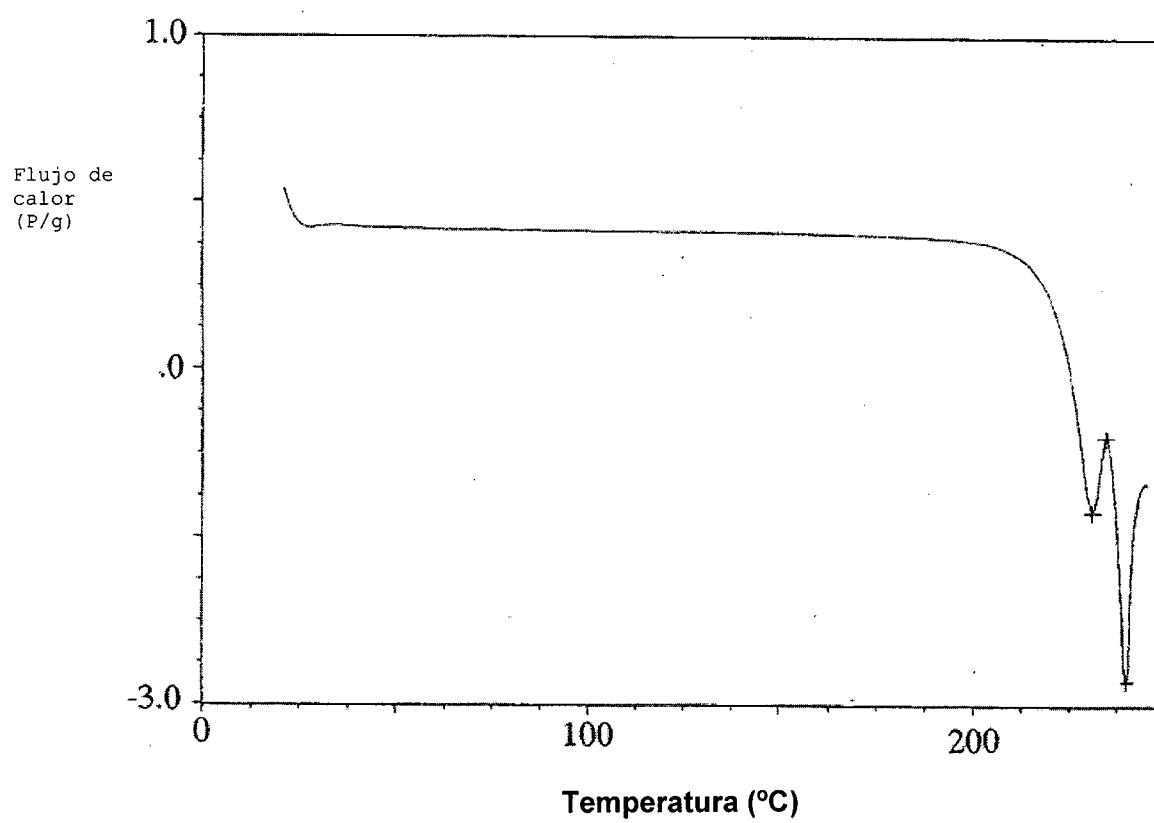


FIGURA 8




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

 PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

 (71) Solicitante(s) **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

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

 (74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad 61/132.244 61/211.499	(32) Fecha 17/06/2008 31/03/2009	(33) País US US
----------------	---	--	-----------------------

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

 Fecha de presentación de la solicitud: **16/06/2009**

 N° de solicitud **PCT/US2009/003602**

(87) Publicación internacional

 Fecha: **23/12/2009**

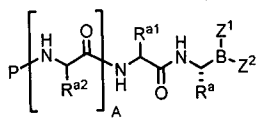
 N° publicación: **WO 2009/154737 A1**

 (54) Título: **COMPUESTOS DE ESTER BORONATO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LOS MISMOS**

SUPERINTENDENCIA

(21) N° de solicitud:		(51) int. Cl.:	
(22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/132.244	17/06/2008	US
	61/211.499	31/03/2009	US
		(72) Inventor(es) ERIC L. ELLIOT ABU J. FERDOUS MICHAEL J. KAUFMAN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUIS PATIÑO LEYVA	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud: 16/06/2009		
	N° de solicitud PCT/US2009/003602		
		(87) Publicación internacional	
		Fecha: 23/12/2009	
		N° publicación: WO 2009/154737 A1	
(54) Título: COMPUESTOS DE ESTER BORONATO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LOS MISMOS			

1. 1. Un compuesto de fórmula (I):



cada R^{5b} independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico sustituido o no sustituido;
cada R⁶ independientemente es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

$$P \left[\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{NH} \\ | \\ \text{R}^{a2} \end{array} \text{C}(=\text{O}) \right]_A \text{NH} \begin{array}{c} \text{R}^{a1} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C}(=\text{O}) \end{array} \text{NH} \begin{array}{c} \text{R}^a \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{B} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^{b1} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^{b2} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^b \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^b \end{array}$$

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.

...



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

AC



No. 10-161489- -00000-0000

Fecha: 2010-12-23 13:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☐

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 161489
	Solicitud internacional	PCT/US2009/003602
	Fecha inicio fase nacional	17/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

0 2 2 4 2

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

11 FEB. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11