



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 391**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 5/04 (2006.01)

C07K 5/078 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02709145 .3**

96 Fecha de presentación : **25.01.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1355910**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2003**

54 Título: **Formulación de compuestos de ácido borónico.**

30 Prioridad: **25.01.2001 US 264160 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2011

73 Titular/es: **The United States of America,
Represented by the Secretary, Department of
Health and Human Services
National Institutes of Health
Office of Technology Transfer
Suite 325, 6011 Executive Boulevard
Rockville, Maryland 20852, US**

72 Inventor/es: **Gupta, Shanker**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de compuestos de ácido borónico.

La presente invención se refiere a la formulación de compuestos farmacéuticos. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones aceptables farmacéuticamente, estables, preparadas a partir de compuestos de ácido borónico. Igualmente, la invención se refiere a procedimientos para la preparación de dichas composiciones.

Los compuestos de ácido y éster borónico muestran una diversidad de actividades biológicas útiles farmacéuticamente. Shenvi y otros, Patente de EE.UU. No. 4.499.082 (1985), divulgan que los ácidos péptido borónicos son inhibidores de ciertas enzimas proteolíticas. Kettner y Shenvi, Patente de EE.UU. No. 5.187.157 (1993); Patente de EE.UU. No. 5.242.904 (1993); y Patente de EE.UU. No. 5.250.720 (1993), describen una clase de ácidos péptido borónicos que inhiben proteasas de tipo tripsina. Kleeman y otros, Patente de EE.UU. No. 5.169.841 (1992), divulgan ácidos péptido borónicos N-terminalmente modificados que inhiben la acción de la renina. Kinder y otros, Patente de EE.UU. No. 5.106.948 (1992), divulgan que ciertos compuestos de ácido tripéptido borónico inhiben el desarrollo de células de cáncer.

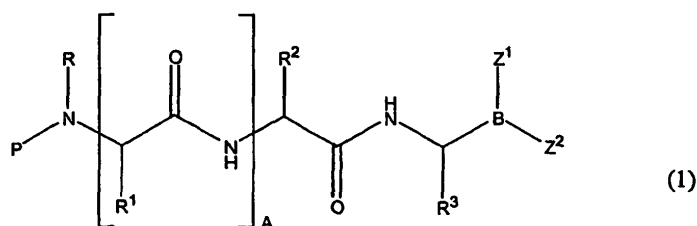
Adams y otros, Patente de EE.UU. No. 5.780.454 (1998), Patente de EE.UU. No. 6.066.730 (2000), Patente de EE.UU. No. 6.083.903 (2000), y Patente de EE.UU. No. 6.297.217 (2001), incorporadas aquí por referencia en su totalidad, describen compuestos de ácido y éster péptido borónicos útiles como inhibidores proteasomas. Las referencias describen igualmente el uso de compuestos de ácido y éster borónicos para reducir el ritmo de degradación de proteína del músculo, para reducir la actividad de NF-κB en una célula, para reducir el ritmo de degradación de proteína p53 en una célula, para inhibir la degradación de ciclina en una célula, para inhibir el desarrollo de una célula de cáncer, para inhibir la presentación de antígeno en una célula, para inhibir la adhesión de célula dependiente de NF-κB, y para inhibir la replicación del VIH. Brand y otros, Patente WO 98/35691, expone que los inhibidores de proteasomas, incluyendo compuestos de ácido borónico, son útiles para el tratamiento de infartos tales como los que se producen durante la apoplejía o el infarto de miocardio. Elliott y otros, Patente WO 99/15183, expone que los inhibidores de proteasomas son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Desgraciadamente, los ácido alquilborónicos son relativamente difíciles de obtener en forma pura analíticamente. Snyder y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, pág. 3611 (1958), exponen que los compuestos de ácido alquilborónico forman fácilmente boroxinas (anhídridos) bajo condiciones deshidratantes. Igualmente, los ácidos alquilborónicos y sus boroxinas son frecuentemente sensibles al aire. Korcek y otros, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, vol. 2, pág. 242, (1972), expone que el ácido butilborónico es fácilmente oxidado por el aire para generar 1-butanol y ácido bórico. Estas dificultades limitan la utilidad farmacéutica de compuestos del ácido borónico, complicando la caracterización de agentes farmacéuticos que comprenden compuestos de ácido borónico y limitando su tiempo de almacenamiento.

En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de formulaciones mejoradas de compuestos de ácido borónico. Idealmente, dichas composiciones serían preparadas de manera conveniente, mostrarían estabilidad potenciada y tiempo de almacenamiento más largo en comparación con el compuesto de ácido borónico libre, y liberarían fácilmente el compuesto de ácido borónico bioactivo cuando se administran a un sujeto que necesite terapia de ácido borónico.

La presente invención proporciona composiciones aceptables farmacéuticamente, estables, preparadas a partir de compuestos de ácido borónico. Igualmente, la invención proporciona procedimientos para la preparación de dichas composiciones. La invención proporciona el descubrimiento de que la liofilización de una mezcla acuosa que comprende un compuesto de ácido borónico y un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo produce una composición estable que libera fácilmente el compuesto de ácido borónico tras disolución en medio acuoso.

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (1):



en la que:

P es hidrógeno o un resto de protección de grupo amino;

R es hidrógeno o alquilo de C₁₋₁₂;

A es 0, 1, ó 2;

R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-12} , cicloalquilo de C_{3-12} , arilo de C_{6-14} , o $-CH_2-R^5$;

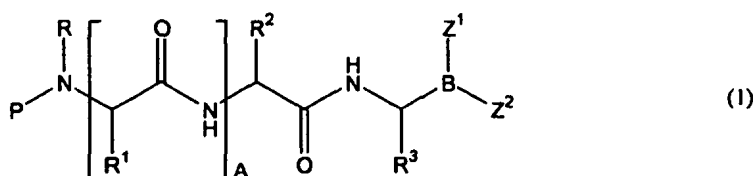
- 5 R^5 , en cada caso, es arilo de C_{6-14} , aril(C_{6-14})alquilo(C_{1-12}), alquil(C_{1-12})arilo(C_{6-14}), cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo comprendiendo 3 a 8 átomos, en el que uno o más átomos está seleccionado entre N, O y S, heteroarilo comprendiendo 5 a 14 átomos, en el que 1-4 átomos están seleccionados entre N, O y S, o $-W-R^6$, en el que W es un calcógeno y R^6 es alquilo de C_{1-12} ;

en la que la porción anillo de cualquiera de dichos arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo en R^1 , R^2 , R^3 , o R^5 puede estar opcionalmente sustituido; y

- 10 Z^1 y Z^2 conjuntamente forman un resto obtenido de manitol, en la que el átomo unido al boro en cada caso es un átomo de oxígeno, y

en la que el compuesto de fórmula (1) opcionalmente está liofilizado.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto liofilizado de la fórmula (1):



en la que:

P es hidrógeno o un resto de protección de grupo amino;

R es hidrógeno o alquilo de C_{1-12} ;

A es 0, 1, ó 2;

- 20 R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-12} , cicloalquilo de C_{3-12} , arilo de C_{5-14} , o $-CH_2-R^5$;

R^5 , en cada caso, es arilo de C_{6-14} , aril(C_{6-14})alquilo(C_{1-12}), alquil(C_{1-12})arilo(C_{6-14}), cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo comprendiendo 3 a 8 átomos, en el que uno o más átomos está seleccionado entre N, O y S, heteroarilo comprendiendo 5 a 14 átomos, en el que 1-4 átomos están seleccionados entre N, O y S, o $-W-R^6$, en el que W es un calcógeno y R^6 es alquilo;

en la que la porción anillo de cualquiera de dichos arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo en R^1 , R^2 , R^3 , o R^5 puede estar opcionalmente sustituido; y

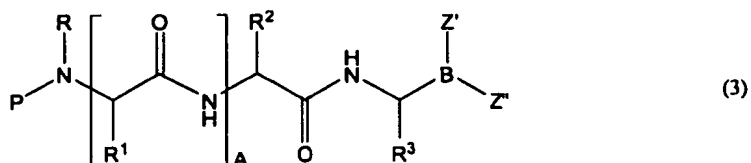
Z^1 y Z^2 se han obtenido de un azúcar, en el que el azúcar es manitol;

comprendiendo el procedimiento:

- 30 (a) preparación de una mezcla que comprende

(i) agua,

(ii) un compuesto de fórmula (3)



en la que P, R, A, R^1 , R^2 , y R^3 son tal como se han descrito anteriormente; y

Z' y Z'' son OH; y

(iii) manitol; y

(b) liofilización de la mezcla.

Las realizaciones preferidas están establecidas en las subreivindicaciones.

En un tercer aspecto, la invención proporciona composiciones preparadas mediante los procedimientos de la invención.

La invención proporciona composiciones aceptables farmacéuticamente, estables, preparadas a partir de compuestos de ácido borónico y procedimientos para la preparación de las composiciones. Igualmente, la invención proporciona nuevos compuestos de éster de boronato.

Para los fines de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones:

- 10 Tal como se usa en la presente invención, los términos “formular” y “formulación” se refieren a la preparación de un compuesto de ácido borónico en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero, preferiblemente un humano. Frecuentemente, la formulación del compuesto de ácido borónico comprende la adición de excipientes, diluyentes, o vehículos aceptables farmacéuticamente. En algunas realizaciones, la formulación del compuesto de ácido borónico comprende la formación de un derivado químico del compuesto de ácido borónico, preferiblemente la
- 15 formación de un éster de boronato. El término “formulación” se refiere a cualquier forma comúnmente usada para la administración farmacéutica, incluyendo sólidos, líquidos, suspensiones, cremas, y geles. Para los fines de la presente invención, la formulación es, preferiblemente, un polvo liofilizado.

Tal como se usa en la presente invención, el término “polvo liofilizado” se refiere a cualquier material sólido obtenido mediante la liofilización de una mezcla acuosa.

- 20 Por “formulación estable” se entiende cualquier formulación de que tiene suficiente estabilidad para tener utilidad como un agente farmacéutico. Preferiblemente, la formulación tiene suficiente estabilidad para permitir el almacenamiento a una temperatura conveniente, preferiblemente entre 0°C y 40°C, durante un período de tiempo razonable, preferiblemente mayor de un mes, más preferiblemente mayor de tres meses, incluso más preferiblemente mayor de seis meses, y lo más preferiblemente mayor de un año.

- 25 Tal como se usa en la presente invención, el término “ácido borónico” se refiere a cualquier compuesto químico que comprende un resto $-B(OH)_2$. Snyder y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, pág. 3611, (1958), exponen que los compuestos de ácido alquil borónicos forman fácilmente anhídridos oligómeros mediante la deshidratación del resto ácido borónico. De acuerdo con ello, salvo que resulte obvio lo contrario a partir del contexto, el término “ácido borónico” está expresamente destinado a abarcar ácidos borónicos libres, anhídridos oligómeros, incluyendo pero sin limitarse a ellos, dímeros, trímeros, y tetrámeros, y mezclas de los mismos.
- 30

- Tal como se usa en la presente invención, el término “compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo” se refiere a cualquier compuesto que tiene dos o más grupos hidroxilo. Para los fines de la presente invención, los dos grupos hidroxilo están preferiblemente separados por al menos dos átomos de conexión, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 átomos de conexión, más preferiblemente 2 ó 3 átomos de conexión. Los
- 35 átomos de conexión pueden en una cadena o un anillo, comprendiendo la cadena o el anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos, los cuales pueden ser N, S o O. Por conveniencia, el término “compuesto dihidroxilo” puede usarse para referirse a un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo, tal como se ha definido anteriormente. De acuerdo con ello, tal como se usa en la presente invención, el término “compuesto dihidroxilo” no está destinado a limitarse a compuestos que tienen únicamente dos grupos hidroxilo.

- 40 Tal como se usa en la presente invención, el término “resto de protección de grupo amino” se refiere a cualquier grupo usado para derivar un grupo amino, especialmente un grupo amino N-terminal de un péptido o aminoácido. Dichos grupos incluyen, sin limitación, restos alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, y sulfonilo. Sin embargo, el término “resto de protección de grupo amino” no está destinado a limitarse a aquellos grupos de protección particulares que comúnmente se usan en síntesis orgánica, ni están destinados a limitarse a grupos que son fácilmente escindibles.
- 45

El término “calcógeno”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a los elementos oxígeno o azufre.

- El término “alquilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a 20 grupos alifáticos de cadena recta o ramificada que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono, más preferiblemente 1-6 átomos de carbono, y aún más preferiblemente 1-4 átomos de carbono, los cuales pueden estar opcionalmente substituidos con uno, dos o tres substituyentes. Salvo que explícitamente se establezca lo contrario, el
- 50 término “alquilo” se entiende que incluye grupos alifáticos saturados, insaturados, y parcialmente insaturados. Cuando estén particularmente destinados a grupos insaturados, se usarán los términos “alquenoilo” o “alquinoilo”. Cuando únicamente estén destinados a grupos saturados, se usará el término “alquilo saturado”. Los grupos alquilo saturados preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, y hexilo.
- 55

El término "cicloalquilo", tal como se usa en la presente invención, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados y parcilmente insaturados que tienen 3 a 12 carbonos, preferiblemente 3 a 8 carbonos y más preferiblemente 3 a 6 carbonos, en el que el grupo cicloalquilo adicionalmente puede estar opcionalmente substituido. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

Un grupo "arilo" es un resto aromático de C₆-C₁₄ que comprende uno a tres anillos aromáticos, los cuales pueden estar opcionalmente substituidos. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo de C₆-C₁₀. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, y fluorenilo. Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo covalentemente unido a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede independientemente estar opcionalmente substituido o no substituido. Preferiblemente, el grupo aralquilo es alquil(C₁-C₆)arilo(C₆-C₁₀), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilinetilo. Un grupo "alcarilo" o "alquilarilo" es un grupo arilo que tiene uno o más substituyentes alquilo. Los ejemplos de grupos alcarilo incluyen, sin limitación, tolilo, xililo, mesitilo, etilfenilo, *terc*-butilfenilo, y metilnaftilo.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a cualquier estructura de anillo estable que tiene desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8 átomos, en la que uno o más átomos están seleccionados entre el grupo constituido por N, O, y S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre del resto heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una fórmula estable. El término "compuesto estable" o "fórmula estable" se entiende que se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y de formulación dentro de un agente terapéutico eficaz.

El grupo heterocíclico puede opcionalmente estar substituido sobre carbono en una o más posiciones con cualquiera de los substituyentes mencionados anteriormente. Igualmente, el grupo heterocíclico puede independientemente estar substituido sobre nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, oxi, o hidroxi, o sobre azufre con oxo o alquilo inferior. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacínilo, tioazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, y morfolinilo. Igualmente, el grupo heterocíclico puede estar fusionado a un grupo arilo, heteroarilo, o heterocíclico. Los ejemplos de dichos heterocíclicos fusionados incluyen, sin limitación, tetrahidroquinoleína y dihidrobenzofurano.

Tal como se usa en la presente invención, los términos "heteroarilo" y "heterociclo aromático" se refieren a grupos que tienen anillos de 5 a 14 átomos, preferiblemente anillos de 5, 6, 9, ó 10 átomos; que tienen 6, 10, ó 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, desde uno hasta cuatro, preferiblemente desde uno hasta aproximadamente tres, heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente substituido sobre carbono en una o más posiciones con cualquiera de los substituyentes mencionados anteriormente. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, e isoxazolilo.

Tal como se usa en la presente invención, un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo "substituido" es uno que tiene desde uno hasta aproximadamente cuatro, preferiblemente desde uno hasta tres, más preferiblemente uno o dos, substituyentes no hidrógeno. Los substituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxi, oxo, nitro, haloalquilo, alquilo, alcarilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, alcoxycarbonilo, carboxi, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano, y ureido. Preferiblemente, los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo constituido por alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₈), alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₂-C₈, ciano, amino, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino(C₁-C₆), bencilamino, dibencilamino, nitro, carboxi, carboalcoxi(C₁-C₆), trifluorometilo, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)alcoxi(C₁-C₆), hidroxi, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₆-C₁₀, alquilsulfonilo de C₆-C₁₀, ariltio de C₆-C₁₀, arilsulfonilo de C₆-C₁₀, arilsulfonilo de C₆-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, alquil(C₁-C₆)arilo(C₆-C₁₀), y haloarilo(C₆-C₁₀).

El término "halógeno" o "halo" se usa en la presente invención para referirse a cloro, bromo, flúor, o yodo.

El término oxo se refiere a un átomo de oxígeno, el cual forma un carbonilo cuando está unido a carbono, un N-óxido cuando está unida a nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando está unido a azufre.

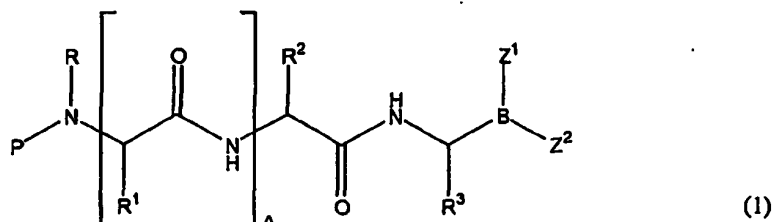
Tal como se usa en la presente invención, el término "acilo" se refiere a un substituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo.

El término "acilamino" se refiere a un grupo amido unido al átomo de nitrógeno. El término "carbamoilo" se refiere a un grupo amido unido al átomo de carbono carbonilo. El átomo de nitrógeno de un substituyente acilamino o carbamoilo puede estar adicionalmente substituido. El término "sulfonamido" se refiere a un substituyente sulfonamido.

unido o bien al átomo de azufre o bien al de nitrógeno. El término "amino" se entiende que incluye NH_2 , alquilamino, arilamino, y grupos amino cíclicos.

El término "ureido" tal como se usa en la presente invención se refiere a un resto urea substituido o no substituido.

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (1):



5

de acuerdo con la reivindicación 1.

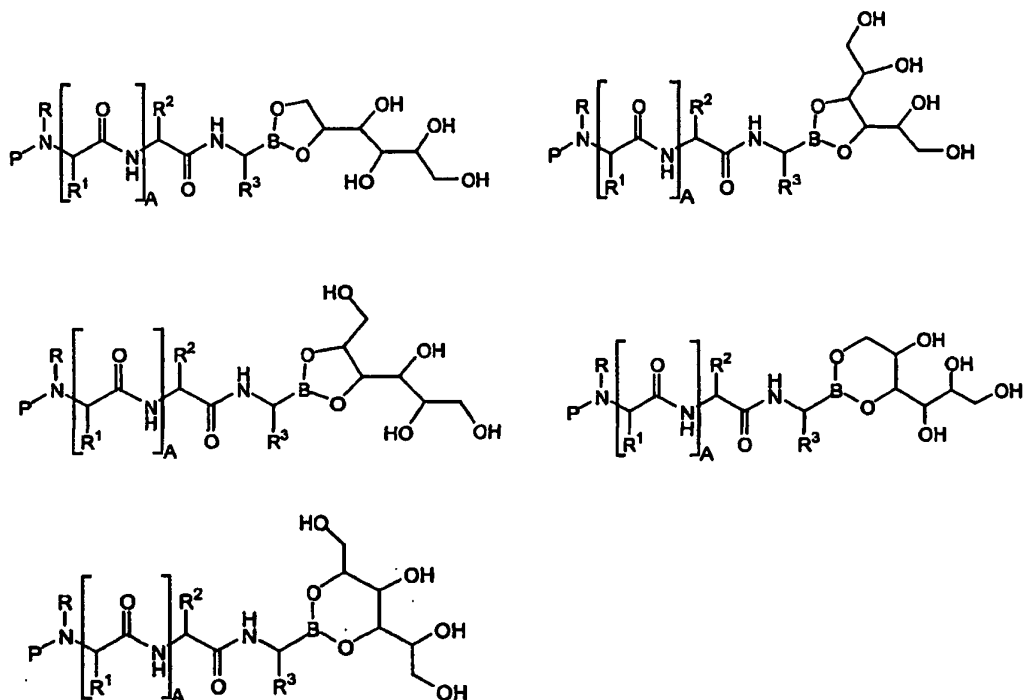
Tal como se usa en la presente invención, el término "resto obtenido de manitol" se refiere a un resto formado mediante la eliminación de los átomos de hidrógeno procedentes de dos grupos hidroxilo de manitol. El resto obtenido a partir de manitol puede estar unido a boro por cualquiera de los dos grupos hidroxilo de manitol. Por ejemplo, en diversas realizaciones, el éster de boronato forma un anillo de 5, 6, 7, 8, ó 9 átomos. En algunas realizaciones preferidas, el éster de boronato forma un anillo de 5 ó 6 átomos.

10

De acuerdo con ello, Z^1 y Z^2 del compuesto de fórmula (1) conjuntamente forman un resto de fórmula $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, en la que los átomos de oxígeno de los dos grupos hidroxilo desprotonados forman uniones covalentes con boro para formar un compuesto de éster de boronato.

15

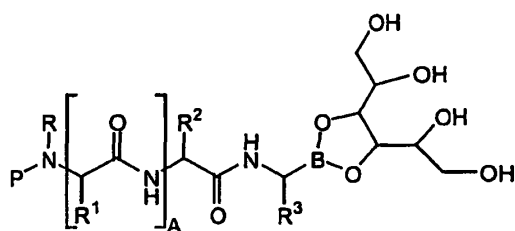
Preferiblemente, el compuesto de éster de boronato tiene una de las estructuras siguientes:



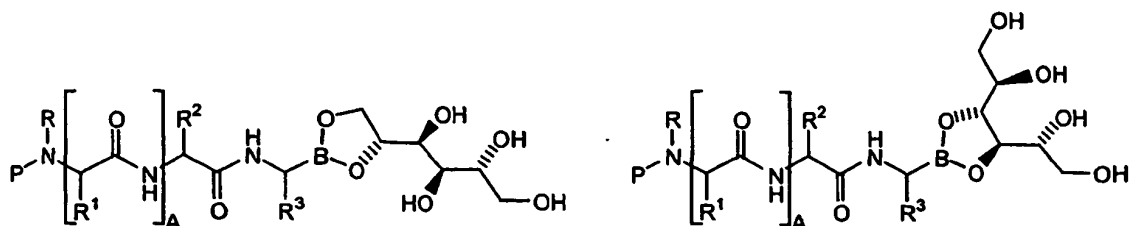
No obstante, son igualmente posibles estructuras con tamaños de anillo de éster de boronato mayores.

20

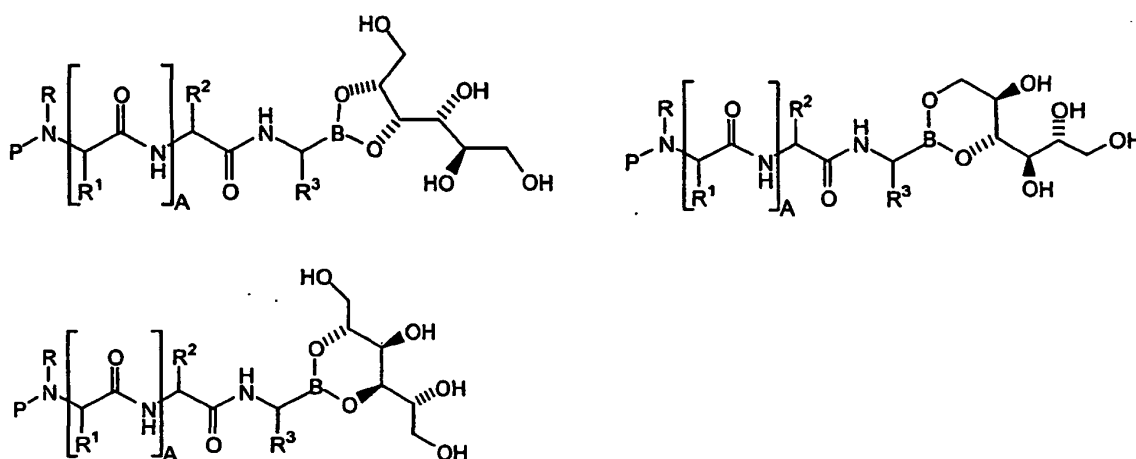
En ciertas realizaciones preferidas, el éster de boronato de manitol forma un anillo de 5 átomos simétricos que tiene la estructura siguiente:



Preferiblemente, el mannitol es de la configuración D, aunque puede usarse también la configuración L. En ciertas realizaciones particularmente preferidas, Z¹ y Z² conjuntamente forman un resto obtenido de D-mannitol. En esas realizaciones, el compuesto de éster de boronato tiene, preferiblemente, una de las estructuras siguientes:

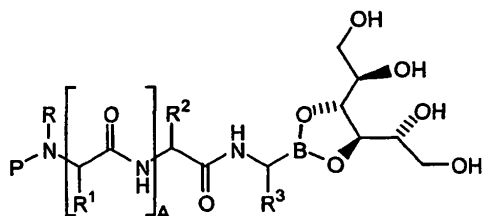


5



No obstante, son igualmente posibles estructuras con tamaños de anillos de éster de boronato mayores.

En ciertas realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de éster de boronato tiene la estructura siguiente:



10

El resto P del compuesto de fórmula (1) es, preferiblemente, hidrógeno o uno de R⁷-C(O)-, R⁷-S(O)-, R⁷-NH=C(O)-, o R⁷-O-C(O)-, en las que R⁷ es uno de alquilo, arilo, alcarilo, o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o cuando Y es R⁷-C(O)- o R⁷-S(O)₂-, R⁷ puede también ser un heterociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 a 10 átomos opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones preferidas, P es uno de $R^7-C(O)-$ o $R^7-S(O)_2-$, y R^7 es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 a 10 átomos opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R^7 es un heterociclo aromático, más preferiblemente piracino, piridilo, quinolino, o quinoxalino, o un heterociclo saturado, preferiblemente morfolino. En algunas realizaciones preferidas, P es (2-piracino)carbonilo o (2-piracino)sulfonilo.

- 5 En algunas realizaciones preferidas, R es hidrógeno. En algunas otras realizaciones preferidas, R es alquilo, preferiblemente alquilo de C_1-C_6 , más preferiblemente alquilo de C_1-C_4 , y lo más preferiblemente metilo o etilo.

La variable A en la fórmula (1) puede ser 0, 1, ó 2. Así, cuando A es cero, el resto de dentro de los paréntesis no está presente y el compuesto de éster de boronato es un dipéptido. De manera similar, cuando A es 1, el resto de dentro de los paréntesis está presente y el compuesto es un tripéptido. Cuando A es 2, el compuesto es un tetrapéptido. En ciertas realizaciones particularmente preferidas, A es cero.

Para los fines de la invención, los términos "péptido", "dipéptido", y "tripéptido" están destinados a abarcar compuestos que comprenden restos de aminoácidos naturales, restos de aminoácido no naturales, o una combinación de restos de aminoácidos naturales y no naturales. A partir de las fórmulas (1)-(3), resultará evidente que los términos "péptido", "dipéptido", y "tripéptido" se usan en la presente invención para referirse a compuestos en los cuales la funcionalidad ácido carboxílico del resto aminoácido C-terminal está reemplazada por una funcionalidad de ácido borónico o éster de boronato.

Se prefiere que los sustituyentes R^1 , R^2 , y R^3 en la fórmula (1) sean cada uno independientemente uno de hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , o arilo de C_6-C_{10} , o $-CH_2-R^5$, en la que cada R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 puede estar opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno independientemente uno de alquilo de C_1-C_8 o $-CH_2-R^5$, y R^5 es uno de cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o $-W-R^6$ en la que W es calcógeno y R^6 es alquilo. Preferiblemente, R^5 es uno de arilo de C_6-C_{10} , aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo de C_3-C_{10} , alcoxi de C_1-C_8 , o alquiltio de C_1-C_8 o un anillo heteroarilo de 5 a 10 átomos.

En ciertas aplicaciones particularmente preferidas, el compuesto de fórmula (1) es uno de:

- Boronato de N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol;
- 25 Boronato de N-(2-quinoleino)sulfonil-L-homofenilalanina-L-leucina D-mannitol;
- Boronato de N-(3-piridino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol;
- Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol;
- Boronato de N-(4-morfolino)carbonil- β -(1-naftil)-L-alanina-L-leucina D-mannitol;
- Boronato de N-(8-quinoleino)sulfonil- β -(1-naftil)-L-alanina-L-leucina D-mannitol;
- 30 Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-(O-bencil)-L-tirosina-L-leucina D-mannitol;
- Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-L-tirosina-L-leucina D-mannitol; o
- Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-[O-(2-piridilmetil)]-L-tirosina-L-leucina D-mannitol.

En algunas realizaciones preferidas, la composición comprende además uno o más de otros excipientes, vehículos, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizadores aceptables farmacéuticamente, y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones aceptables farmacéuticamente conteniendo estos materiales se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990).

Los compuestos y composiciones de acuerdo con el primer aspecto de la invención pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en la presente memoria, o mediante cualquier procedimiento adecuado para producir el compuesto o composición. Por ejemplo, los ésteres de boronato de fórmula (1) pueden prepararse a partir de los ácidos borónicos correspondientes mediante liofilización en la presencia de manitol, tal como se describe en la presente memoria, o, como alternativa, pueden prepararse a partir de otro éster de boronato mediante transesterificación. Como alternativa, los ésteres de boronato de fórmula (1) pueden prepararse mediante la incorporación de manitol en una fase previa en la síntesis.

45 En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la formulación de un compuesto de ácido borónico de acuerdo con la reivindicación 14.

En ciertas realizaciones preferidas, la mezcla comprende uno o más co-disolventes además del agua. Preferiblemente, el co-disolvente es miscible con agua. Más preferiblemente, el co-disolvente es un alcohol, incluyendo, sin limitación, etanol y *tert*-butanol. La composición de la mezcla disolvente puede variar desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 95% v/v de alcohol. En algunas realizaciones, la mezcla disolvente acuosa comprende desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 50% de alcohol, preferiblemente desde aproximadamente

35% hasta aproximadamente 45% de alcohol. En ciertas realizaciones, la mezcla disolvente acuosa comprende aproximadamente 40% de *terc*-butanol.

En algunas otras realizaciones, la mezcla disolvente acuosa comprende desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15% de alcohol, preferiblemente desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 10% de alcohol. En ciertas realizaciones preferidas, la mezcla disolvente acuosa comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 10% de etanol.

Preferiblemente, el compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo y el compuesto de ácido borónico están presentes en la mezcla en una relación p/p que varía desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la relación p/p de compuesto dihidroxi a compuesto de ácido borónico es aproximadamente 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, ó 100:1. Son igualmente posibles otras relaciones.

La mezcla acuosa puede prepararse mediante cualquier orden de adición. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto dihidroxi se agrega a una mezcla acuosa que comprende un compuesto de ácido borónico. En algunas otras realizaciones, el compuesto de ácido borónico se agrega a una mezcla acuosa que comprende un compuesto dihidroxi. En otras realizaciones aún, el compuesto de ácido borónico y el compuesto dihidroxi pueden agregarse al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso inicialmente agregar el compuesto de ácido borónico y/o el compuesto dihidroxi a una mezcla disolvente conteniendo un porcentaje superior de co-disolvente del deseado para la etapa de liofilización, y, a continuación, diluir con agua.

En algunas realizaciones preferidas, la mezcla comprende además uno o más excipientes, vehículos, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizadores aceptables farmacéuticamente, y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones aceptables farmacéuticamente conteniendo estos materiales se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990).

Tras la reconstitución en medio acuoso, se establece un equilibrio entre cualquier éster de boronato presente en la composición y el ácido borónico correspondiente. Típicamente, el equilibrio se alcanza rápidamente, por ejemplo, en 10-15 minutos, después de la adición de agua. Las concentraciones relativas de éster de boronato y ácido borónico presentes en el equilibrio depende del pH de la solución, temperatura, y la relación de compuesto dihidroxi a compuesto de ácido borónico.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones preferidas de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de una formulación liofilizada de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico con D-mannitol

Se pesaron aproximadamente 40 mg de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico dentro de un recipiente, y se agregaron 16 ml de *terc*-butanol. El recipiente se cerró y la suspensión se calentó a aproximadamente 45°C durante 5 minutos para completar la disolución del compuesto. Se agregó agua (24 ml) con agitación, seguido de 0,4 g de mannitol, agregado como un excipiente, al 1% p/v. La mezcla se agitó para completar la dosolución y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una membrana de nilón de 0,45 µm. Se introdujeron partes alícuotas de un mililitro en botellas de suero de 5 ml. Dentro de las botellas se insertaron parcialmente tapones de caucho rajados y las botellas se introdujeron en un criodesecador con una temperatura de almacenamiento de -45°C. Después de aproximadamente 1 hora, se aplicó vacío. La temperatura de almacenamiento se dejó subir gradualmente hasta -35°C y se mantuvo a -35°C hasta que desapareció el hielo de las muestras (aproximadamente 40 horas). A continuación, se apagó el control de la temperatura de almacenamiento y la temperatura de almacenamiento se dejó subir gradualmente hasta 0°C. Se llevó a cabo un ciclo de secado secundario incrementando la temperatura de almacenamiento en 3 incrementos a 25°C a lo largo de un período de tiempo de 1,5 horas. La temperatura de almacenamiento se mantuvo a 25°C durante 2 horas. Las muestras se sellaron bajo nitrógeno y se retiraron del criodesecador.

El contenido de humedad residual de las muestras se determinó mediante análisis de Karl Fischer, usando tres productos liofilizados. El contenido en agua fue del 0,88% en peso.

El análisis espectral de masas por bombardeo de átomos rápidos (FAB) del producto liofilizado mostró una señal fuerte a $m/z = 531$, indicativa de la formación de un aducto de éster de boronato covalente entre el ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico y D-mannitol. Como la matriz se usó glicerol, y a $m/z = 441$ se observó una señal para el aducto de glicerol con ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico. Sin embargo, la intensidad de la señal a $m/z = 441$ fue muy débil comparada con la señal a $m/z = 531$, posiblemente indicativa de la estabilidad potenciada del aducto de D-mannitol.

Ejemplo 2: Preparación a escala de producción de una formulación liofilizada de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico con D-mannitol

En un recipiente para la formación del compuesto limpio, se preparó una solución de 97% de *terc*-butanol/3% de agua para inyección mediante calentamiento de la cantidad requerida de *terc*-butanol a 35°C y adición de agua para inyección. Aproximadamente se reservó el 5% de la solución para uso en el lavado. La solución se enfrió a 15-30°C, y se agregó con agitación ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico. El recipiente se lavó con la solución de *terc*-butanol/agua reservada, y los lavados se agregaron al recipiente principal. La mezcla se agitó hasta que el compuesto de ácido borónico se disolvió completamente. Se agregó manitol, lavándose el manitol residual dentro del recipiente de reacción con agua reciente para inyección. Se agregó agua para inyección suficiente para reducir el contenido en alcohol total al 40% v/v. La mezcla se agitó hasta que el manitol se disolvió completamente. La mezcla se filtró a través de un filtro de 0,22 micrómetros. Dentro de viales previamente esterilizados, se introdujeron cantidades alícuotas de la solución filtrada. Los viales se sellaron con tapones de liofilización y se colocaron sobre las bandejas de la cámara del liofilizador mantenido a -45°C. Después de dos horas, se hizo el vacío en la cámara del criodesecador y la presión de la cámara se ajustó a 100-200 micrómetros con nitrógeno estéril. Las bandejas de la cámara del liofilizador se calentaron a -30°C usando una pendiente de velocidad apropiada, y se mantuvieron a dicha temperatura durante 10-15 horas. Después de que en cada uno de los termopares del producto marcara -33°C o más calientes, la temperatura de almacenamiento se ajustó a -15°C durante 7 horas usando una pendiente de velocidad apropiada y se mantuvo a dicha temperatura durante 5 horas. Después de que todos los termopares del producto registraran la temperatura de almacenamiento, las bandejas se calentaron a 0°C durante un periodo de al menos 7 horas usando una pendiente de velocidad apropiada. Cuando todos los termopares registraron 0°C, las bandejas se calentaron a 27°C y se mantuvieron a dicha temperatura durante 4 horas. Al final de la fase de secado terminal, la presión de la cámara se restauró usando nitrógeno estéril, y los viales se sellaron y retiraron.

Ejemplo 3: Reconstitución de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico

La formulación liofilizada de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico con D-mannitol se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Una muestra se reconstituyó con 2 ml de agua. La disolución se completó en 1-2 minutos de agitación. La solución completa se transfirió a un matraz volumétrico, se diluyó, y se analizó mediante HPLC para determinar el contenido de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico. El contenido en fármaco total fue de 1,09 mg. Una segunda muestra se reconstituyó con 1 ml de propilenoglicol:EtOH:H₂O, 40:10:50. La disolución se completó con 1 minuto de agitación. El contenido en fármaco total fue de 1,11 mg.

La formulación liofilizada se reconstituyó también con solución salina al 0,9% p/v. El material liofilizado se disolvió fácilmente a concentraciones de hasta 6 mg/ml. Por el contrario, el ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico sólido no fue soluble en solución salina al 0,9% p/v a una concentración de 1 mg/ml.

Con fin de asegurarse que el ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico libre se había liberado rápidamente tras la reconstitución de la formulación liofilizada en solución acuosa, la formulación liofilizada se disolvió en DMSO puro y se ensayó para determinar la inhibición de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma 20S tal como se ha descrito en la Patente de EE.UU. No. 5.780.454. La inhibición de la proteasoma puede observarse únicamente si la hidrólisis bajo las condiciones del ensayo es rápida. El valor K_i observado de 0,3 nM es equivalente al observado para el ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico libre, lo que indica la completa y rápida hidrólisis del aducto de D-mannitol bajo las condiciones del ensayo.

Ejemplo 4: Análisis mediante HPLC de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico

Parámetros del sistema:

Columna: Adsorbosphere-HS-C18, 5μ, 250 x 4,6 mm

Fase móvil: 65:35 metanol/agua conteniendo 0,1% de TFA

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección/Sensibilidad: PDA y UV a 255 nm, 0,1 aufs

Volumen de inyección: 25 μl

Solución patrón interno: 0,18 mg/ml de difenilamina en metanol

Preparación de muestra: Porciones de 0,5-1,5 mg pesadas con exactitud de la muestra o del patrón de referencia se disolvieron en 2,00 ml de la solución de patrón interno.

Parámetros cromatográficos:

	Muestra	Patrón interno
<i>Tiempo de retención</i>	8,4 min	18,9 min
<i>Factor de capacidad, k'</i>	2,0	5,8

Asimetría (10%)	1,7	1,3
-----------------	-----	-----

(Cont.)

Retención rel., α	0,34
Resolución, $R_s = \Delta T / \Sigma W_{1/2}$	15,1

ΔT y $\Sigma W_{1/2}$ son, respectivamente, las diferencias en tiempos de retención y la suma de la semi-anchura de los picos de la muestra y del patrón interno. Se admite la variación menor de la fase móvil para lograr resultados similares a los anteriores.

5 Ejemplo 5: Estabilidad de las formulaciones

Ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico sólido

Se preparó ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico tal como se describe en la Patente de EE.UU. No. 5.780.454. El producto se obtuvo en forma de un polvo amorfo de color blanco. El producto fue estable durante más de 2 años cuando se almacenó a -20°C , tal como se determinó mediante análisis por HPLC (pureza >97%). Cuando se almacenó a $2-8^{\circ}\text{C}$, el producto no fue estable durante más de 3-6 meses.

Ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico líquido

Se preparó una formulación estéril (0,5 mg/ml) de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico en solución salina al 0,9% p/v, etanol al 2% v/v y ácido ascórbico al 0,1% p/v. Cuando se almacenó a $2-8^{\circ}\text{C}$, la formulación líquida no fue estable durante más de 6 meses, tal como se determinó mediante análisis por HPLC.

Boronato de N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol liofilizado

El producto liofilizado se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 y se almacenó a 5°C , a temperatura ambiente, 37°C , y a 50°C . La estabilidad se controló durante aproximadamente 18 meses mediante reconstitución periódica de una muestra y análisis de los contenidos totales de la botella mediante HPLC. Durante este periodo de tiempo, no hubo pérdida de fármaco en el producto liofilizado almacenado a cualquier temperatura y no hubo evidencia de picos de degradación del producto en los cromatogramas de la HPLC.

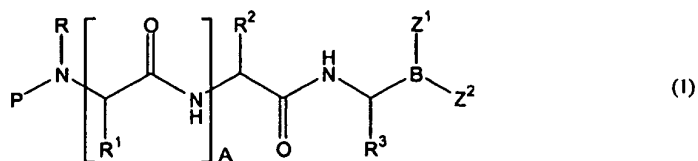
Solución de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico reconstituido

El producto liofilizado se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1, y las muestras (2,5 mg/vial) se reconstituyeron con 2,5 ml de solución salina estéril al 0,9% p/v. La disolución se completó en 10 segundos y proporcionó una solución transparente, incolora, que contenía 1 mg/ml de ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico. La solución no mostró signos de degradación cuando se almacenó a temperatura ambiente (23°C) durante 43 horas. No se adoptaron cuidados especiales para proteger la solución de la luz.

El uso de los términos “un” y “uno” y “el” y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) debe interpretarse que cubren tanto el singular como el plural, salvo que se indique lo contrario en la presente invención o se contradiga claramente por el contexto. Los términos “comprende”, “tiene”, “incluye”, y “contiene” deben considerarse como términos abiertos (es decir, significan “incluye, pero sin limitarse a,”) salvo que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en la presente invención están meramente destinados a servir como un procedimiento abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, salvo que se indique lo contrario en la presente invención, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en la presente invención. Todos los procedimientos descritos en la presente invención pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado salvo que se indique lo contrario en la presente invención o de otra forma se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y la totalidad de los ejemplos, o del lenguaje de los ejemplos (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en la presente invención, está destinado meramente a iluminar mejor la invención y no plantea una limitación sobre el ámbito de la invención, salvo que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debería considerarse como indicativo de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1):



en la que:

- 5 P es hidrógeno o un resto de protección de grupo amino;
R es hidrógeno o alquilo de C₁₋₁₂;
A es 0, 1, ó 2;
R¹, R², y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₄, o -CH₂-R⁵;
- 10 R⁵, en cada caso, es arilo de C₆₋₁₄, aril(C₆₋₁₄)alquilo(C₁₋₁₂), alquil(C₁₋₁₂)arilo(C₆₋₁₄), cicloalquilo de C₃₋₁₂, heterociclilo comprendiendo 3 a 8 átomos, en el que uno o más átomos está seleccionado entre N, O y S, heteroarilo comprendiendo 5 a 14 átomos, en el que 1-4 átomos están seleccionados entre N, O y S, o -W-R⁶, en el que W es un calcógeno y R⁶ es alquilo de C₁₋₁₂;
- 15 en la que la porción anillo de cualquiera de dichos arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo en R¹, R², R³, o R⁵ puede estar opcionalmente substituido; y
Z¹ y Z² conjuntamente forman un resto obtenido de manitol, en la que el átomo unido al boro en cada caso es un átomo de oxígeno, y
en la que el compuesto de fórmula (1) está opcionalmente liofilizado.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es 0.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
R¹, R², y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀, o -CH₂-R⁵;
- R⁵, en cada caso, es arilo de C₆₋₁₀, aril(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)arilo(C₆₋₁₀), cicloalquilo de C₃₋₁₀, alcoxi de C₁₋₈, o alquiltio de C₁₋₈;
- 25 en el que la porción anillo de cualquiera de dichos grupos arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de R¹, R², R³, o R⁵ puede estar opcionalmente substituido.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que P es R⁷-C(O)-, R⁷-S(O)₂-, R⁷-NH-C(O)-, o R⁷-O-C(O)-;
- en el que R⁷ es alquilo de C₁₋₂, arilo de C₆₋₁₄, alquil(C₁₋₁₂)arilo(C₆₋₁₄), o aril(C₆₋₁₄)alquilo(C₁₋₁₂), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o cuando P es R⁷-C(O)- o R⁷-S(O)₂-, R⁷ puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente saturado, o aromático de 5 a 10 átomos opcionalmente substituido, en el que 1-4 átomos están seleccionados entre N, O y S.
- 30 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que
A es cero;
R es hidrógeno o alquilo de C₁₋₈; y
- 35 R³ es alquilo de C₁₋₆.
6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que P es R⁷-C(O)- o R⁷-S(O)₂-, y R⁷ es un heterociclo aromático.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que P es (2-piracino)carbonilo.
8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que P es (2-piracino)sulfonilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un éster de manitol del:

Acido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico;
 Acido N-(2-quinoleino)sulfonil-L-homofenilalanina-L-leucina borónico;
 Acido N-(3-piridino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico;
 Acido N-(4-morfolino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico;
 5 Acido N-(4-morfolino)carbonil-β-(1-naftil)-L-alanina-L-leucina borónico;
 Acido N-(8-quinoleino)sulfonil-β-(1-naftil)-L-alanina-L-leucina borónico;
 Acido N-(4-morfolino)carbonil-(O-bencil)-L-tirosina-L-leucina borónico;
 Acido N-(4-morfolino)carbonil-L-tirosina-L-leucina borónico; o
 Acido N-(4-morfolino)carbonil-[O-(2-piridilmetil)]-L-tirosina-L-leucina borónico.

10 **10.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

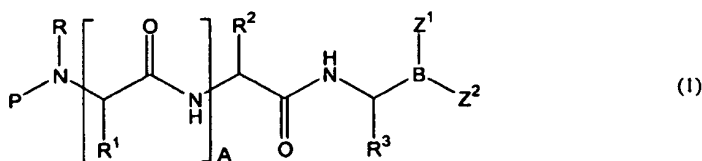
Boronato de N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol;
 Boronato de N-(2-quinoleino)sulfonil-L-homofenilalanina-L-leucina D-mannitol;
 Boronato de N-(3-piridino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol;
 Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol;
 15 Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-β-(1-naftil)-L-alanina-L-leucina D-mannitol;
 Boronato de N-(8-quinoleino)sulfonil-β-(1-naftil)-L-alanina-L-leucina D-mannitol;
 Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-(O-bencil)-L-tirosina-L-leucina D-mannitol;
 Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-L-tirosina-L-leucina D-mannitol; o
 Boronato de N-(4-morfolino)carbonil-[O-(2-piridilmetil)]-L-tirosina-L-leucina D-mannitol.

20 **11.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que el mannitol es D-mannitol.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es boronato de N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol.

13. Un compuesto liofilizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 10 y 12.

14. Un procedimiento de preparación de un compuesto liofilizado de la fórmula (1):



25

en la que:

P es hidrógeno o un resto de protección de grupo amino;

R es hidrógeno o alquilo de C₁₋₁₂;

A es 0, 1, ó 2;

30 R¹, R², y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₄, o -CH₂-R⁵;

R⁵, en cada caso, es arilo de C₆₋₁₄, aril(C₆₋₁₄)alquilo(C₁₋₁₂), alquil(C₁₋₁₂)arilo(C₆₋₁₄), cicloalquilo de C₃₋₁₂, heterociclilo comprendiendo 3 a 8 átomos, en el que uno o más átomos está seleccionado entre N, O y S, heteroarilo comprendiendo 5 a 14 átomos, en el que 1-4 átomos están seleccionados entre N, O y S, o -W-R⁶, en el que W es calcógeno y R⁶ es alquilo;

35

en la que la porción anillo de cualquiera de dichos arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo en R^1 , R^2 , R^3 , o R^5 puede estar opcionalmente substituido; y

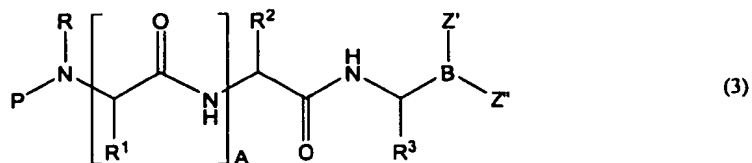
Z^1 y Z^2 se han obtenido de un azúcar, en el que el azúcar es manitol;

comprendiendo el procedimiento:

5 (a) preparación de una mezcla que comprende

(i) agua,

(ii) un compuesto de fórmula (3)



en la que P, R, A, R^1 , R^2 , y R^3 son tal como se han descrito anteriormente; y

10 Z^1 y Z^2 son OH; y

(iii) manitol; y

(b) liofilización de la mezcla.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que

A es cero;

15 R es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_8 ; y

R^3 es alquilo de C_1 - C_6 .

16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que

R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_1 - C_8 , cicloalquilo de C_3 - C_{10} , arilo de C_6 - C_{10} , o $-CH_2-R^5$;

20 R^5 , en cada caso, es arilo de C_6 - C_{10} , aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_6), alquil(C_1 - C_6)arilo(C_6 - C_{10}), cicloalquilo de C_3 - C_{10} , alcoxi de C_1 - C_8 , o alquitio de C_1 - C_8 ;

en la que la porción anillo de cualquiera de dichos grupos arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de R^1 , R^2 , R^3 , o R^5 puede estar opcionalmente substituido.

17. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que P es $R^7-C(O)-$, $R^7-S(O)_2-$, $R^7-NH-C(O)-$, o $R^7-O-C(O)-$;

25 en el que R^7 es alquilo de C_1 - C_2 , arilo de C_6 - C_{14} , alquil(C_1 - C_{12})arilo(C_6 - C_{14}), o aril(C_6 - C_{14})alquilo(C_1 - C_{12}), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o cuando P es $R^7-C(O)-$ o $R^7-S(O)_2-$, R^7 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente saturado, o aromático de 5 a 10 átomos opcionalmente substituido, en el que 1-4 átomos están seleccionados entre N, O y S.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que P es $R^7-C(O)-$ o $R^7-S(O)_2-$ y R^7 es un heterociclo aromático.

30 **19.** El procedimiento de la reivindicación 18, en el que P es (2-piracino)carbonilo.

20. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que P es (2-piracino)sulfonilo.

21. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula (3) es:

Acido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico;

Acido N-(2-quinoleino)sulfonil-L-homofenilalanina-L-leucina borónico;

35 Acido N-(3-piridino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico;

Acido N-(4-morfolino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico;

Acido N-(4-morfolino)carbonil- β -(1-naftil)-L-alanina-L-leucina borónico;

Acido N-(8-quinoleino)sulfonil- β -(1-naftil)-L-alanina-L-leucina borónico;

Acido N-(4-morfolino)carbonil-(O-bencil)-L-tirosina-L-leucina borónico;

Acido N-(4-morfolino)carbonil-L-tirosina-L-leucina borónico; o

5 Acido N-(4-morfolino)carbonil-[O-(2-piridilmetil)]-L-tirosina-L-leucina borónico.

22. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el compuesto de fórmula (3) es ácido N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina borónico.

23. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula (1) es boronato de N-(2-piracino)carbonil-L-fenilalanina-L-leucina D-mannitol.

10 **24.** El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el resto obtenido de mannitol y el compuesto de fórmula (3) están presentes en una relación de al menos 1:1.

25. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el resto obtenido de mannitol y el compuesto de fórmula (3) están presentes en una relación de al menos 5:1.

26. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la mezcla comprende además un disolvente miscible en agua.

15 **27.** El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el disolvente miscible en agua es un alcohol.

28. El procedimiento de la reivindicación 27, en el que el alcohol es *terc*-butanol.

29. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el mannitol es D-mannitol.

30. El procedimiento de la reivindicación 14, que comprende además (c) la reconstitución de la mezcla liofilizada con un vehículo aceptable farmacéuticamente.

20 **31.** Una composición que comprende (i) el compuesto de la reivindicación 1 y (ii) un vehículo aceptable farmacéuticamente.

32. Una composición que comprende (i) el compuesto de la fórmula (1) preparado de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 14 y (ii) un vehículo aceptable farmacéuticamente.

33. Una torta liofilizada que comprende el compuesto de la reivindicación 1.

25 **34.** Una torta liofilizada que comprende el compuesto de la fórmula (1) preparado de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 14.