

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5944986号
(P5944986)

(45) 発行日 平成28年7月5日(2016.7.5)

(24) 登録日 平成28年6月3日(2016.6.3)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 F 5/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/69 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 F 5/02 D
 A 6 1 K 31/69
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 7 (全 79 頁)

(21) 出願番号 特願2014-517144 (P2014-517144)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月21日(2012.6.21)
 (65) 公表番号 特表2014-520155 (P2014-520155A)
 (43) 公表日 平成26年8月21日(2014.8.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/043485
 (87) 国際公開番号 W02012/177835
 (87) 国際公開日 平成24年12月27日(2012.12.27)
 審査請求日 平成27年6月19日(2015.6.19)
 (31) 優先権主張番号 61/499,962
 (32) 優先日 平成23年6月22日(2011.6.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509021085
 セファロン、インク、
 アメリカ合衆国、19355 ペンシルバ
 ニア州、フレーザー、41 ムアーズ ロ
 ード、ピー、オー、ボックス 4011
 (74) 代理人 100104411
 弁理士 矢口 太郎
 (72) 発明者 バケイル、ロジャー ピー、
 アメリカ合衆国、19355 ペンシルバ
 ニア州、マルバーン、8 デヴォンシア
 レーン
 (72) 発明者 マラモ、ジョン ピー、
 アメリカ合衆国、19343 ペンシルバ
 ニア州、グレンモア、98 マクロード
 ボンド ロード

最終頁に続く

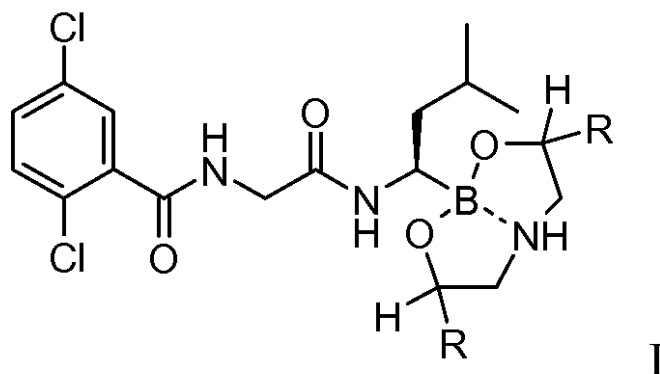
(54) 【発明の名称】 プロテアソーム阻害剤、ならびにそれらの調製、精製、および使用のためのプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のボロン酸エステルであって、

【化 1】



式中、R は H またはメチルである、ボロン酸エステル。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のボロン酸エステルにおいて、R は H であるボロン酸エステル。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のボロン酸エステルにおいて、R は C H₃ であるボロン酸エステル。

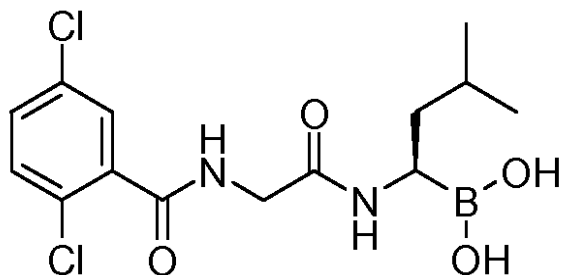
【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のボロン酸エステルと医薬的に許容できる賦形剤とを合わせる工程を有する医薬組成物を調製するための方法。

【請求項 5】

化合物 1 の医薬組成物を調製するための方法であって、

【化 2】



10

化合物 1

(a) 請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程と、

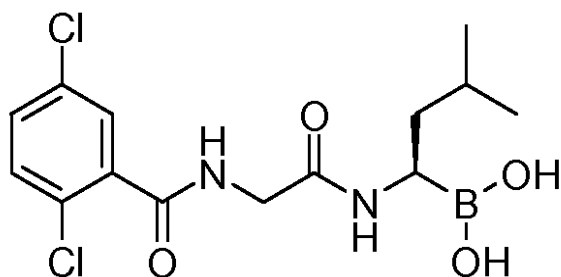
(b) 化合物 1 と医薬的に許容できる賦形剤とを合わせる工程とを有する方法。

20

【請求項 6】

化合物 1 を精製するための方法であって、

【化 3】



30

化合物 1

(a) 化合物 1 を請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のボロン酸エステルに転化する工程と、

(b) 前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

(c) 前記溶液から前記結晶化されたボロン酸エステルを単離する工程と、

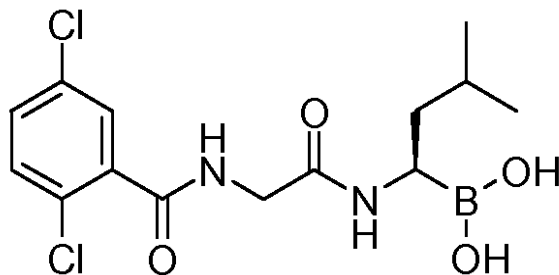
(d) 前記単離されたボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する方法。

40

【請求項 7】

化合物 1 を調製するための方法であって、

【化 4】



化合物 1

10

(a) 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

(b) 前記結晶化されたボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロテアソーム阻害剤、ならびにそれらの調製、精製、および使用のためのプロセスに関する。

20

【背景技術】

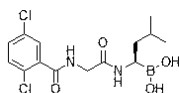
【0002】

[(1R)-1-(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチルアミノ-3-メチルブチル]ボロン酸(化合物 1)は、ペプチドボロン酸クラスのプロテアソーム阻害剤であり、これは多発性骨髄腫の処置に有用であり得る。化合物 1 およびこれらの類縁体は、米国特許第 7,442,830 号明細書('830 特許)および米国特許第 7,687,662 号明細書('662 特許)に記載される。化合物 1 は、それ自体で容易に縮合し、無水物ダイマーおよびトリマー、例えばトリマー N,N',N''-ボロキシ-2,4,6-トリイルトリス{[(1R)-3-メチルブタン-1,1-ジイル]イミノ(2-オキソエタン-2,1-ジイル)}トリス(2,5-ジクロロベンズアミド)を形成する。本明細書に使用される場合、「化合物 1」という用語は、遊離ボロン酸および縮合無水物形態を含み、遊離ボロン酸モノマーとしての化合物 1 の記述は、同様に無水物形態を含むことを意図する。化合物 1 の遊離ボロン酸モノマーおよびそのトリマー無水物の化学構造を以下に与える。

30

【0003】

【化 1】

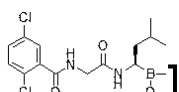


化合物 1 (遊離ボロン酸モノマー)

40

【0004】

【化 2】



化合物 1 (トリマー無水物)

【0005】

化合物 1 は、薬学的見地から取扱いが困難であり、非結晶性であるので精製するのが困難であり、不安定である。化合物 1 を調製および精製するための改善された方法が必要と

50

されている。化合物 1 の高純度および貯蔵安定性形態も必要とされている。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

（特許文献 1） 米国特許第 6,083,903 号明細書

（特許文献 2） 国際公開第 2009/020448 号

（非特許文献）

（非特許文献 1） Kuppermann et al. (Cancer Res. (March 2010) 70:1970-1980).

10

（非特許文献 2） Kupperman et al. "Evaluation of the Preclinical Models of Human Cancer Research", 70(5), 1970-1980 CODEN: CNREA8; ISSN: 008-5472, 2010, XP002682750, February 2010 Pages 1972-1973; Supplementary data

（非特許文献 3） KUPPERMAN, ERIK ET AL: "Evaluation of the Proteasome Inhibitor MLN9708 in Preclinical Models of Human Cancer", CANCER RESEARCH, 70(5), 1970-1980 CODEN: CNREA8; ISSN: 0008-5472, 2010, XP002682750, page 1972-73; supplementary data

20

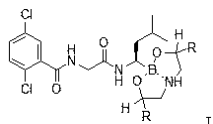
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式 I のボロン酸エステルを提供し、

【化 3】



30

【0007】

式中、R は H またはメチルである。1 つの実施形態において、R は H である。別の実施形態において、R は CH₃ である。

【0008】

本発明はさらに、本発明のボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【0009】

本発明はさらに、少なくとも 99.5% の化学的純度を有する化合物 1 を提供する。

【0010】

本発明はまた、本発明の化合物 1 および医薬的に許容できる賦形剤を有する医薬組成物を提供する。

40

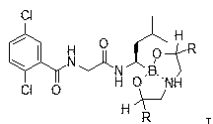
【0011】

本発明はさらに、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供し、

このプロセスは、

（a）式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程であって、

【化 4】



50

【 0 0 1 2 】

式中、RはHまたはメチルである、前記転化する工程と

(b) この化合物 1 を医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程とを有する。

【 0 0 1 3 】

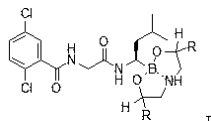
1つの実施形態において、RはHである。別の実施形態において、Rはメチルである。

【 0 0 1 4 】

本発明はさらに、化合物 1 を精製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、

(a) 化合物 1 を式 I のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 5】



10

【 0 0 1 5 】

(b) 式 I のボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

(c) この溶液から式 I の結晶化されたボロン酸エステルを単離する工程と、

(d) 式 I の単離されたボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 0 1 6 】

1つの実施形態において、RはHである。別の実施形態において、Rはメチルである。

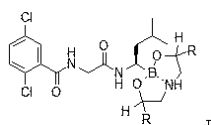
【 0 0 1 7 】

本発明はさらに、化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

このプロセスは、

(a) 式 I のボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

【化 6】



20

【 0 0 1 8 】

(b) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

30

【 0 0 1 9 】

1つの実施形態において、RはHである。別の実施形態において、Rはメチルである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】図 1 は、化合物 1 のジエタノールアミンエステル（すなわち、式 X のボロン酸エステル）の X R P D パターンである。

【図 2】図 2 は、化合物 1 のジイソプロパノールアミンエステル（すなわち、式 I X のボロン酸エステル）の X R P D パターンである。

【図 3】図 3 は、化合物 1 の N - メチルジエタノールアミンエステルの X R P D パターンである。

40

【図 4】図 4 は、化合物 1 の N - メチルイミノ二酢酸エステルの X R P D パターンである。

【図 5】図 5 は、化合物 1 のクエン酸エステルの形態 1 として投与されたラットにおける化合物 1 の血漿レベルである。

【図 6】図 6 は、化合物 1 のクエン酸エステルの形態 1 として投与されたラットにおける化合物 1 の血液レベルである。

【図 7】図 7 は、化合物 1 のクエン酸エステルの形態 2 として投与されたラットにおける化合物 1 の血漿レベルである。

【図 8】図 8 は、化合物 1 のクエン酸エステルの形態 2 として投与されたラットにおける化合物 1 の血液レベルである。

50

【図 9】図 9 は、式 X のボロン酸エステルとして投与されたラットにおける化合物 1 の血漿レベルである。

【図 10】図 10 は、式 X のボロン酸エステルとして投与されたラットにおける化合物 1 の血液レベルである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

「単離」は、混合物から構成成分（例えば化合物）を分離することを指す。

【0022】

「純度」は、化学的な純度および／またはキラル純度を指す。

10

【0023】

「化学的純度」は、混合物中の 1 つの構成成分の相対的な量を指す（すなわち、[対象とする構成成分の量] / [すべての構成成分の総量] ） * 100 % ）。

【0024】

「キラル純度」は、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物中の 1 つのエナンチオマーまたはジアステレオマーの割合を指し、エナンチオマー過剰率（% e e ）またはジアステレオマー過剰率（% d e ）として表され、これは（（対象とするエナンチオマー - 他のエナンチオマー） / （対象とするエナンチオマー + 他のエナンチオマー）） * 100 %、または（（対象とするジアステレオマー） - （他のジアステレオマー） / （合計ジアステレオマー）） * 100 % と定義される。

20

【0025】

「精製する」とは、化合物の化学的純度および／またはキラル純度を増大させることを指す。

【0026】

「溶液」とは、少なくとも部分的に溶解される物質を含有する溶媒を指し、これは未溶解（例えば固体）物質を含有してもよい。

【0027】

「アルキル」または「アルキル基」は、分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のモノラジカルを指す。例としては、これに限定されるものではないが、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシル、イソプロピル、tert - ブチル、イソブチルなどを含む。アルキル基は、通常、1 ~ 10 個の炭素原子、例えば 1 ~ 6 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を含有し、置換または非置換であることができる。

30

【0028】

「アルケニル」または「アルケニル基」は、少なくとも 1 つの二重結合を含有する分岐または非分岐炭化水素鎖のモノラジカルを指す。例としては、これに限定されるものではないが、エテニル、3 - ブテン - 1 - イル、2 - エテニルブチル、および 3 - ヘキセン - 1 - イルを含む。アルケニル基は、通常、2 ~ 10 個の炭素原子、例えば 2 ~ 6 個の炭素原子、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子を含有し、置換または非置換であることができる。

【0029】

「アルキニル」または「アルキニル基」は、少なくとも 1 つの三重結合を含有する分岐または非分岐炭化水素鎖のモノラジカルを指す。例としては、これに限定されるものではないが、エチニル、3 - ブチン - 1 - イル、プロピニル、2 - ブチン - 1 - イル、および 3 - ペンチン - 1 - イルを含む。アルキニル基は、通常、2 ~ 10 個の炭素原子、例えば 2 ~ 6 個の炭素原子、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子を含有し、置換または非置換であることができる。

40

【0030】

「ハロアルキル」または「ハロアルキル基」は、1 若しくはそれ以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられたアルキル基を指す。ハロアルキルとしては、飽和アルキル基および不飽和アルケニルおよびアルキニル基の両方、例えば - CF₃、- CHF₂、- CH

50

$_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CI}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ が挙げられる。

【0031】

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子が挙げられる。

【0032】

「疑ハロゲン」は、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{CN}$ を指す。

【0033】

「シクロアルキル」または「シクロアルキル基」は、モノラジカル非芳香族炭素環式環システムを指し、これは、飽和または不飽和、置換または非置換であってもよく、単環式、二環式、または三環式であってもよく、橋かけ、スピロ、および/または縮合であってもよい。例としては、これに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、ビシクロ[2.2.1]ヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプテン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、ビシクロ[3.3.1]ノナン、およびビシクロ[3.3.2]デカンを含む。好ましくは、シクロアルキル基は、3～10個の環原子を含有する。より好ましくは、シクロアルキル基は、3～7個の環原子、例えば3個の環原子、5個の環原子、6個の環原子、または7個の環原子を含有する。

【0034】

「シクロアルキルアルキル」または「シクロアルキルアルキル基」は、水素原子が、シクロアルキル基によって置き換えられたアルキル基を指し、ここでアルキル基およびシクロアルキル基は、先に定義される通りである（すなわちシクロアルキルアルキル-）。シクロアルキルアルキル基は、置換または非置換であることができる。例としては、これに限定されるものではないが、シクロヘキシルメチル($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2-$)を含む。

【0035】

「アリール」または「アリール基」は、フェニルおよび7～15員のモノラジカル二環式または三環式炭化水素環システムを指し、橋かけ、スピロ、および/または縮合環システムを含み、ここで少なくとも1つの環は芳香族である。アリール基は、置換または非置換であることができる。例としては、これに限定されるものではないが、ナフチル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル、および6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニルを含む。好ましくは、アリール基は、6個（すなわちフェニル）または9～15個の環原子を含有する。より好ましくは、アリール基は、6個（すなわちフェニル）、9または10個の環原子を含有する。より好ましくは、アリール基は、6個（すなわちフェニル）または9～11個の環原子を含有する。

【0036】

「アリールアルキル」または「アリールアルキル基」は、水素原子がアリール基によって置き換えられたアルキル基を指し、ここでアルキル基およびアリール基は、先に定義された通りである（すなわち、アリールアルキル-）。アリールアルキル基は、置換または非置換であることができる。例としては、これに限定されるものではないが、ベンジル($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$)を含む。

【0037】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル基」は、3～15員の単環式、二環式、および三環式非芳香族環を指し、これは飽和または不飽和であってもよく、置換または非置換であることができ、橋かけ、スピロおよび/または縮合であってもよく、これは、炭素原子に加えて、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば窒素、酸素、硫黄またはリンを含有する。例としては、これに限定されるものではないが、テトラヒドロフラニ

10

20

30

40

50

ル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジイル、ホモピペラジニル、チオモルホリニル - 5 - オキシド、チオモルホリニル - S , S - ジオキシド、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモチオモルホリニル - S , S - ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - 5 - オキシド、テトラヒドロチエニル - S , S - ジオキシド、ホモチオモルホリニル - 5 - オキシド、キヌクリジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、8 - オキサ - 3 - アザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、3 , 8 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、2 , 5 - ジアザ - ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、3 , 8 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [4 . 2 . 1] ノナン、2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 2] ノナン、[1 , 4] オキサホスフィナン 4 - オキシド、[1 , 4] アザホスフィナン 4 - オキシド、[1 , 2] オキサホスホラン 2 - オキシド、ホスフィナン 1 - オキシド、[1 , 3] アザホスホリジン 3 - オキシド、および [1 , 3] オキサホスホラン 3 - オキシドを含む。好ましくはヘテロシクロアルキル基は、炭素原子に加えて、少なくとも 1 つの窒素、酸素、または硫黄を含有する。より好ましくはヘテロシクロアルキル基は、炭素原子に加えて、少なくとも 1 つの窒素または酸素を含有する。より好ましくはヘテロシクロアルキル基は、炭素原子に加えて、少なくとも 1 つの窒素を含有する。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は、3 ~ 10 個の環原子を含有する。より好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は、3 ~ 7 個の環原子を含有する。より好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は、5 ~ 7 個の環原子、例えば 5 個の環原子、6 個の環原子、または 7 個の環原子を含有する。特に断らない限り、以下のヘテロシクロアルキル基は、C - 結合または N - 結合であることができ、こうしたものが可能であり、結果として安定な構造の創製をもたらす。例えば、ピペリジニルは、ピペリジン - 1 - イル (N - 結合) またはピペリジン - 4 - イル (C - 結合) であることができる。

【 0 0 3 8 】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」または「ヘテロシクロアルキルアルキル基」は、水素原子がヘテロシクロアルキル基で置き換えられたアルキル基を指し、ここでアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、先に定義された通りである (すなわち、ヘテロシクロアルキルアルキル -) 。ヘテロシクロ (H e t e r o y c l o) アルキルアルキル基は、置換または非置換であることができる。例としては、これに限定されるものではないが、ピロリジニルメチル (C ₄ H ₈ C H ₂ -) を含む。

【 0 0 3 9 】

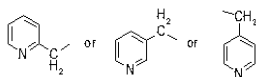
「ヘテロアリール」または「ヘテロアリール基」は、(a) 炭素原子に加えて、少なくとも 1 つのヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を含有する 5 および 6 員の単環式芳香族環、および (b) 炭素原子に加えて、少なくとも 1 つのヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を含有し、環の少なくとも 1 つが芳香族である 7 ~ 15 員の二環式および三環式環を指す。ヘテロアリール基は、置換または非置換であることができ、橋かけ、スピロ、および / または縮合であってもよい。例としては、これに限定されるものではないが、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1 , 2 - ジヒドロキノリニル、3 , 4 - ジヒドロイソキノリニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリニル、ベンズオキサジニル、ベンズチアジニル、クロマニル、フラニル、2 - フラニル、3 - フラニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、2 - 、3 - 、または 4 - ピリジニル、ピリミジニル、2 - 、4 - 、または 5 - ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル、2 - または 3 - ピロリル、ピラジニル、ピリダジニル、3 - または 4 - ピリダジニル、2 - ピラジニル、チエニル、2 - チエニル、3 - チエニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 -

イル、ピリダジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ナフチリジニル、プテリジニル、フ
 タラジニル、プリニル、アロキサジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾ
 フラザニル、2 H - 1 - ベンゾピラニル、ベンゾチアジアジン、ベンゾチアジニル、ベン
 ゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、シンノリニル、フロピリジニ
 ル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、または 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 -
 、または 7 - インドリル、3 H - インドリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソイン
 ドリル、イソキノリニル、10 - アザ - トリシクロ [6 . 3 . 1 . 0 * 2 , 7 *] ドデカ
 - 2 (7) , 3 , 5 - トリエニル、12 - オキサ - 10 - アザ - トリシクロ [6 . 3 . 1
 . 0 * 2 , 7 *] ドデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエニル、12 - アザ - トリシクロ [7
 . 2 . 1 . 0 * 2 , 7 *] ドデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエニル、10 - アザ - トリシ
 クロ [6 . 3 . 2 . 0 * 2 , 7 *] トリデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエニル、2 , 3 ,
 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピニル、1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ
 - ベンゾ [d] アゼピン - 2 - オニル、1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] ア
 ゼピン - 2 - オニル、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 1 - オニ
 ル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オニル、
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピニル、5 , 6 ,
 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 - オキサ - ベンゾシクロヘプテニル、2 , 3 , 4 , 5 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピニル、1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [e]
 [1 , 3] ジアゼピン - 3 - オニル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4]
 ジオキセピニル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサアゼピン - 5
 - オニル、6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - チア - 8 - アザ - ベンゾシクロヘプテニ
 ル、5 , 5 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - チア - 8 - アザ - ベンゾシ
 クロヘプテニル、および 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサ
 アゼピニルを含む。好ましくは、ヘテロアリール基は、5、6、または 8 ~ 15 個の環原
 子を含む。より好ましくは、ヘテロアリール基は、5 ~ 10 個の環原子、例えば 5、
 6、9、または 10 個の環原子を含む。

【 0 0 4 0 】

「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキル基」は水素原子がヘテロ
 アリール基で置き換えられたアルキル基を指し、ここでアルキル基およびヘテロアリー
 ル基は、先に定義された通りである（すなわち、ヘテロアリールアルキル - ）。ヘテロア
 リールアルキル基は、置換または非置換であることができる。例としては、これに限定され
 るものではないが、以下のピリジニルメチル異性体を含む。

【 化 7 】



【 0 0 4 1 】

「置換された」は、水素原子が別の原子または基によって置き換えられた化合物または
 化学性基の誘導体を指す。置換されたベンゼンの例はブロモベンゼンである。置換された
 ブロモベンゼンの例は、2 - ブロモフェノールである。代替置換基のリストは、価数の要
 件、化学的安定性または他の理由のために、特定の基を置換するために使用できないもの
 を含む場合、このリストは、特定の基を置換するために好適であるリストのものを含むよ
 うに、文脈上で読み取ることが意図される。本明細書において化合物または化学性基が「
 置換された」場合、それは、得られた化合物または化学性基が安定な化合物または安定な
 化学性基である限り、置換の全価数まで有していてもよく、例えばメチル基は 1、2、ま
 たは 3 個の置換基で置換されてもよく、エチル基は 1、2、3、4、または 5 個の置換基
 で置換されてもよく、フェニル基は、1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されて
 もよいなど。化合物または化学性基が置換されてもよい原子および基は、これに限定され
 るものではないが、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カル
 ボニル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルア

ミノカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、擬ハロゲン、アルキルチオ、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、およびアルキルアミノカルボニルアミノを含む。化合物または化学性基が置換されてもよい原子および基のさらなる例は、これに限定されるものではないが、以下を含む、1～13個の R^{4-9} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{4-9} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{4-9} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{4-9} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{4-9} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{4-9} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{4-9} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{4-9} で選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{4-9} で選択的に置換された4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{4-9} で選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、1～27個の R^{4-9} で選択的に置換された6～21員のヘテロアリールアルキル、ハロゲン、
 -CN、-C(=O) R^{100} 、-C(=O)OR 100 、-C(=O)NR $^{102}R^{103}$ 、-C(=O)C(=O) R^{100} 、-C(=NR 105) R^{100} 、-C(=NR 105)NR $^{102}R^{103}$ 、-C(=NOH)NR $^{102}R^{103}$ 、-C(=NOR 106) R^{100} 、-C(=NNR $^{102}R^{103}$) R^{100} 、-C(=NNR $^{104}C(=O)R^{101}$) R^{100} 、-C(=NNR $^{104}C(=O)OR^{101}$) R^{100} 、-C(=S)NR $^{102}R^{103}$ 、-NC、-NO₂、-NR $^{102}R^{103}$ 、-NR $^{104}NR^{102}R^{103}$ 、-N=NR 104 、=NR 100 、=NOR 100 、-NR $^{104}OR^{106}$ 、-NR $^{104}C(=O)R^{100}$ 、-NR $^{104}C(=O)C(=O)R^{100}$ 、-NR $^{104}C(=O)OR^{101}$ 、-NR $^{104}C(=O)C(=O)OR^{101}$ 、-NR $^{104}C(=O)NR^{102}R^{103}$ 、-NR $^{104}C(=O)NR^{104}C(=O)R^{100}$ 、-NR $^{104}C(=O)NR^{104}C(=O)OR^{100}$ 、-NR $^{104}C(=NR^{105})NR^{102}R^{103}$ 、-NR $^{104}C(=O)C(=O)NR^{102}R^{103}$ 、-NR $^{104}C(=S)R^{100}$ 、-NR $^{104}C(=S)OR^{100}$ 、-NR $^{104}C(=S)NR^{102}R^{103}$ 、-NR $^{104}S(=O)_2R^{101}$ 、-NR $^{104}S(=O)_2NR^{102}R^{103}$ 、-NR $^{104}P(=O)R^{108}R^{108}$ 、-NR $^{104}P(=O)(NR^{102}R^{103})(NR^{102}R^{103})$ 、-NR $^{104}P(=O)(OR^{100})(OR^{100})$ 、-NR $^{104}P(=O)(SR^{100})(SR^{100})$ 、-OR 100 、=O、-OCN、-OC(=O) R^{100} 、-OC(=O)NR $^{102}R^{103}$ 、-OC(=O)OR 100 、-OC(=NR 105)NR $^{102}R^{103}$ 、-OS(=O) R^{100} 、-OS(=O)₂ R^{100} 、-OS(=O)₂OR 100 、-OS(=O)₂NR $^{102}R^{103}$ 、-OP(=O) $R^{108}R^{108}$ 、-OP(=O)(NR $^{102}R^{103})(NR^{102}R^{103})$ 、-OP(=O)(OR $^{100})(OR^{100})$ 、-OP(=O)(SR $^{100})(SR^{100})$ 、-SCN、=S、-S(=O)_n R^{100} 、-S(=O)₂OR 100 、-SO₃ R^{107} 、-S(=O)₂NR $^{102}R^{103}$ 、-S(=O)NR $^{102}R^{103}$ 、-SP(=O) $R^{108}R^{108}$ 、-SP(=O)(NR $^{102}R^{103})(NR^{102}R^{103})$ 、-SP(=O)(OR $^{100})(OR^{100})$ 、-SP(=O)(SR $^{100})(SR^{100})$ 、-P(=O) $R^{108}R^{108}$ 、-P(=O)(NR $^{102}R^{103})(NR^{102}R^{103})$ 、-P(=O)(OR $^{100})(OR^{100})$ 、または-P(=O)(SR $^{100})(SR^{100})$ ；ここで

それぞれの場合において R^{4-9} は、独立に、1～13個の R^{17-9} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{17-9} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、

10

20

30

40

50

1 ~ 9 個の R^{179} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 11 個の R^{179} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 19 個の R^{179} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 21 個の R^{179} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 32 個の R^{179} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 28 個の R^{179} で選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、1 ~ 40 個の R^{179} で選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 15 個の R^{179} で選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、1 ~ 27 個の R^{179} で選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-C N、-C(=O) R^{170} 、-C(=O)OR R^{170} 、-C(=O)NR R^{172} R^{173} 、-C(=O)C(=O) R^{170} 、-C(=NR R^{175}) R^{170} 、-C(=NR R^{175})NR R^{172} R^{173} 、-C(=NOH)NR R^{172} R^{173} 、-C(=NOR R^{176}) R^{170} 、-C(=NNR R^{172} R^{173}) R^{170} 、-C(=NNR R^{174} C(=O) R^{171}) R^{170} 、-C(=S)NR R^{172} R^{173} 、-NC、-NO₂、-NR R^{172} R^{173} 、-NR R^{174} N R^{172} R^{173} 、-N=NR R^{174} 、=NR R^{170} 、=NOR R^{170} 、-NR R^{174} O R^{176} 、-NR R^{174} C(=O) R^{170} 、-NR R^{174} C(=O)C(=O) R^{170} 、-NR R^{174} C(=O)OR R^{171} 、-NR R^{174} C(=O)C(=O)OR R^{171} 、-NR R^{174} C(=O)NR R^{172} R^{173} 、-NR R^{174} C(=O)NR R^{174} C(=O) R^{170} 、-NR R^{174} C(=O)NR R^{174} C(=O)OR R^{170} 、-NR R^{174} C(=NR R^{175})NR R^{172} R^{173} 、-NR R^{174} C(=O)C(=O)NR R^{172} R^{173} 、-NR R^{174} C(=S) R^{170} 、-NR R^{174} C(=S)OR R^{170} 、-NR R^{174} C(=S)NR R^{172} R^{173} 、-NR R^{174} S(=O)₂ R^{171} 、-NR R^{174} S(=O)₂NR R^{172} R^{173} 、-NR R^{174} P(=O) R^{178} R^{178} 、-NR R^{174} P(=O)(NR R^{172} R^{173})(NR R^{172} R^{173})、-NR R^{174} P(=O)(OR R^{170})(OR R^{170})、-NR R^{174} P(=O)(SR R^{170})(SR R^{170})、-OR R^{170} 、=O、-OCN、-OC(=O) R^{170} 、-OC(=O)N R^{172} R^{173} 、-OC(=O)OR R^{170} 、-OC(=NR R^{175})NR R^{172} R^{173} 、-OS(=O) R^{170} 、-OS(=O)₂ R^{170} 、-OS(=O)₂OR R^{170} 、-OS(=O)₂NR R^{172} R^{173} 、-OP(=O) R^{178} R^{178} 、-OP(=O)(NR R^{172} R^{173})(NR R^{172} R^{173})、-OP(=O)(OR R^{170})(OR R^{170})、-OP(=O)(SR R^{170})(SR R^{170})、-SCN、=S、-S(=O)_n R^{170} 、-S(=O)₂OR R^{170} 、-SO₃ R^{177} 、-S(=O)₂N R^{172} R^{173} 、-S(=O)NR R^{172} R^{173} 、-SP(=O) R^{178} R^{178} 、-SP(=O)(NR R^{172} R^{173})(NR R^{172} R^{173})、-SP(=O)(OR R^{170})(OR R^{170})、-SP(=O)(SR R^{170})(SR R^{170})、-P(=O) R^{178} R^{178} 、-P(=O)(NR R^{172} R^{173})(NR R^{172} R^{173})、-P(=O)(OR R^{170})(OR R^{170})、および -P(=O)(SR R^{170})(SR R^{170}) から選択され；

R^{100} 、 R^{101} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{170} 、 R^{171} 、 R^{174} 、 R^{175} 、 R^{176} および R^{177} は、それぞれの場合において、独立に、H、1 ~ 13 個の R^{189} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 11 個の R^{189} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 9 個の R^{189} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 11 個の R^{189} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 19 個の R^{189} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 21 個の R^{189} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 32 個の R^{189} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 28 個の R^{189} で選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、1 ~ 40 個の R^{189} で選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 15 個の R^{189} で選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および 1 ~ 27 個の R^{189} で選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され；

R^{108} および R^{178} は、それぞれの場合において、独立に、1～13個の R^{189} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{189} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{189} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{189} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{189} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{189} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{189} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{189} で選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{189} で選択的に置換された4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{189} で選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、および1～27個の R^{189} で選択的に置換された6～21員のヘテロアリールアルキルから選択され；

10

R^{102} 、 R^{103} 、 R^{172} および R^{173} は、それぞれの場合において、独立に、H、1～13個の R^{199} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{199} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{199} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{199} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{199} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{199} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{199} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{199} で選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{199} で選択的に置換された4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{199} で選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、および1～27個の R^{199} で選択的に置換された6～21員のヘテロアリールアルキルから選択される。

20

【0042】

またはいずれかの R^{102} および R^{103} 、または R^{172} および R^{173} は、それらが結合した窒素原子と共に、1～28個の R^{209} で選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキルまたは1～15個の R^{209} で選択的に置換された5～15員のヘテロアリールを形成してもよく；

R^{179} 、 R^{189} 、 R^{199} および R^{209} は、それぞれの場合において、独立に、1～13個の R^{219} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{219} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{219} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{219} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{219} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{219} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{219} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{219} で選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{219} で選択的に置換された4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{219} で選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、1～27個の R^{219} で選択的に置換された6～21員のヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{210}$ 、 $-C(=O)OR^{210}$ 、 $-C(=O)NR^{212}R^{213}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{210}$ 、 $-C(=NR^{215})R^{210}$ 、 $-C(=NR^{215})NR^{212}R^{213}$ 、 $-C(=NOH)NR^{212}R^{213}$ 、 $-C(=NOR^{216})R^{210}$ 、 $-C(=NNR^{212}R^{213})R^{210}$ 、 $-C(=NNR^{214}C(=O)R^{211})R^{210}$ 、 $-C(=NNR^{214}C(=O)OR^{211})R^{210}$ 、 $-C(=S)NR^{212}R^{213}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{212}R^{213}$ 、 $-NR^{214}NR^{212}R^{213}$ 、 $-N=NR^{214}$ 、 $=NR^{210}$ 、 $=NOR^{210}$ 、 $-NR^{214}OR^{216}$ 、 $-NR^{214}C(=O)R^{210}$ 、 $-NR^{214}C(=O)C(=O)R^{210}$ 、 $-NR^{214}C(=O)OR^{211}$ 、 $-NR^{214}C(=O)C(=O)OR^{211}$ 、 $-NR^{214}C(=O)NR^{212}R^{213}$ 、 $-NR^{214}C(=O)NR^{214}C(=O)R^{210}$ 、 $-NR^{214}C(=O)NR^{214}C(=O)OR^{210}$ 、 $-NR^{214}C(=NR^{215})NR^{212}R^{213}$ 、 $-NR^{214}C(=O)C(=O)NR^{212}R^{213}$ 、 $-NR^{214}C(=S)R^{210}$

30

40

50

、 $-NR^{214}C(=S)OR^{210}$ 、 $-NR^{214}C(=S)NR^{212}R^{213}$ 、 $-NR^{214}S(=O)_2R^{211}$ 、 $-NR^{214}S(=O)_2NR^{212}R^{213}$ 、 $-NR^{214}P(=O)R^{218}R^{218}$ 、 $-NR^{214}P(=O)(NR^{212}R^{213})(NR^{212}R^{213})$ 、 $-NR^{214}P(=O)(OR^{210})(OR^{210})$ 、 $-NR^{214}P(=O)(SR^{210})(SR^{210})$ 、 $-OR^{210}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{210}$ 、 $-OC(=O)NR^{212}R^{213}$ 、 $-OC(=O)OR^{210}$ 、 $-OC(=NR^{215})NR^{212}R^{213}$ 、 $-OS(=O)R^{210}$ 、 $-OS(=O)_2R^{210}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{210}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{212}R^{213}$ 、 $-OP(=O)R^{218}R^{218}$ 、 $-OP(=O)(NR^{212}R^{213})(NR^{212}R^{213})$ 、 $-OP(=O)(OR^{210})(OR^{210})$ 、 $-OP(=O)(SR^{210})(SR^{210})$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{210}$ 、 $-S(=O)_2OR^{210}$ 、 $-SO_3R^{217}$ 、 $-S(=O)_2NR^{212}R^{213}$ 、 $-S(=O)NR^{212}R^{213}$ 、 $-SP(=O)R^{218}R^{218}$ 、 $-SP(=O)(NR^{212}R^{213})(NR^{212}R^{213})$ 、 $-SP(=O)(OR^{210})(OR^{210})$ 、 $-SP(=O)(SR^{210})(SR^{210})$ 、 $-P(=O)R^{218}R^{218}$ 、 $-P(=O)(NR^{212}R^{213})(NR^{212}R^{213})$ 、 $-P(=O)(OR^{210})(OR^{210})$ 、および $-P(=O)(SR^{210})(SR^{210})$ から選択され；

R^{210} 、 R^{211} 、 R^{214} 、 R^{215} 、 R^{216} および R^{217} は、それぞれの場合において、独立に、 H 、 $1 \sim 13$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 $1 \sim 11$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、 $1 \sim 9$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、 $1 \sim 11$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、 $1 \sim 19$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、 $1 \sim 21$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、 $1 \sim 32$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、 $1 \sim 28$ 個の R^{229} で選択的に置換された $3 \sim 15$ 員のヘテロシクロアルキル、 $1 \sim 40$ 個の R^{229} で選択的に置換された $4 \sim 21$ 員のヘテロシクロアルキルアルキル、 $1 \sim 15$ 個の R^{229} で選択的に置換された $5 \sim 15$ 員のヘテロアリール、および $1 \sim 27$ 個の R^{229} で選択的に置換された $6 \sim 21$ 員のヘテロアリールアルキルから選択され；

R^{218} は、それぞれの場合において、独立に、 $1 \sim 13$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 $1 \sim 11$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、 $1 \sim 9$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、 $1 \sim 11$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、 $1 \sim 19$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、 $1 \sim 21$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、 $1 \sim 32$ 個の R^{229} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、 $1 \sim 28$ 個の R^{229} で選択的に置換された $3 \sim 15$ 員のヘテロシクロアルキル、 $1 \sim 40$ 個の R^{229} で選択的に置換された $4 \sim 21$ 員のヘテロシクロアルキルアルキル、 $1 \sim 15$ 個の R^{229} で選択的に置換された $5 \sim 15$ 員のヘテロアリール、および $1 \sim 27$ 個の R^{229} で選択的に置換された $6 \sim 21$ 員のヘテロアリールアルキルから選択され；

R^{212} および R^{213} は、それぞれの場合において、独立に、 H 、 $1 \sim 13$ 個の R^{239} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 $1 \sim 11$ 個の R^{239} で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、 $1 \sim 9$ 個の R^{239} で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、 $1 \sim 11$ 個の R^{239} で選択的に置換された C_{6-11} アリール、 $1 \sim 19$ 個の R^{239} で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、 $1 \sim 21$ 個の R^{239} で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、 $1 \sim 32$ 個の R^{239} で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、 $1 \sim 28$ 個の R^{239} で選択的に置換された $3 \sim 15$ 員のヘテロシクロアルキル、 $1 \sim 40$ 個の R^{239} で選択的に置換された $4 \sim 21$ 員のヘテロシクロアルキルアルキル、 $1 \sim 15$ 個の R^{239} で選択的に置換された $5 \sim 15$ 員のヘテロアリール、および $1 \sim 27$ 個の R^{239} で選択的に置換された $6 \sim 21$ 員のヘテロアリールアルキルから選択され；

またはいずれかの $R^{2\ 1\ 2}$ および $R^{2\ 1\ 3}$ は、それらが結合した窒素原子と共に、1 ~ 28 個の $R^{2\ 4\ 9}$ で選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキルまたは 1 ~ 15 個の $R^{2\ 4\ 9}$ で選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリアルを形成してもよく；

$R^{2\ 1\ 9}$ 、 $R^{2\ 2\ 9}$ 、 $R^{2\ 3\ 9}$ および $R^{2\ 4\ 9}$ は、それぞれの場合において、独立に、1 ~ 13 個のハロゲンで選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{3-11} シクロアルキル、 C_{4-17} シクロアルキルアルキル、3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、5 ~ 15 員のヘテロアリアル、6 ~ 21 員のヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=O)O $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=O)C(=O) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=NR $^{2\ 5\ 0}$) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=NR $^{2\ 5\ 0}$)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=NOH)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=NOR $^{2\ 5\ 0}$) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=NNR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=NNR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O) $R^{2\ 5\ 0}$) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=NNR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ C(=O)OR $^{2\ 5\ 0}$) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-C(=S)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NC、-NO $_2$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-N=NR $^{2\ 5\ 0}$ 、=NR $^{2\ 5\ 0}$ 、=NOR $^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ OR $^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O)C(=O) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O)OR $^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=O)C(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=S) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=S)OR $^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ C(=S)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ S(=O) $_2$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ S(=O) $_2$ NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ P(=O) $R^{2\ 5\ 1}$ $R^{2\ 5\ 1}$ 、-NR $^{2\ 5\ 0}$ P(=O)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)、-NR $^{2\ 5\ 0}$ P(=O)(OR $^{2\ 5\ 0}$)(OR $^{2\ 5\ 0}$)、-NR $^{2\ 5\ 0}$ P(=O)(SR $^{2\ 5\ 0}$)(SR $^{2\ 5\ 0}$)、-OR $^{2\ 5\ 0}$ 、=O、-OCN、-OC(=O) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-OC(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-OC(=O)OR $^{2\ 5\ 0}$ 、-OC(=NR $^{2\ 5\ 0}$)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-OS(=O) $R^{2\ 5\ 0}$ 、-OS(=O) $_2$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-OS(=O) $_2$ OR $^{2\ 5\ 0}$ 、-OS(=O) $_2$ NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-OP(=O) $R^{2\ 5\ 1}$ $R^{2\ 5\ 1}$ 、-OP(=O)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)、-OP(=O)(OR $^{2\ 5\ 0}$)(OR $^{2\ 5\ 0}$)、-OP(=O)(SR $^{2\ 5\ 0}$)(SR $^{2\ 5\ 0}$)、-SCN、=S、-S(=O) $_n$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-S(=O) $_2$ OR $^{2\ 5\ 0}$ 、-SO $_3$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-S(=O) $_2$ NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-S(=O)NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$ 、-SP(=O) $R^{2\ 5\ 1}$ $R^{2\ 5\ 1}$ 、-SP(=O)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)、-SP(=O)(OR $^{2\ 5\ 0}$)(OR $^{2\ 5\ 0}$)、-SP(=O)(SR $^{2\ 5\ 0}$)(SR $^{2\ 5\ 0}$)、-P(=O) $R^{2\ 5\ 1}$ $R^{2\ 5\ 1}$ 、-P(=O)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)(NR $^{2\ 5\ 0}$ $R^{2\ 5\ 0}$)、-P(=O)(OR $^{2\ 5\ 0}$)(OR $^{2\ 5\ 0}$)、および P(=O)(SR $^{2\ 5\ 0}$)(SR $^{2\ 5\ 0}$)から選択され；

$R^{2\ 5\ 0}$ は、それぞれの場合において、独立に、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} - ハロアルキルから選択され；

$R^{2\ 5\ 1}$ は、それぞれの場合において、独立に、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} - ハロアルキルから選択され；および

n は、それぞれの場合において、独立に 0、1 および 2 から選択される。化合物および化学性基が置換されてもよいさらなる原子および基の例としては、これに限定されるものではないが、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 5 個の $R^{4\ 9}$ で選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキル、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された6～21員のヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{1,0,0}$ 、 $-C(=O)OR^{1,0,0}$ 、 $-C(=O)NR^{1,0,2}$ 、 $R^{1,0,3}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-NR^{1,0,4}OR^{1,0,6}$ 、 $-NR^{1,0,4}C(=O)R^{1,0,0}$ 、 $-NR^{1,0,4}C(=O)OR^{1,0,1}$ 、 $-NR^{1,0,4}C(=O)NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-NR^{1,0,4}S(=O)_2R^{1,0,1}$ 、 $-NR^{1,0,4}S(=O)_2NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-OR^{1,0,0}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{1,0,0}$ 、 $-OC(=O)NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-S(=O)_nR^{1,0,0}$ 、または $-S(=O)_2NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ を含み；ここで

$R^{4,9}$ は、それぞれの場合において、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{3-11} シクロアルキル、 C_{4-17} シクロアルキルアルキル、3～15員のヘテロシクロアルキル、4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、5～15員のヘテロアリール、6～21員のヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{1,7,0}$ 、 $-C(=O)OR^{1,7,0}$ 、 $-C(=O)NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-NR^{1,7,4}C(=O)R^{1,7,0}$ 、 $-NR^{1,7,4}C(=O)OR^{1,7,1}$ 、 $-NR^{1,7,4}C(=O)NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-NR^{1,7,4}S(=O)_2R^{1,7,1}$ 、 $-NR^{1,7,4}S(=O)_2NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-OR^{1,7,0}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{1,7,0}$ 、 $-OC(=O)NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{1,7,0}$ 、および $-S(=O)_2NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ から選択され；

$R^{1,0,0}$ 、 $R^{1,0,1}$ 、 $R^{1,0,2}$ 、 $R^{1,0,3}$ 、 $R^{1,0,4}$ 、 $R^{1,0,6}$ 、 $R^{1,7,0}$ 、 $R^{1,7,1}$ 、 $R^{1,7,2}$ 、 $R^{1,7,3}$ 、および $R^{1,7,4}$ は、それぞれの場合において、独立に H 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

またはいずれかの $R^{1,0,2}$ および $R^{1,0,3}$ 、または $R^{1,7,2}$ および $R^{1,7,3}$ は、それらが結合した窒素原子と共に、3～15員のヘテロシクロアルキルまたは5～15員のヘテロアリールを形成してもよい；および

n は、それぞれの場合において、独立に0、1および2から選択される。化合物または化学性基が置換されてもよい原子および基のさらなる例としては、これに限定されるものではないが、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキル、1～5個の $R^{4,9}$ で選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{1,0,0}$ 、 $-C(=O)OR^{1,0,0}$ 、 $-C(=O)NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-NR^{1,0,4}C(=O)R^{1,0,0}$ 、 $-NR^{1,0,4}C(=O)OR^{1,0,1}$ 、 $-NR^{1,0,4}C(=O)NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-NR^{1,0,4}S(=O)_2R^{1,0,1}$ 、 $-NR^{1,0,4}S(=O)_2NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-OR^{1,0,0}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{1,0,0}$ 、 $-OC(=O)NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ 、 $-S(=O)_nR^{1,0,0}$ 、または $-S(=O)_2NR^{1,0,2}R^{1,0,3}$ を含み；ここで

$R^{4,9}$ は、それぞれの場合において、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-11} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{3-11} シクロアルキル、3～15員のヘテロシクロアルキル、5～15員のヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{1,7,0}$ 、 $-C(=O)OR^{1,7,0}$ 、 $-C(=O)NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-NR^{1,7,4}C(=O)R^{1,7,0}$ 、 $-NR^{1,7,4}C(=O)OR^{1,7,1}$ 、 $-NR^{1,7,4}C(=O)NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-NR^{1,7,4}S(=O)_2R^{1,7,1}$ 、 $-NR^{1,7,4}S(=O)_2NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-OR^{1,7,0}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{1,7,0}$ 、 $-OC(=O)NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ 、 $-S(=O)_nR^{1,7,0}$ 、および $-S(=O)_2NR^{1,7,2}R^{1,7,3}$ から選択され；

$R^{1,0,0}$ 、 $R^{1,0,1}$ 、 $R^{1,0,2}$ 、 $R^{1,0,3}$ 、 $R^{1,0,4}$ 、 $R^{1,7,0}$ 、 $R^{1,7,1}$ 、 $R^{1,7,2}$ 、 $R^{1,7,3}$ 、および $R^{1,7,4}$ は、それぞれの場合において、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

またはいずれかの R^{102} および R^{103} 、または R^{172} および R^{173} は、それらが結合した窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキルまたは5～10員のヘテロアリールを形成してもよい；および

n は、それぞれの場合において、独立に0、1および2から選択される。化合物または化学性基が置換されてもよい原子および基のさらなる例としては、これに限定されるものではないが、1～5個の R^{49} で選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{100}$ 、 $-C(=O)OR^{100}$ 、 $-C(=O)NR^{102}R^{103}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{102}R^{103}$ 、 $-OR^{100}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{100}$ 、 $-OC(=O)NR^{102}R^{103}$ 、 $-S(=O)_nR^{100}$ 、または $-S(=O)_2NR^{102}R^{103}$ を含む；ここで

10

R^{49} は、それぞれの場合において、独立に C_{6-11} アリール、5～15員のヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{170}$ 、 $-C(=O)OR^{170}$ 、 $-C(=O)NR^{172}R^{173}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{172}R^{173}$ 、 $-OR^{170}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{170}$ 、 $-OC(=O)NR^{172}R^{173}$ 、 $-S(=O)_nR^{170}$ 、および $-S(=O)_2NR^{172}R^{173}$ から選択され；

R^{100} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 R^{170} 、 R^{172} 、および R^{173} は、それぞれの場合において、独立にH、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

またはいずれかの R^{102} および R^{103} 、または R^{172} および R^{173} は、それらが結合した窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキルまたは5～10員のヘテロアリールを形成してもよい；および

20

n は、それぞれの場合において、独立に0、1および2から選択される。化合物または化学性基が置換されてもよい原子および基のさらなる例としては、これに限定されるものではないが、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{7-15} アリールアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシを含む。

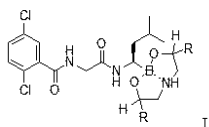
【0043】

調製プロセス

本発明は、式Iのボロン酸エステルを調製するためのプロセスを提供し、

【化8】

30

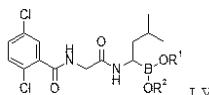


【0044】

式中、RはHまたはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式IVのアミドを調製する工程であって、

【化9】



40

【0045】

式中、 R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、および選択的に置換された6～21員のヘテロアリールアルキルから選択され、

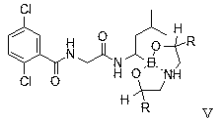
または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される0～2個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された5

50

～ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

(b) 式 I V のアミドが式 V のボロン酸エステルではない場合、

【化 10】



【0046】

式 I V のアミドを式 V のボロン酸エステルに転化する工程と、

(c) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と
を有する。 10

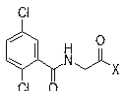
【0047】

1 つの実施形態において、R は H である。別の実施形態において、R はメチルである。

【0048】

工程 (a) において式 I V のアミドを調製する様式は重要でない。好ましくは式 I V のアミドは、以下の式 I I

【化 11】



20

【0049】

の化合物と、以下の式 I I I

【化 12】



【0050】

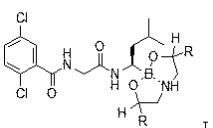
のアミンとをカップリングさせることによって、式 I V のアミドを形成して調製され、X は OH または脱離基である。

【0051】

故に、本発明の好ましい態様において、本発明は、式 I のボロン酸エステルを調製するためのプロセスを提供し、

30

【化 13】



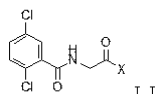
【0052】

式中、R は H またはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式 I I

40

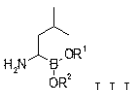
【化 14】



【0053】

の化合物を、式 I I I

【化 15】

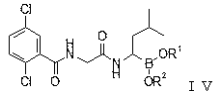


50

【 0 0 5 4 】

のアミンとカップリングさせて、式 I V のアミドを形成する工程であって、

【 化 1 6 】



【 0 0 5 5 】

式中、 R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

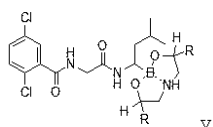
10

または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成し；および

X は OH または脱離基である、前記形成する工程と、

(b) 式 I V のアミドが式 V のボロン酸エステルではない場合、

【 化 1 7 】



20

【 0 0 5 6 】

式 I V のアミドを式 V のボロン酸エステルに転化する工程と、

(c) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程とを有する。

【 0 0 5 7 】

工程 (a) 中のカップリング反応は、いずれかの好適な条件、例えば当業者に周知の標準ペプチドカップリング条件を用いて行うことができる。脱離基 X は、式 I I I のアミンのアミノ基によって求核置換できるいずれかの基である。一部の実施形態において、式 I I の化合物において部分 - C (O) - X は、酸塩化物または活性化エステル、例えば O - (N - ヒドロキシスクシンイミド) エステルである。好ましくは、酸塩化物または活性化エステルは、式 $R^1 C (= O) OH$ の酸と、チオニルクロライドまたはオキサリルクロライドのようなクロライドドナーと接触させる、または式 $R^1 C (= O) OH$ の酸と、ペプチドカップリング試薬とを接触させることによってインサイチュで生じる。実施形態の 1 つでは、活性化エステルは、X が OH である式 I I の化合物を、ペプチドカップリング試薬と接触させることによって、インサイチュで得る。好適なペプチドカップリング試薬の例としては、これに限定されるものではないが、カルボジイミド試薬、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) または 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル (p r o p y 1)) - 3 - エチルカルボジイミド (EDC) ; ホスホニウム試薬、例えばベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP 試薬) ; およびウロニウム試薬、例えば O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) または 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) を含む。一部の実施形態において、カップリング反応は、カップリング試薬および塩基、例えばアミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、NMM (N - メチルモルホリン) 、 DIPEA (N , N - ジイソプロピルエチルアミン、ヒューニツヒ塩基) 、またはこれらの混合物の存在下で行われる。カップリング反応は、通常、例えば DMF (N , N -

30

40

50

ジメチルホルムアミド)、DMA(N,N-ジメチルアセトアミド)、トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、またはこれらの混合物のような有機溶媒中で行われる。式I Vのアミドを調製するための好適な方法は、'830および'662特許、および米国特許出願第2009/0325903号に記載されている。

【0058】

式I Iの化合物は、当業者に周知のいずれかの好適な条件、例えば標準ペプチドカップリング条件、例えばSchotten-Baumann条件を用いて調製されてもよい。例えば、式I Iの化合物は、以下の式

【化18】



10

【0059】

の化合物をグリシンとカップリングさせることによって調製されてもよく、式中X'はOHまたは脱離基である。式I Iの化合物を調製するための好適な方法は、'830および'662特許、および米国特許出願第2009/0325903号に記載されている。

【0060】

脱離基X'は、グリシンのアミノ基によって求核置換できるいずれかの基である。一部の実施形態において、部分-C(O)-X'は、酸塩化物または活性化エステル、例えばO-(N-ヒドロキシスクシンイミド)エステルである。1つの実施形態において、酸塩化物または活性化エステルは、例えば以下の式

20

【化19】



【0061】

の酸を、クロライドドナー、例えばチオニルクロライドまたはオキサリルクロライド、またはペプチドカップリング試薬と接触させることによってインサイチュで得られる。

【0062】

好適なペプチドカップリング試薬の例としては、これに限定されるものではないが、カルボジイミド試薬、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または1-(3-ジメチルアミノプロピル(propyl))-3-エチルカルボジイミド(EDC);ホスホニウム試薬、例えばベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP試薬);およびウロニウム試薬、例えばO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)または2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)を含む。一部の実施形態において、カップリング反応は、カップリング剤および塩基、例えば水性塩基、例えば水性カルボネート溶液、例えば炭酸カリウム溶液またはアミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、NMM(N-メチルモルホリン)、DIPEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ヒューニッヒ塩基)またはこれらの混合物の存在下で行われる。カップリング反応は、いずれかの好適な溶媒、例えば水性溶媒(例えば水性THF)、または有機溶媒、DMF、DMA、トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、またはこれらの混合物中で行われてもよい。

30

40

【0063】

式I I IのアミンのR¹およびR²の同定は重要ではない。R¹およびR²の選択に必要とされることは、式I Vのアミドの以下の部分

【化20】



50

【 0 0 6 4 】

が、工程 (b) の間に式 V のボロン酸エステルの以下の部分

【 化 2 1 】



【 0 0 6 5 】

に転化できることだけである。

【 0 0 6 6 】

そのため、本質的に R^1 および R^2 のいずれかの組み合わせが使用できる。好ましくは R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成する。好ましくは R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成する。好ましくは R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素および酸素原子に加えて、水素原子を計数することなく、2 ~ 20 個の追加の原子（炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する環状ボロン酸エステルを形成する。好ましくは R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素および酸素原子に加えて、水素原子を計数することなく、2 ~ 20 個の追加の原子（炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する環状ボロン酸エステルを形成する。好ましくは R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成する。好ましくは、 R^1 および R^2 は、それらが結合するホウ素および酸素原子と共に、ホウ素および酸素原子に加えて、水素原子を計数せずに、2 ~ 20 個の追加の原子（炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する環状ボロン酸エステルを形成する。 R^1 および R^2 が、それらが結合したホウ素および酸素原子と一緒に、環状ボロン酸エステルを形成する実施形態において、2 ~ 5 個の追加の原子が環原子であることが好ましい。好ましくは、2 個を超えない追加の環原子が N、O または S 原子である。好ましく

10

20

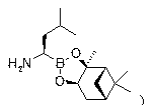
30

40

50

は R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成する。好ましくは R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、0 ~ 1 個の追加の窒素原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成する。好ましくは、 R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、0 ~ 1 個の追加の窒素原子を有する選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成し、ここでホウ素原子以外の環原子は、キラルジオール、例えば 2, 3 - ブタンジオール、好ましくは (2 R, 3 R) - (-) - 2, 3 - ブタンジオールまたは (2 S, 3 S) - (+) - 2, 3 - ブタンジオール；ピナンジオール、好ましくは (1 R, 2 R, 3 R, 5 S) - (-) - ピナンジオールまたは (1 S, 2 S, 3 S, 5 R) - (+) - ピナンジオール；1, 2 - シクロペンタンジオール、好ましくは (1 S, 2 S) - (+) - トランス - 1, 2 - シクロペンタンジオールまたは (1 R, 2 R) - (-) - トランス - 1, 2 - シクロペンタンジオール；2, 5 - ヘキサジオール、好ましくは (2 S, 5 S) - 2, 5 - ヘキサジオールまたは (2 R, 5 R) - 2, 5 - ヘキサジオール；1, 2 - ジシクロヘキシル - 1, 2 - エタンジオール、好ましくは (1 R, 2 R) - 1, 2 - ジシクロヘキシル - 1, 2 - エタンジオールまたは (1 S, 2 S) - 1, 2 - ジシクロヘキシル - 1, 2 - エタンジオール；ヒドロベンゾイン、好ましくは (S, S) - (-) - ヒドロベンゾインまたは (R, R) - (+) - ヒドロベンゾイン；2, 4 - ペンタンジオール、好ましくは (R, R) - (-) - 2, 4 - ペンタンジオールまたは (S, S) - (+) - 2, 4 - ペンタンジオール；エリストロン酸 γ - ラクトン、好ましくは D - エリストロン酸 γ - ラクトン；またはカルボハイドレド、例えば 1, 2, 5, 6 - 対称性保護されたマンニトールから誘導される。好ましくは、 R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と一緒に、選択的に置換された 5 員の炭素含有環を形成し、ここでホウ素原子以外の環原子は、(1 S, 2 S, 3 S, 5 R) - (+) - ピナンジオール（すなわち、式 I I I の化合物、すなわち (1 R) - 1 - [(3 a S, 4 S, 6 S, 7 a R) - ヘキサヒドロ - 3 a, 5, 5 - トリメチル - 4, 6 - メタノ - 1, 3, 2 - ベンゾジオキサボロール - 2 - イル] - 3 - メチルブチルアミン、

【化 2 2】



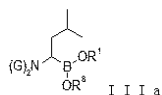
【0067】

) から誘導される。

【0068】

式 I I I のアミンは、いずれかの好適な方法によって調製されてもよい。特定の実施形態において、式 I I I のアミンは、式 I I I a の対応する保護されたアミンから調製されてもよく、

【化 2 3】



【0069】

式中、G はアミン保護基である。

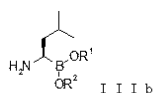
こうした実施形態において、式 I I I a の保護されたアミンは、式 I I I のアミンを形成するために脱保護される。脱保護は、いずれかの好適な方法、例えば式 I I I a のアミンと、酸、例えば塩酸を反応させ、式 I I I a のアミンの対応する酸の塩を形成することによって達成されてもよい。酸の塩は、選択的に塩基との中和によって式 I I I のアミンに転化される。中和は、本発明のプロセスにおいてカップリング工程 (a) の間でインサイチュで行われてもよい。好適なアミン保護基は、当業者に周知である（例えば Gross and Mienhofer, eds., The peptides, Vol. 3

, Academic Press, New York, 1981, pp. 3 - 88; Green and Wuts, Protective groups in organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1999を参照のこと)。シリル保護基は、インサイチュで、式IIIのアミンを得るために特に好適である。Gは、式(R)₃Si-のシリル保護基であってもよく、ここで各Rは、独立に、アルキル、アリールアルキル、およびアリールから選択され、ここでこのアリールアルキルのアリールおよび/またはアリール部分は選択的に置換される。各Gは、トリメチルシリル保護基((CH₃)₃Si-)であってもよい。式IIIまたは式IIIaのアミンは、米国特許第7,576,206号明細書および米国特許出願第2005/0240047号に開示される方法を含んでいずれかの好適な方法によって調製されてもよい。本発明に使用するための式IIIの好ましいアミンは、(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-ヘキサヒドロ-3a,5,5-トリメチル-4,6-メタノ-1,3,2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチルアミンである。本発明に使用するための式IIIaの好ましいアミンは、N,N-ビス(トリメチルシリル)-(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-ヘキサヒドロ-3a,5,5-トリメチル-4,6-メタノ-1,3,2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチルアミンである。(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-ヘキサヒドロ-3a,5,5-トリメチル-4,6-メタノ-1,3,2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチルアミンは、本発明のカップリング工程(a)においてインサイチュで、N,N-ビス(トリメチルシリル)-(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-ヘキサヒドロ-3a,5,5-トリメチル-4,6-メタノ-1,3,2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチルアミンから形成されてもよい。

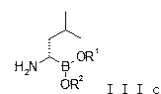
【0070】

式IIIのアミンは、ホウ素原子が結合した炭素にてステレオジェン中心を含有する。そのため、式IIIのアミンの2つの異性体が可能である(IIIbおよびIIIc)。

【化24】



IIIb



IIIc

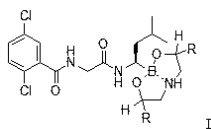
【0071】

式IIIbの異性体は、式Iのボロン酸エステルに存在する所望の立体化学を含有する。そのため、式IIIのアミンは、式IIIbの異性体の一部を少なくとも含有しなければならない。式IIIのアミンのキラル純度は重要ではないが、式IIIのアミンのキラル純度は少なくとも0% ee (すなわちIIIbとIIIcとの比が50/50(ラセミ))であることが好ましい。より好ましくは、式IIIのアミンのキラル純度は、少なくとも50% ee (すなわち、IIIbとIIIcとの比は75/25である)である。より好ましくは式IIIのアミンのキラル純度は少なくとも70% eeである(すなわちIIIbとIIIcとの比は85/15である)。より好ましくは、式IIIのアミンのキラル純度は、少なくとも80% ee (すなわち、IIIbとIIIcとの比は90/10である)である。より好ましくは、式IIIのアミンのキラル純度は、少なくとも90% ee (すなわち、IIIbとIIIcとの比は95/5である)である。より好ましくは、式IIIのアミンのキラル純度は、少なくとも94% ee (すなわち、IIIbとIIIcとの比は97/3である)である。より好ましくは、式IIIのアミンのキラル純度は、少なくとも98% ee (すなわち、IIIbとIIIcとの比は99/1である)である。より好ましくは、式IIIのアミンのキラル純度は、少なくとも99% ee (すなわち、IIIbとIIIcとの比は99.5/0.5である)である。

【 0 0 7 2 】

以前に記載された実施形態の好ましいサブセットにおいて、式 I I I のアミンのキラル純度は、0 % e e を超え、本発明は、式 I のボロン酸エステルを調製するためのプロセスを提供し、

【化 2 5】

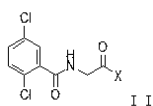


【 0 0 7 3 】

式中、R は H またはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式 I I の化合物を、

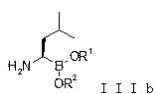
【化 2 6】



【 0 0 7 4 】

0 % e e を超えるキラル純度を有する式 I I I b

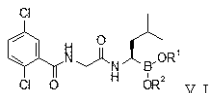
【化 2 7】



【 0 0 7 5 】

のアミンとカップリングさせて、式 V I のアミドを形成する工程であって、

【化 2 8】



【 0 0 7 6 】

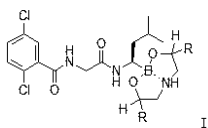
式中、R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成し；および

X は OH または脱離基である、前記形成する工程と、

(b) 式 V I のアミドが式 I のボロン酸エステルではない場合、式 V I のアミドを式 I のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 2 9】



【 0 0 7 7 】

(c) 式 I のボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程とを有する。

【 0 0 7 8 】

またより一般的な意味において、本発明は、式 I のボロン酸エステルを調製するための

10

20

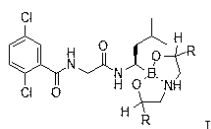
30

40

50

プロセスを提供し、

【化 3 0】

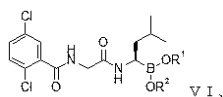


【 0 0 7 9】

式中、R はHまたはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式 V I のアミドを調製する工程であって、

【化 3 1】



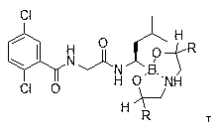
【 0 0 8 0】

式中、R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

(b) 式 V I のアミドが式 I のボロン酸エステルではない場合、式 V I のアミドを式 I のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 3 2】



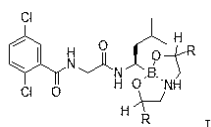
【 0 0 8 1】

(c) 式 I の前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程とを有する。

【 0 0 8 2】

R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素以外の環原子がジエタノールアミンまたはジイソプロパノールアミンから誘導された 8 員環を形成する実施形態において、式 I V のアミドは、式 V のボロン酸エステルと同じであり、本発明のプロセスにおいて工程 (b) を行う必要はない。こうした実施形態においては、本発明は、式 I のボロン酸エステルを調製するためのプロセスを提供し、

【化 3 3】

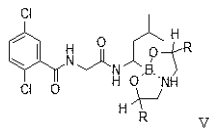


【 0 0 8 3】

式中、R はHまたはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式 V のボロン酸エステルを調製する工程と、

【化 3 4】

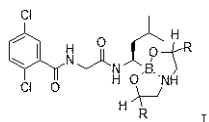


【0084】

(b) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程とを有する。以前の実施形態の好ましいサブセットにおいて、式 V のボロン酸エステルのキラル純度が 0 % e e を超える場合に、本発明は、式 I のボロン酸エステルを調製するためのプロセスを提供し、

10

【化 3 5】



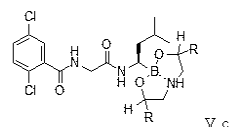
【0085】

式中、R は H またはメチルであり、このプロセスは、

(a) 0 % e e を超えるキラル純度を有する式 V c のボロン酸エステルを調製する工程と、

【化 3 6】

20



【0086】

(b) 式 I のボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程とを有し、

式 I のボロン酸エステルのキラル純度は、式 V c のボロン酸エステルのキラル純度を超えるものである。

【0087】

R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素以外の環原子がジエタノールアミンまたはジイソプロパノールアミンから誘導された 8 員環を形成しない実施形態において、式 I V のアミドは、式 V のボロン酸エステルと異なり、そのため本発明のプロセスにおいて工程 (b) において式 I V のアミドを式 V のボロン酸エステルに転化する必要がある。式 I V のアミドは、当業者に周知のエステル化条件を用いて工程 (b) において式 V のボロン酸エステルに転化できる。特定の実施形態において、式 I V のアミドは、ジエタノールアミン (R³、R⁴ = H) またはジイソプロパノールアミン (R³、R⁴ = メチル) と直接反応する。選択的に、この直接反応は、酸触媒の存在下で行われる。好適な酸触媒としては、これに限定されるものではないが、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など、および有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などを含む。好ましい酸は、メタンスルホン酸である。好ましくは、直接反応は、ジエタノールアミンを用いて行われる。

30

40

【0088】

式 I V のアミドはまた、式 I V のアミドを対応する遊離ボロン酸 (すなわち、R¹、R² = H) にまず転化し、次いでこの遊離ボロン酸を式 V のボロン酸エステルに転化することによって式 V のボロン酸エステルに間接的に転化されてもよい。遊離ボロン酸は、インサイチュで調製され、ジエタノールアミン (R = H) またはジイソプロパノールアミン (

50

R = メチル) と反応させて、式 V のボロン酸エステルを与えてもよい。遊離ボロン酸は、式 I V のボロン酸エステル ($R^1, R^2 = H$) の $C_1 - C_6$ アルキルボロン酸、例えば 2 - メチルプロピルボロン酸とのエステル交換によって調製されてもよい。このエステル交換反応は、酸触媒の存在下で行われてもよい。好適な酸触媒としては、これに限定されるものではないが、上述の鉱酸および有機酸を含む。鉱酸が好ましい。好ましい鉱酸は塩酸である。特定の実施形態において、エステル交換反応は、式 I V の遊離ボロン酸および $C_1 - C_6$ アルキルボロン酸エステル反応生成物が相分離するように、二相条件を用いて行われる。二相反応に好適な溶媒としては、メタノール/ヘプタンが挙げられ、遊離ボロン酸は、メタノール層中に存在し、 $C_1 - C_6$ アルキルボロン酸エステルはヘプタン層に存在する。式 I V ($R^1, R^2 = H$) の遊離ボロン酸は、次いで分離され、中和され、好適な溶媒に (例えばエチルアセテートまたは工程 (c) のための別の溶媒) 移され、ジエタノールアミンまたはジイソプロパノールアミンと反応して、式 V のボロン酸エステルを提供する。

【0089】

工程 (c) において、式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化させる。いずれかの好適な溶媒が結晶化のために使用できる。好適な溶媒としては、これに限定されるものではないが、エチルアセテート、メチル *tert* - ブチルエーテル、*n* - プロパノール、イソプロパノール、エタノール、イソプロピルアセテート、*n* - プロピルアセテート、アセトニトリル、*n* - ブチルアセテート、イソブチルメチルケトン、アセトン、2 - ブタノン、水、およびこれらの混合物を含む。エタノール、エチルアセテート、*n* - プロパノール、イソプロパノール、およびメチル *tert* - ブチルエーテルが使用されてもよい。エチルアセテートは好適な溶媒である。好適なアルコールとしては、エタノール、*n* - プロパノール、およびイソプロパノールが挙げられる。有機溶媒および水、例えばエタノール/水の混合物も有用である。水は、式 I のボロン酸エステルの沈澱を補助するために貧溶媒として使用されてもよい。好適な結晶化方法は、当業者に周知である。好適な結晶化方法としては、これに限定されるものではないが、濃縮 (例えば加熱して溶媒を除去することによって)、冷却、貧溶媒を用いる沈澱、シード化および/または溶液のスラリー化を含む。冷却が好ましい。式 I の結晶性ボロン酸エステルは、いずれかの好適な方法、例えば濾過、デカンテーションまたは遠心分離によって単離できる。濾過が好ましい。

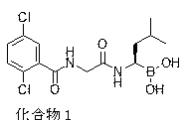
【0090】

特定実施形態において、工程 (c) に使用される結晶化溶液は、工程 (b) から得られる反応混合物であり、式 I のボロン酸エステルは、工程 (b) の反応混合物から単純に結晶化する。これは、式 I V の多くのアミドがそれらの遊離ボロン酸 (例えば化合物 1) として結晶化しないので、予測できず、極めて有利である。そのため、これらの化合物の精製は、通常、時間を浪費し、高価であり、最終的に得ることができる純度の観点からも制限されるクロマトグラフィのような一部の形態を用いてのみ達成できる。これは、化学的精製が、単純な結晶化によって達成され、得られた式 I の結晶性ボロン酸エステルは化学的純度またはキラル純度を減じることなく、化合物 1 に容易に転化されるので、本発明の重要な態様である。

【0091】

式 I のボロン酸エステルは、化合物 1 に転化されてもよい。1つの態様において、本発明は化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

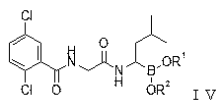
【化 37】



【0092】

このプロセスは、

(a) 式 I V のアミドを調製する工程であって、
【化 3 8】



【0093】

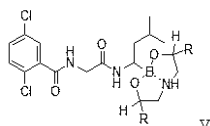
式中、 R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

10

または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

(b) 式 I V のアミドが式 V のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V のボロン酸エステルに転化する工程であって、

【化 3 9】



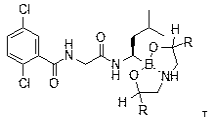
20

【0094】

式中、R は H またはメチルである、前記転化する工程と、

(c) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

【化 4 0】



30

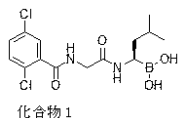
【0095】

(d) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【0096】

本発明のこの態様において、 R^1 および R^2 が、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素以外の環原子がジエタノールアミンまたはジイソプロパノールアミンから誘導された 8 員環を形成する場合、式 I V のアミドは、式 V のボロン酸エステルと同じであり、本発明は、化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

【化 4 1】



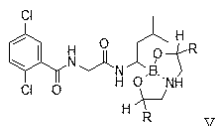
40

【0097】

このプロセスは、

(a) 式 V のボロン酸エステルを調製する工程であって、

【化 4 2】



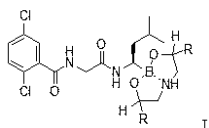
【0098】

式中、R はHまたはメチルである、前記調製する工程と、

(b) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と

【化 4 3】

10



【0099】

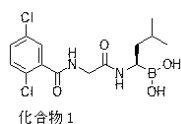
(c) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【0100】

本発明の好ましい態様において、本発明は、化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

【化 4 4】

20



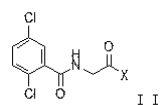
【0101】

このプロセスは、

(a) 式 I I

【化 4 5】

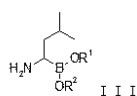
30



【0102】

の化合物を、式 I I I

【化 4 6】

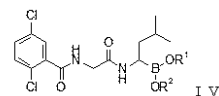


【0103】

のアミンとカップリングさせて、式 I V のアミドを形成する工程であって、

【化 4 7】

40



【0104】

式中、X はOHまたは脱離基であり、および

R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリー

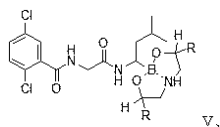
50

、および選択的に置換された 6 ～ 21 員のヘテロアリーールアルキルから選択され、

または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ～ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ～ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記形成する工程と、

(b) 式 I V のアミドが式 V のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V のボロン酸エステルに転化する工程であって、

【化 48】



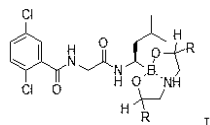
10

【0105】

式中、R は H またはメチルである、前記転化する工程と、

(c) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

【化 49】



20

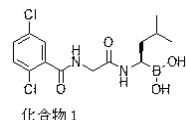
【0106】

(d) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【0107】

式 I V のボロン酸エステルのキラル純度が 0 % e . e . を超える場合、本発明は、化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

【化 50】



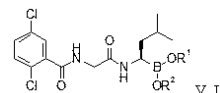
30

【0108】

このプロセスは、

(a) 式 V I のアミドを調製する工程であって、

【化 51】



【0109】

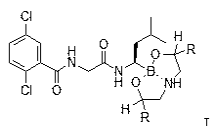
式中、 R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリーール、選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ～ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ～ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ～ 15 員のヘテロアリーール、および選択的に置換された 6 ～ 21 員のヘテロアリーールアルキルから選択され、

40

または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ～ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ～ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

(b) 式 V I のアミドが式 I のボロン酸エステルではない場合、式 V I のアミドを式 I のボロン酸エステルに転化する工程であって、

【化 5 2】



【 0 1 1 0 】

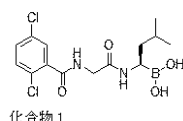
式中、R はHまたはメチルである、前記転化する工程と、
 (c) 式 I の前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、
 (d) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 1 1 1 】

同様に、本発明は、化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

10

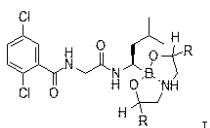
【化 5 3】



【 0 1 1 2 】

このプロセスは、
 (a) 式 I のボロン酸エステルを調製する工程であって、

【化 5 4】



20

【 0 1 1 3 】

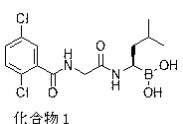
式中、R はHまたはメチルである、前記調製する工程と、
 (b) 式 I の前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、
 (c) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 1 1 4 】

好ましい態様において、本発明は、化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

30

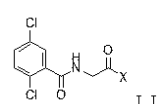
【化 5 5】



【 0 1 1 5 】

このプロセスは、
 (a) 式 I I

【化 5 6】

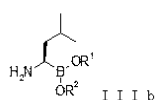


40

【 0 1 1 6 】

の化合物を、式 I I I b

【化 5 7】

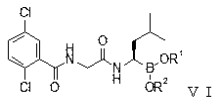


【 0 1 1 7 】

のアミンとカップリングさせて、式 V I のアミドを形成する工程であって、

50

【化 5 8】



【0 1 1 8】

式中、XはOHまたは脱離基であり、および

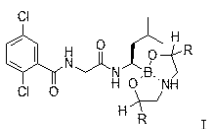
R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

10

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記形成する工程と、

(b) 式 V I のアミドが式 I のボロン酸エステルではない場合、式 V I のアミドを式 I のボロン酸エステルに転化する工程であって、

【化 5 9】



20

【0 1 1 9】

式中、RはHまたはメチルである、前記転化する工程と、

(c) 式 I の前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

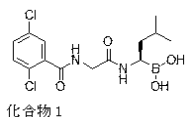
(d) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【0 1 2 0】

プロセスにおいて最も重要な工程は、結晶化工程が極めて高純度の材料を迅速に、簡便に与えるので、結晶化工程(c)である。故に、別の態様において、本発明は、化合物 1 を調製するためのプロセスを提供し、

30

【化 6 0】



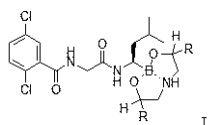
【0 1 2 1】

このプロセスは、

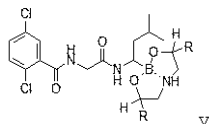
(a) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程であって、

【化 6 1】

40



【化 6 2】



【0 1 2 2】

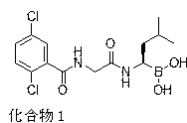
50

式中、RはHまたはメチルである、前記結晶化する工程と、
(b)式Iのボロン酸エステルを化合物1に転化する工程とを有する。

【0123】

本発明は、化合物1を調製するためのプロセスを提供し、

【化63】

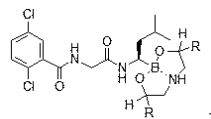


【0124】

このプロセスは、

(a)式Iのボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程であって、

【化64】



【0125】

式中、RはHまたはメチルである、前記結晶化する工程と、

(b)式Iのボロン酸エステルを化合物1に転化する工程とを有する。

【0126】

1つの実施形態において、RはHである。別の実施形態において、Rはメチルである。

【0127】

式Iのボロン酸エステルは、いずれかの好適な方法を用いて化合物1に転化できる。例えば式Iのボロン酸エステルは、好ましくは化合物1を調製するための酸触媒の存在下、水に曝すだけでよい。選択的に、加水分解は、有機溶媒、例えばエチルアセテート、メタノール、またはメチル t - ブチルエーテルの存在下で行われてもよい。酸触媒としては、鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸などが挙げられる。酸は、水性塩酸であってもよい。そのため、本発明は1若しくはそれ以上の出発試薬の純度が低い場合であっても高純度の化合物1を得るための簡単なプロセスを提供する。これは、分解し易い非晶質形態の化合物1を生じる先行技術の合成方法よりも顕著な改善を示す。さらに、本発明の方法は、市販の試薬からの全体収率が高い状態で進行し、製造された中間体は結晶性であり、取扱いが容易で、何らかの他の精製方法を行う必要なく、結晶化だけで高い化学純度が得られるので、有利である。

【0128】

結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルの化学純度およびキラル純度は、多くの場合十分高く、転化工程において得られた化合物1は、さらなる精製を行うことなく、医薬調製物に直接使用されてもよい。好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも90%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも95%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも97%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも98%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも98.5%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも99%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも99.2%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも99.3%の化学純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エステルは、少なくとも99.5%の化学純度を有する。好ましくは、結晶化工程において得られた式Iのボロン酸エ

10

20

30

40

50

ステルは、少なくとも 90 % e e のキラル純度を有する。好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 92 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 95 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 97 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 98 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 98.5 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 99 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 99.3 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 99.5 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 99.7 % e e のキラル純度を有する。より好ましくは、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、少なくとも 99.8 % e e のキラル純度を有する。

10

【0129】

選択的に、結晶化工程において得られた式 I のボロン酸エステルは、その純度を向上させるために再結晶化されてもよい。再結晶化技術および条件は、当該技術分野において既知であり、好適な条件は、過度の実験を行うことなく、同定できる。好適の再結晶化溶媒としては、これに限定されるものではないが、エチルアセテート、メチル tert - ブチルエーテル、n - プロパノール、イソプロパノール、エタノール、イソプロピルアセテート、n - プロピルアセテート、アセトニトリル、n - ブチルアセテート、イソブチルメチルケトン、アセトン、2 - ブタノン、水、およびこれらの混合物を含む。エタノール、エチルアセテート、n - プロパノール、イソプロパノール、およびメチル tert - ブチルエーテルが使用されてもよい。エチルアセテートは好適な溶媒である。好適なアルコール溶媒としては、エタノール、n - プロパノール、およびイソプロパノールが挙げられる。有機溶媒および水、例えばエタノール / 水の混合物も有用である。水は、式 I のボロン酸エステルの沈澱を補助するために貧溶媒として使用されてもよい。例示的な再結晶化は、水性 C₁ - C₆ アルコール、例えばエタノール中の式 I のボロン酸エステルの懸濁液を有する。懸濁液は、沸点にてまたは沸点付近の温度、好ましくは約 75 °C まで、不純物を溶解するのに十分な時間加熱できる。次いで懸濁液は、例えば約 10 °C 以下、好ましくは約 2 °C ~ 約 6 °C に冷却し、式 I のボロン酸エステルの結晶化を誘導する。水は、さらなる沈澱を誘導するために添加されてもよい。式 I の結晶性ボロン酸エステルは、いずれかの好適な方法、例えば濾過、デカンテーションまたは遠心分離によって単離できる。濾過が好ましい。

20

30

【0130】

再結晶化後、式 I のボロン酸エステルは、先に記載されたような化合物 1 に転化されてもよい。好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 95 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 97 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 98 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 98.5 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 99 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 99.3 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 99.5 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 99.7 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 99.8 % の化学純度を有する。より好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 99.9 % の化学純度を有する。好ましくは、式 I の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 95 % e e のキラル純度を有する

40

50

。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも97% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも98% eeの化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも98.5% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.3% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.5% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.7% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.8% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.9% eeのキラル純度を有する。

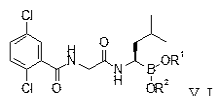
10

【0131】

精製プロセス

本発明の調製プロセスによって得られる精製および取扱いの顕著な改善の観点から、本発明はさらに、初期純度を有する式ⅤⅠのアミドを精製するためのプロセスを提供し、

【化65】



20

【0132】

式中、R¹およびR²は、独立に、H、選択的に置換されたC₁-₆アルキル、選択的に置換されたC₆-₁₀アリール、選択的に置換されたC₇-₁₆アリールアルキル、選択的に置換されたC₃-₁₁シクロアルキル、選択的に置換されたC₄-₁₇シクロアルキルアルキル、選択的に置換された3～15員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された4～21員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された5～15員のヘテロアリール、および選択的に置換された6～21員のヘテロアリールアルキルから選択され、

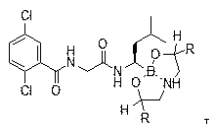
またはR¹およびR²は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される0～2個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された5～10員の炭素含有環を形成し、

30

このプロセスは、

(a) 式ⅤⅠのアミドが式Ⅰのボロン酸エステルではない場合、式ⅤⅠのアミドを式Ⅰのボロン酸エステルに転化する工程であって、

【化66】



【0133】

40

式中、RはHまたはメチルである、前記転化する工程と、

(b) 式Ⅰの前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

(c) 溶液から式Ⅰの結晶化されたボロン酸エステルを単離する工程と、

(d) 式Ⅰの単離されたボロン酸エステルが式ⅤⅠのアミドではない場合、式Ⅰの単離されたボロン酸エステルを、初期純度より高い純度を有する式ⅤⅠのアミドに戻す工程とを有する。

【0134】

1つの実施形態において、工程(d)において得られた式ⅤⅠのアミドの化学純度は、初期化学純度より高い。1つの実施形態において、工程(d)において得られた式ⅤⅠのアミドのキラル純度は、初期キラル純度より高い。1つの実施形態において、工程(d)

50

において得られた式ⅤⅠのアミドの化学純度およびキラル純度の両方は、初期化学純度およびキラル純度より高い。

【 0 1 3 5 】

1つの実施形態において、初期化学純度は50%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は60%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は70%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は80%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は90%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は95%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は97%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は98%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は99%未満である。1つの実施形態において、初期化学純度は99.5%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は50%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は60%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は70%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は80%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は90%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は95%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は97%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は98%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は99%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は99.5%未満である。1つの実施形態において、初期キラル純度は99.7%未満である。

10

【 0 1 3 6 】

Rは、本発明の調製プロセスについて先に定義された通りである。精製プロセスの1つの実施形態において、RはHである。別の実施形態において、Rはメチルである。

20

【 0 1 3 7 】

R¹およびR²は、Hも可能性があることを除いて、本発明の調製プロセスについて先に定義された通りである。同様に、R¹およびR²の同定は、本発明の精製プロセスにおいて重要ではない。R¹およびR²の選択に必要とされることは、式ⅤⅠのアミドの以下の部分

【 化 6 7 】



30

【 0 1 3 8 】

が、精製プロセスの工程(a)の間に式Ⅰのボロン酸エステルの以下の部分

【 化 6 8 】



【 0 1 3 9 】

に転化できることだけである。

【 0 1 4 0 】

そのため、本質的にR¹およびR²のいずれかの組み合わせが使用できる。好ましくはR¹およびR²は、独立に、H、選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、選択的に置換された3~15員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された4~21員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された5~15員のヘテロアリール、および選択的に置換された6~21員のヘテロアリールアルキルから選択され、またはR¹およびR²は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される0~2個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された5~10員の炭素含有環を形成する。好ましくはR¹およびR²は、独立に、H、選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、選択的に置換されたC

40

50

C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素および酸素原子に加えて、水素原子を計数することなく、2 ~ 20 個の追加の原子（炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する環状ポロン酸エステルを形成する。好ましくは R^1 および R^2 は、独立に、H、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16}

C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成する。好ましくは R^1 および R^2 は、独立に、H、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16}

C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素および酸素原子に加えて、水素原子を計数することなく、2 ~ 20 個の追加の原子（炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する環状ポロン酸エステルを形成する。好ましくは R^1 および R^2 は H であり、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成する。好ましくは、 R^1 および R^2 は H であり、または R^1 および R^2 は、それらが結合するホウ素および酸素原子と共に、ホウ素および酸素原子に加えて、水素原子を計数せずに、2 ~ 20 個の追加の原子（炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する環状ポロン酸エステルを形成する。 R^1 および R^2 が、それらが結合したホウ素および酸素原子と一緒に、環状ポロン酸エステルを形成する実施形態において、2 ~ 5 個の追加の原子が環原子であることが好ましい。好ましくは、2 個を超えない追加の環原子が N、O または S 原子である。好ましくは R^1 および R^2 は H であり、またはそれらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成する。好ましくは R^1 および R^2 は H であり、 R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、0 ~ 1 個の追加の窒素原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成する。好ましくは、 R^1 および R^2 は H であり、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、0 ~ 1 個の追加の窒素原子を有する選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成、ここでホウ素原子以外の環原子は、キラルジオール、例えば 2, 3 - ブタンジオール、好ましくは (2R, 3R) - (-) - 2, 3 - ブタンジオールまたは (2S, 3S) - (+) - 2, 3 - ブタンジオール；ピナンジオール、好ましくは (1R, 2R, 3R, 5S) - (-) - ピナンジオールまたは (1S, 2S, 3S, 5R) - (+) - ピナンジオール；1, 2 - シクロペンタンジオール、好ましくは (1S, 2S) - (+) - トランス - 1, 2 - シクロペンタンジオールまたは (1R, 2R) - (-) - トランス - 1, 2 - シクロペンタンジオール；2, 5 - ヘキサジオール、好ましくは (2S, 5S) - 2, 5 - ヘキサジオールまたは (2R, 5R) - 2, 5 - ヘキサジオール；1, 2 - ジシクロヘキシル - 1, 2 - エタンジオール、好ましくは (1R, 2R) - 1, 2 - ジシクロヘキシル - 1, 2 - エタンジオールまたは (1S, 2S) - 1, 2 - ジシクロヘキシル - 1, 2 - エタンジオール；ヒドロベンゾイン、好ましくは (S, S) - (-) - ヒドロベンゾインまたは (R, R) - (+) - ヒドロベンゾイン；2, 4 - ペンタンジオール、好

10

20

30

40

50

ましくは (R, R) - (-) - 2, 4 - ペンタンジオールまたは (S, S,) - (+) - 2, 4 - ペンタンジオール; エリストロン酸 γ - ラクトン、好ましくは D - エリストロン酸 γ - ラクトン; またはカルボハイドレード、例えば 1, 2, 5, 6 - 対称性保護されたマンニトールから誘導される。好ましくは R^1 および R^2 は H であり、または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、選択的に置換された 5 員の炭素含有環を形成し、ここでホウ素原子以外の環原子は、(1S, 2S, 3S, 5R) - (+) - ピナンジオールから誘導される。好ましい実施形態において、 R^1 および R^2 は H である。こうした実施形態において、本発明は、化合物 1 を精製するためのプロセスを提供する。

【0141】

必要に応じて、精製プロセスの工程 (a) は、調製プロセスの工程 (b) について上記で記載された通りに行われることができる。 R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素以外の環原子がジエタノールアミンから誘導された 8 員環を形成する実施形態において、式 VI のアミドは、式 I のボロン酸エステルと同じであり、本発明の精製プロセスにおいて工程 (a) を行う必要はない。すべての他の実施形態において、式 VI のアミドは、式 I のボロン酸エステルとは異なり、そのため、精製プロセスの工程 (a) において式 VI のアミドを式 I のボロン酸エステルに転化する必要がある。式 VI のアミドは、当業者に周知のエステル化条件を用いて工程 (a) において式 I のボロン酸エステルに転化できる。特定の実施形態において、式 VI のアミドは、ジエタノールアミンと直接反応する。選択的に、この直接反応は、酸触媒の存在下で行われる。好適な酸触媒としては、これに限定されるものではないが、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など、および有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などを含む。好ましい酸は、メタンスルホン酸である。

【0142】

式 VI のアミドはまた、式 VI のアミド (R^1 および R^2 は既に H でない場合) を対応する遊離ボロン酸 (すなわち、化合物 1) にまず転化し、次いで化合物 1 を式 I のボロン酸エステルに転化することによって式 I のボロン酸エステルに間接的に転化されてもよい。化合物 1 は、インサイチュで調製され、ジエタノールアミンと反応させ、式 I のボロン酸エステルを与えてもよい。化合物 1 は、式 VI のボロン酸エステル ($R^1, R^2 = H$) の $C_1 - C_6$ アルキルボロン酸、例えば 2 - メチルプロピルボロン酸とのエステル交換によって調製されてもよい。このエステル交換反応は、酸触媒の存在下で行われてもよい。好適な酸触媒としては、これに限定されるものではないが、上述の鉱酸および有機酸を含む。鉱酸が使用されてもよい。好ましい鉱酸は塩酸である。特定の実施形態において、エステル交換反応は、化合物 1 および $C_1 - C_6$ アルキルボロン酸エステル反応生成物が相分離するように、二相条件を用いて行われる。二相反応に好適な溶媒としては、メタノール/ヘプタンが挙げられ、化合物 1 は、メタノール層中に存在し、 $C_1 - C_6$ アルキルボロン酸エステルはヘプタン層に存在する。次いで化合物 1 は分離され、ジエタノールアミンと反応させ、式 I のボロン酸エステルを与える。

【0143】

精製プロセスの工程 (b) において、式 I のボロン酸エステルは溶液から結晶化される。いずれかの好適な溶媒が結晶化のために使用できる。好適な溶媒としては、これに限定されるものではないが、エチルアセテート、メチル tert - ブチルエーテル、n - プロパノール、イソプロパノール、エタノール、イソプロピルアセテート、n - プロピルアセテート、アセトニトリル、n - ブチルアセテート、イソブチルメチルケトン、アセトン、2 - ブタノン、水、およびこれらの混合物を含む。エタノール、エチルアセテート、n - プロパノール、イソプロパノール、およびメチル tert - ブチルエーテルが使用されて

10

20

30

40

50

もよい。エチルアセテートは好適な溶媒である。好適なアルコール溶媒としては、エタノール、*n*-プロパノール、およびイソプロパノールが挙げられる。有機溶媒および水、例えばエタノール/水の混合物も有用である。水は、初期可溶化における共溶媒としてではなく、式Ⅰのボロン酸エステルの沈澱を補助するために貧溶媒として使用されてもよい。好適な結晶化方法は、当業者に周知である。好適な結晶化方法としては、これに限定されるものではないが、濃縮（例えば加熱して溶媒を除去することによって）、冷却、貧溶媒を用いる沈澱、シード化および/または溶液のスラリー化を含む。冷却が好ましい。

【0144】

結晶化工程（b）は、クロマトグラフィのような問題の多い精製方法を行う必要なく、単純な結晶化単独によって化学純度において実質的に性能を向上させるので、精製プロセスに極めて重要である。式Ⅰのボロン酸エステルは安定であり、結晶性であるので可能である。これらの所望の安定性、取扱い性および精製挙動は、式ⅤⅠのエステルは精製するのが困難であり、不安定であり、および/または非結晶性であるので、特に驚くべきことである。その容易な取扱い、長期間貯蔵、および高純度を可能にする式Ⅰのボロン酸エステルのこれらの驚くべき特性は、式Ⅰのボロン酸エステルが、同じ高い化学純度およびキラル純度を有する化合物1に容易に転化されるので、特に有利である。

【0145】

精製プロセスの工程（c）において、式Ⅰの結晶性ボロン酸エステルは、いずれかの好適な方法、例えば濾過、デカンテーションまたは遠心分離によって単離できる。濾過が好ましい。

【0146】

精製プロセスの工程（d）において、単離された式Ⅰのボロン酸エステルは、必要に応じて転化されて式ⅤⅠのアミドに戻る。 R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、ホウ素以外の環原子がジエタノールアミンから誘導された8員環を形成する実施形態において、式Ⅰのボロン酸エステルは、式ⅤⅠのアミドと同じであり、本発明の精製プロセスにおいて工程（d）を行うことは必要でない。すべての他の実施形態において、式Ⅰのボロン酸エステルは、式ⅤⅠのアミドとは異なり、そのため、精製プロセスの工程（d）において式Ⅰのボロン酸エステルを転化して式ⅤⅠのアミドにボロン酸エステルに戻す必要がある。 R^1 および R^2 がHの場合、式Ⅰのボロン酸エステルは、工程（a）について上記で記載された直接または間接エステル交換反応を用いて式ⅤⅠのアミドに転化できる。 R^1 および R^2 がHである場合、式Ⅰのボロン酸エステルは、先に記載されたような化合物1に転化できる。例えば式Ⅰのボロン酸エステルは、好ましくは化合物1を調製するための酸触媒の存在下、水に曝すだけでよい。加水分解は、有機溶媒、例えばエチルアセテート、メタノール、またはメチル *t*-ブチルエーテル中、酸触媒の存在下で行われてもよい。酸は、鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸などであってもよい。1つの実施形態において、酸は水性塩酸である。

【0147】

精製プロセスから得られた式ⅤⅠのアミドの純度は、多くの場合、非常に高く、式ⅤⅠのアミドは、医薬調製物に直接使用されることができる。好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも90%の化学純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも95%の化学純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも97%の化学純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも98%の化学純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも98.5%の化学純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99%の化学純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99.5%の化学純度を有する。好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも90% eeのキラル純度を有する。好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも92% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも95% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも97% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも98% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも98.5% eeのキラル純度を有する。

度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99.2% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99.3% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99.5% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99.7% eeのキラル純度を有する。より好ましくは式ⅤⅠのアミドは、少なくとも99.8% eeのキラル純度を有する。

【0148】

選択的に、式Ⅰの単離されたボロン酸エステルは、それを転化して式ⅤⅠのアミドに戻し、その純度を向上させる前に再結晶化してもよい。再結晶化技術および条件は、当該技術分野において既知であり、好適な条件は、過度の実験を行うことなく、同定できる。好適の再結晶化溶媒としては、これに限定されるものではないが、有機溶媒、例えばエチルアセテート、メチルtert-ブチルエーテル、n-プロパノール、イソプロパノール、エタノール、イソプロピルアセテート、n-プロピルアセテート、アセトニトリル、n-ブチルアセテート、イソブチルメチルケトン、アセトン、2-ブタノン、およびこれらの混合物を含む。水と、有機溶媒、例えば先に記述された有機溶媒との混合物も好適であり、エタノール/水は具体的な例である。水は、式Ⅰのボロン酸エステルの沈澱を補助するために貧溶媒として使用されてもよい。エタノール、エチルアセテート、n-プロパノール、イソプロパノール、およびメチルtert-ブチルエーテルは好適な再結晶化溶媒である。エチルアセテートは好適な溶媒である。好適なアルコール溶媒としては、エタノール、n-プロパノール、およびイソプロパノールが挙げられる。式Ⅰの結晶性ボロン酸エステルは、いずれかの好適な方法、例えば濾過、デカンテーションまたは遠心分離によって単離できる。濾過が好ましい。

【0149】

好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも95%の化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも97%の化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも98%の化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも98.5%の化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも98%の化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.5%の化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.8%の化学純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.9%の化学純度を有する。好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも95% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも97% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも98% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも98.5% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.5% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.8% eeのキラル純度を有する。より好ましくは、式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも99.9% eeのキラル純度を有する。

【0150】

再結晶化後、式Ⅰのボロン酸エステルは、必要に応じて、上記で記載される技術を用いて式Ⅰの再結晶化されたボロン酸エステルと同じ高い化学純度およびキラル純度を有する式ⅤⅠのアミドに工程(d)において転化させてもよい。

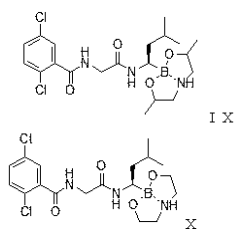
【0151】

化合物

本発明はさらに、式ⅠXおよびXのボロン酸エステルを提供する。

【 0 1 5 2 】

【化 6 9】



【 0 1 5 3 】

式 I X および X のボロン酸エステルは、上記で記載された調製および精製プロセスの重要な構成成分である。式 I X および X の化合物は、化合物 1 のジイソプロパノールアミン (I X) またはジエタノールアミン (X) ボロン酸エステル誘導体であり、本発明のプロセスに使用され、高純度の化合物 1 を得た。上記で議論されたように、式 I X および X のボロン酸エステルは、安定であり、結晶性である。これらの所望の安定性、取扱い性および精製属性は、式 I V および V I の他のエステルが、形成するのが困難であり、精製するのが困難であり、不安定であり、および / または非結晶性であるので、特に驚くべきことである。式 I X および X のボロン酸エステルのこれらの驚くべき特性は、式 I X および X のボロン酸エステルが、同じ高い化学純度およびキラル純度を有する化合物 1 に容易に転化される点において特に有利である。化合物 1 の化学純度は、これらの化合物を用いて顕著に性能を向上させることができ、化合物 1 は、これらのエステルとして貯蔵され、さら

10

20

【 0 1 5 4 】

式 I X および X のボロン酸エステルのさらなる利点は、それらが貯蔵安定性であることである。化合物 1 は、不安定であるので処理が面倒であり、取扱いおよび貯蔵中に容易に分解し得る。そのボロン酸エステル I X および X として高純度で化合物 1 を得るおよび好都合に貯蔵する能力 (例えば室温若しくはそれ以上で) は、先行技術にまさる顕著な改善である。

【 0 1 5 5 】

故に、別の実施形態において、本発明は、高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物 1 を提供する。1つの実施形態において、化合物 1 は少なくとも 98.5% の化学純度を有する。好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.6% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.7% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.8% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.9% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.0% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.1% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.2% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.3% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.4% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.5% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.6% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.7% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.8% の化学純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.9% の化学純度を有する。好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.5% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.6% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.7% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.8% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 98.9% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.0% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.1% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.2% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物 1 は少なくとも 99.3% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、化合物

30

40

50

【 0 1 5 6 】

40

【 0 1 5 7 】

50

、少なくとも 98.9% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.0% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.1% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.2% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.3% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.4% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.5% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.6% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.7% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.8% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.9% の化学純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 98.5% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 98.6% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 98.7% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 IX のボロン酸エステルは、少なくとも 98.8% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 98.9% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.0% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.1% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X の再結晶化されたボロン酸エステルは、少なくとも 99.2% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.3% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.4% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.5% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.6% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.7% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.8% ee のキラル純度を有する。より好ましくは、式 X のボロン酸エステルは、少なくとも 99.9% ee のキラル純度を有する。

【0158】

式 IX および X のボロン酸エステルのさらなる利点は、それらが化合物 1 のプロドラッグとして使用されてもよい。経口投与または注射によるかにかかわらず、式 IX および X のボロン酸エステルは、容易に加水分解され、化合物 1 を提供する。他のボロン酸エステルおよび酸、例えばボルテゾミブとは異なり、式 X のボロン酸エステルは経口上で生物利用可能である。従って、式 X のボロン酸エステルは、化合物 1 を経口投与するための実行可能な機構を提供する。これは、先行技術よりも顕著な改善を示す。

【0159】

医薬配合物

本発明はさらに、本発明の化合物（すなわち高い化学純度およびキラル純度を有する化合物 1、式 IX のボロン酸エステル、および式 X のボロン酸エステルから選択される化合物）、および医薬的に許容できる賦形剤を有する医薬組成物を提供する。1 つの実施形態において、医薬組成物は、疾患または障害を処置するために治療上有効な量で本発明の化合物を含有する。1 つの実施形態において、疾患または障害は、多発性骨髄腫である。1 つの実施形態において、疾患または障害は狼瘡である。

【0160】

1 つの実施形態において、本発明は、高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物 1 および医薬的に許容できる賦形剤を有する医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、式 IX のボロン酸エステルおよび医薬的に許容できる賦形剤を有する医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、式 X のボロン酸エステルおよび医薬的に許容できる賦形剤を有する医薬組成物を提供する。

【0161】

本発明はさらに、本発明の化合物を医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程を有する医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。1つの実施形態において、本発明は、高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物1および医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程を有する医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、式IXのボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程を有する医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、式Xのボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程を有する医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【0162】

式IXおよびXのボロン酸エステルの利点は、エステルが容易に加水分解して化合物1を形成するので、それらを使用して、簡便に化合物1の医薬組成物を調製できることである。

【0163】

1つの実施形態において、本発明は、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供し、

【化70】

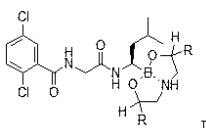


【0164】

このプロセスは、

(a) 式Iのボロン酸エステルを化合物1に転化する工程であって、

【化71】



【0165】

式中、RはHまたはメチルである、前記転化する工程と、

(b) この化合物1を医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程とを有する。

【0166】

1つの実施形態において、本発明は、(a) 式IXのボロン酸エステルを化合物1に転化する工程、および(b) 化合物1を医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。1つの実施形態において、本発明は、(a) 式Xのボロン酸エステルを化合物1に転化する工程、および(b) 化合物1を医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【0167】

式IXおよびXのボロン酸エステルは、先に記載されたように化合物1に転化できる。例えば式IXおよびXのボロン酸エステルは、場合により酸触媒の存在下、単に水に曝されることができ、エステルを化合物1に直接転化できる。選択的に、加水分解は、有機溶媒中、選択的に酸触媒の存在下で行われてもよい。好適な有機溶媒としては、これに限定されるものではないが、エチルアセテート、メタノール、およびメチルt-ブチルエーテルを含む。好適な酸としては、これに限定されるものではないが、鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸などを含む。好適な酸は、水性塩酸である。選択的に、式IXおよびXのボロン酸エステルは、化合物1に間接的に転化できる。例えば式IXおよびXのボロン酸エステルは、初期に異なるボロン酸エステル(例えば上記に記載されるような式VIのボロン酸エステルであって、ここでR¹およびR²はHでない)に転化され、次いでこのエステルが化合物1に転化され得る。

【 0 1 6 8 】

同様に、合わせる工程（b）は直接または間接的に行われてもよい。例えば化合物 1 はこれらの構成成分を共に単に添加することによって医薬的に許容できる賦形剤と直接混合できる。これらの直接実施形態において、式 I X または X のボロン酸エステルを、医薬的に許容できる賦形剤と混合する前に、化合物 1 に転化される。あるいは、構成成分は、例えば医薬的に許容できる賦形剤と、化合物 1 の前駆体とを混合し、次いでこの化合物 1 の前駆体を医薬的に許容できる賦形剤の存在下で化合物 1 に転化することによって間接的に化合物 1 に混合されてもよい。これらの間接実施形態において、転化工程は、医薬的に許容できる賦形剤の存在下、少なくとも部分的に行われる。

【 0 1 6 9 】

10

1 つの実施形態において、本発明は、（a）式 I X のボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および（b）式 I X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、（a）式 X のボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および（b）式 X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【 0 1 7 0 】

1 つの実施形態において、本発明は、（a）式 I X のボロン酸エステルを水および医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および選択的に（b）この組み合わせを乾燥する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、（a）式 X のボロン酸エステルを水および医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および選択的に（b）この組み合わせを乾燥する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。これらの実施形態において得られる組み合わせは、選択的に乾燥され、式 I X または X のボロン酸エステルを加水分解するために使用した水を除去する。好ましい乾燥方法は凍結乾燥である。

20

【 0 1 7 1 】

1 つの実施形態において、本発明は、（a）本発明の化合物を医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および選択的に（b）この組み合わせを乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。1 つの実施形態において、本発明は、（a）高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物 1 および医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および選択的に（b）この組み合わせを乾燥する工程を有する医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、（a）式 I X のボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および選択的に（b）この組み合わせを乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、（a）式 X のボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、および選択的に（b）この組み合わせを乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。好ましい乾燥方法は凍結乾燥である。

30

【 0 1 7 2 】

1 つの実施形態において、本発明は、（a）（i）式 I X のボロン酸エステル、（i i）水および（i i i）医薬的に許容できる賦形剤をいずれかの順序で混合する工程、および（b）混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、（a）（i）式 X のボロン酸エステル、（i i）水および（i i i）医薬的に許容できる賦形剤をいずれかの順序で混合する工程、および（b）混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

40

【 0 1 7 3 】

1 つの実施形態において、本発明は、（a）（i）式 I X のボロン酸エステル、（i i）水および（i i i）医薬的に許容できる賦形剤をいずれかの順序で混合する工程、および（b）混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提

50

供する。別の実施形態において、本発明は、(a)(i)式Xのボロン酸エステル、(ii)水および(iii)医薬的に許容できる賦形剤をいずれかの順序で混合する工程、および(b)混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【0174】

1つの実施形態において、本発明は、(a)式IXのボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、(a)式Xのボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

10

【0175】

1つの実施形態において、本発明は、(a)式IXのボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)この混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、(a)式Xのボロン酸エステルを医薬的に許容できる賦形剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)この混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

20

【0176】

1つの実施形態において、本発明は、(a)(i)式IXのボロン酸エステル、(ii)水および(iii)増量剤をいずれかの順序で混合する工程、および(b)混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、(a)(i)式Xのボロン酸エステル、(ii)水および(iii)増量剤をいずれかの順序で混合する工程、および(b)混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【0177】

1つの実施形態において、本発明は、(a)(i)式IXのボロン酸エステル、(ii)水および(iii)増量剤をいずれかの順序で混合する工程、および(b)混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、(a)(i)式Xのボロン酸エステル、(ii)水および(iii)増量剤をいずれかの順序で混合する工程、および(b)混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

30

【0178】

1つの実施形態において、本発明は、(a)式IXのボロン酸エステルを増量剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、(a)式Xのボロン酸エステルを増量剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)この混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物1の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

40

【0179】

1つの実施形態において、本発明は、(a)式IXのボロン酸エステルを増量剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)この混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、(a)式Xのボロン酸エステルを増量剤を合わせる工程、(b)この組み合わせを水と混合させる工程、および(c)この混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【0180】

1つの実施形態において、本発明は、(a)(i)式IXのボロン酸エステル、(ii)

50

）水、（ i i i ）増量剤および（ i v ）シクロデキストリンをいずれかの順序で混合する工程、および（ b ）混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、（ a ）（ i ）式 X のボロン酸エステル、（ i i ）水、（ i i i ）増量剤、および（ i v ）シクロデキストリンをいずれかの順序で混合する工程、および（ b ）混合物を凍結乾燥する工程を有する、化合物 1 の医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【 0 1 8 1 】

1 つの実施形態において、本発明は、（ a ）（ i ）式 I X のボロン酸エステル、（ i i ）水、（ i i i ）増量剤、および（ i v ）シクロデキストリンをいずれかの順序で混合する工程、および（ b ）混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。別の実施形態において、本発明は、（ a ）（ i ）式 X のボロン酸エステル、（ i i ）水、（ i i i ）増量剤、および（ i v ）シクロデキストリンをいずれかの順序で混合する工程、および（ b ）混合物を凍結乾燥する工程を有する、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

10

【 0 1 8 2 】

上記実施形態において、特に指示しない限り、医薬組成物は、シロップ、エリキシル、懸濁液、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、ドロップ剤、トローチ剤、水溶液、クリーム、軟膏、ローション、ゲル、エマルションなどの形態であってもよい。固体形態の調製物としては、粉末、錠剤、ピル、カプセル、カシェ、坐剤、および分散性顆粒が挙げられる。好ましくは医薬組成物は錠剤またはカプセルである。1 つの実施形態において、医薬組成物は錠剤である。別の実施形態において、医薬組成物はカプセルである。1 つの実施形態において、医薬組成物は凍結乾燥された粉末である。

20

【 0 1 8 3 】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、医薬的に許容できる賦形剤は固体または液体であることができる。賦形剤は、例えばキャリア、希釈剤、芳香剤、バインダ、防腐剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料として作用し得る 1 若しくはそれ以上の物質であることができる。医薬組成物は、本発明の 2 若しくはそれ以上の化合物を含有してもよい（例えば、式 I X のボロン酸エステルおよび式 X のボロン酸エステルは同じ医薬組成物中で共に使用されてもよい）。

【 0 1 8 4 】

粉末において、賦形剤は、微細分割された活性構成成分（すなわち本発明の化合物）との混合物中における微細に分割された固体であってもよい。錠剤において、活性構成成分は、好適な割合ならびに所望の形状およびサイズにおいて必要な結合特性を有する賦形剤と混合されてもよい。好適な賦形剤としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、スターチ、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低溶融ワックス、ココアバターなどが挙げられる。

30

【 0 1 8 5 】

医薬的に許容できる賦形剤は、投与されている特定の組成物によって、ならびに組成物を投与するために使用される特定の方法によって部分的に決定される。従って、本発明の医薬組成物の種々広範な好適な配合がある（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000を参照のこと）。

40

【 0 1 8 6 】

米国食品医薬品局（United States Food and Drug Administration）（FDA）「安全として一般にみなされる（GRAS）」ステータスを有する増量剤は、医薬凍結乾燥の分野において周知であり、凍結乾燥されたケーキの構造を強化する傾向があり、本発明に使用されてもよい。増量剤としては、糖類、例えば単糖類またはオリゴ糖類、アミノ酸、糖アルコールおよびこれらの混合物が挙げら

50

れる。増量剤としてはまた、糖類、例えば単糖類またはオリゴ糖類、糖アルコールおよびこれらの混合物が挙げられる。本発明に使用される増量剤としては、スクロース、デキストロース、マルトース、ラクトース、ソルビトール、グリシンおよびデキストランを挙げることができる。好適な増量剤はマンニトールである。

【0187】

好適なシクロデキストリンとしては、天然シクロデキストリン、メチル - - シクロデキストリン、ジメチル - - シクロデキストリン、トリメチル - - シクロデキストリン、2 - ヒドロキシメチル - - シクロデキストリン、ヒドロキシエチル - - シクロデキストリン、2 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、3 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、 - シクロデキストリンスルフェート、 - シクロデキストリンスルホネート、または - シクロデキストリンスルホブチルエーテルが挙げられる。これらの大部分は、Aldrich Chemical Company (ウィスコンシン州 Milwaukee) および Wacker Chemicals (コネチカット州 New Canaan) のような供給元から市販されている。好適なシクロデキストリンとしては、 - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンおよび - シクロデキストリンスルホブチルエーテルが挙げられる。シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル シクロデキストリン、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、またはこれらの混合物であってもよい。シクロデキストリンには、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンまたは - シクロデキストリンスルホブチルエーテルが含まれてもよい。シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンであってもよい。シクロデキストリンは - シクロデキストリンスルホブチルエーテルであってもよい。好適なシクロデキストリンは、仏国 Roquette Freres から入手可能な KLEPTOSE (登録商標) HPB である。

【0188】

医薬組成物は、好適には、1% ~ 95% (w/w) の活性化化合物 (すなわち、本発明の化合物) を含有する。医薬組成物は、5% ~ 70% (w/w) の活性化化合物を含有してもよい。

【0189】

医薬組成物は、少なくとも1つの単位用量の活性化化合物を含有してもよい。一般に、本発明の化合物の単位用量は、典型的な被験体について約 $1 \mu\text{g} / \text{m}^2 \sim 10 \text{mg} / \text{m}^2$ である。本発明の化合物の単位用量は、約 $0.1 \text{mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{mg} / \text{m}^2$ であってもよい。本発明の化合物の単位用量は、約 $0.5 \text{mg} / \text{m}^2 \sim 10 \text{mg} / \text{m}^2$ であってもよい。本発明の化合物の単位用量は、約 $0.5 \text{mg} / \text{m}^2 \sim 7 \text{mg} / \text{m}^2$ であってもよい。本発明の化合物の単位用量は、約 $0.5 \text{mg} / \text{m}^2 \sim 5 \text{mg} / \text{m}^2$ であってもよい。本発明の化合物の単位用量は、約 $0.5 \text{mg} / \text{m}^2 \sim 3 \text{mg} / \text{m}^2$ であってもよい。

【0190】

処置方法

本発明はさらに、被験体の疾患または障害を処置する方法を提供し、この方法は被験体に本発明の化合物 (すなわち高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物1、式IXのボロン酸エステル、および式Xのボロン酸エステルから選択される化合物) を投与する工程を有する。1つの実施形態において、疾患または障害は、多発性骨髄腫である。1つの実施形態において、疾患または障害は狼瘡である。1つの実施形態において、本発明の化合物は、高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物1である。1つの実施形態において、本発明の化合物は、式IXのボロン酸エステルである。1つの実施形態において、本発明の化合物は、式Xのボロン酸エステルである。

【0191】

1つの実施形態において、本発明は、被験体の疾患または障害を処置する方法を提供し、この方法は、被験体に、本発明の化合物および医薬的に許容できる賦形剤を有する医薬組成物を投与する工程を有する。1つの実施形態において、疾患または障害は、多発性骨

髄腫である。１つの実施形態において、疾患または障害は狼瘡である。１つの実施形態において、本発明の化合物は、高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物１を提供する。１つの実施形態において、本発明の化合物は、式ⅠⅩのボロン酸エステルである。１つの実施形態において、本発明の化合物は、式Ⅹのボロン酸エステルである。

【 0 1 9 2 】

本発明はさらに、被験体の疾患または障害を処置する方法を提供し、この方法が、（ a ）本発明の化合物と、医薬的に許容できる賦形剤とを合わせて、医薬組成物を形成する工程、および（ b ）被験体に医薬組成物を投与する工程を有する。１つの実施形態において、疾患または障害は、多発性骨髄腫である。１つの実施形態において、疾患または障害は狼瘡である。１つの実施形態において、本発明の化合物は、高い化学純度および高いキラル純度を有する化合物１である。１つの実施形態において、本発明の化合物は、式ⅠⅩのボロン酸エステルである。１つの実施形態において、本発明の化合物は、式Ⅹのボロン酸エステルである。

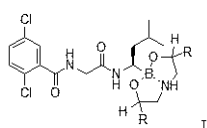
10

【 0 1 9 3 】

１つの実施形態において、本発明は、以下の工程を有する被験体の疾患または障害を処置する方法を提供し、

（ a ）式Ⅰのボロン酸エステルを化合物１に転化する工程であって、

【 化 7 2 】



20

【 0 1 9 4 】

式中、RはHまたはメチルである、前記転化する工程と、

（ b ）この化合物１を医薬的に許容できる賦形剤と合わせて、医薬組成物を形成する工程と、

（ c ）医薬組成物を被験体に投与する工程とを有する。

【 0 1 9 5 】

１つの実施形態において、RはHである。１つの実施形態において、Rはメチルである。１つの実施形態において、疾患または障害は、多発性骨髄腫である。１つの実施形態において、疾患または障害は狼瘡である。

30

【 0 1 9 6 】

１つの実施形態において、本発明は、被験体の疾患または障害を処置する方法を提供し、この方法が、（ a ）式ⅠⅩのボロン酸エステルを化合物１に転化する工程、（ b ）化合物１を医薬的に許容できる賦形剤と合わせて、医薬組成物を形成する工程、および（ c ）被験体に、医薬組成物を投与する工程を有する。１つの実施形態において、本発明は、被験体の疾患または障害を処置する方法を提供し、この方法が、（ a ）式Ⅹのボロン酸エステルを化合物１に転化する工程、（ b ）化合物１を医薬的に許容できる賦形剤と合わせて、医薬組成物を形成する工程、および（ c ）被験体に、医薬組成物を投与する工程を有する。式ⅠⅩおよびⅩのボロン酸エステルは、先に記載されたように工程（ a ）において化合物１に転化できる。同様に、合わせる工程（ b ）は、先に記載されるように直接または間接的に行われてもよい。１つの実施形態において、疾患または障害は、多発性骨髄腫である。１つの実施形態において、疾患または障害は狼瘡である。

40

【 0 1 9 7 】

特定状況での適切な投与量の決定は、開業医の技術範囲内である。一般に、処置は、化合物の最適用量未満であるより少量の投与量で開始される。その後、投与量は、その状況で最適な効果が得られるまで、少量ずつ増大させる。都合の良いことには、合計一日投与量は、分割され、所望により１日の間に少量ずつ投与してもよい。典型的な用量は、１日あたり約１mg～約１，０００mg、例えば１日あたり約５mg～約５００mgである。１つの実施形態において、用量は、１日あたり約１０mg～約３００mg、例えば１日あ

50

たり約 25 mg ~ 約 250 mg である。

【0198】

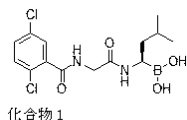
本発明の好ましい実施形態

本発明の好ましい実施形態は、以下に列挙されるものが挙げられる。

【0199】

実施形態 1 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 7 3】



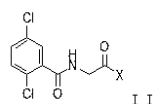
10

【0200】

このプロセスは、

(a) 式 I I

【化 7 4】

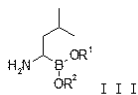


【0201】

の化合物を、式 I I I

20

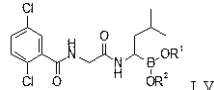
【化 7 5】



【0202】

のアミンとカップリングさせて、式 I V のアミドを形成する工程であって、

【化 7 6】



30

【0203】

式中、X は OH または脱離基であり、および

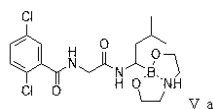
R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - C₆ アルキル、選択的に置換された C₆ - C₁₀ アリール、選択的に置換された C₇ - C₁₆ アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - C₁₁ シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - C₁₇ シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記形成する工程と、

40

(b) 式 I V のアミドが式 V のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V a のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 7 7】

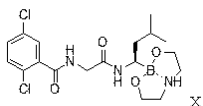


【0204】

(c) 式 X のボロン酸エステルを式 V a のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

50

【化 7 8】



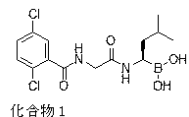
【0205】

(d) 式 X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【0206】

実施形態 2 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 7 9】



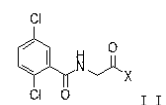
10

【0207】

このプロセスは、

(a) 式 I I

【化 8 0】

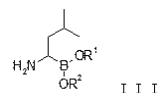


20

【0208】

の化合物を、式 I I I

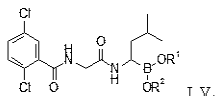
【化 8 1】



【0209】

のアミンとカップリングさせて、式 I V のアミドを形成する工程であって、

【化 8 2】



30

【0210】

式中、X は OH または脱離基であり、および

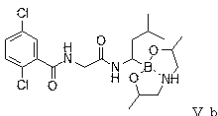
R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - C₆ アルキル、選択的に置換された C₆ - C₁₀ アリール、選択的に置換された C₇ - C₁₆ アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - C₁₁ シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - C₁₇ シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

40

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記形成する工程と、

(b) 式 I V のアミドが式 V b のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V b のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 8 3】

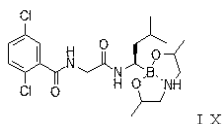


50

【 0 2 1 1 】

(c) 式 I X のボロン酸エステルを式 V b のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

【 化 8 4 】



【 0 2 1 2 】

(d) 式 I X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

10

【 0 2 1 3 】

実施形態 3 . 工程 (c) の後、工程 (d) を行う前に式 X のボロン酸エステル再結晶させる工程をさらに有する、実施形態 1 のプロセス。

【 0 2 1 4 】

実施形態 4 . 工程 (c) の後、工程 (d) を行う前に式 I X のボロン酸エステルを再結晶させる工程をさらに有する、実施形態 2 のプロセス。

【 0 2 1 5 】

実施形態 5 . R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成する、実施形態 1 から 4 のいずれかのプロセス。

20

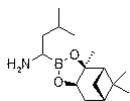
【 0 2 1 6 】

実施形態 6 . R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、0 ~ 1 個の追加の窒素原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成し、ここで環ホウ素原子以外の原子がキラルジオールから誘導される、実施形態 5 のプロセス。

【 0 2 1 7 】

実施形態 7 . 環ホウ素原子以外の原子が、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R) - (+) - ピナジオールから誘導され、式 I I I のアミンが以下の構造を有し、

【 化 8 5 】



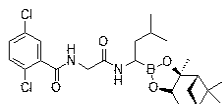
30

【 0 2 1 8 】

式 I V のアミドが以下の構造を有する、実施形態 6 のプロセス。

【 0 2 1 9 】

【 化 8 6 】

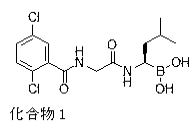


【 0 2 2 0 】

実施形態 8 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

40

【 化 8 7 】

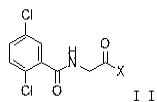


【 0 2 2 1 】

このプロセスは、

(a) 式 I I

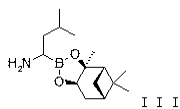
【化 8 8】



【 0 2 2 2】

の化合物を、式 I I I

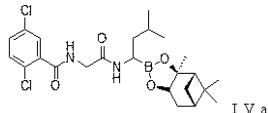
【化 8 9】



【 0 2 2 3】

のアミンとカップリングさせて、式 I V a のアミドを形成する工程であって、

【化 9 0】

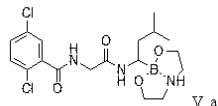


【 0 2 2 4】

X は O H または脱離基である、前記形成する工程と、

(b) 式 I V a のアミドを式 V a のボロン酸エステルに転化する工程と、

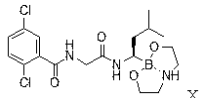
【化 9 1】



【 0 2 2 5】

(c) 式 X のボロン酸エステルを式 V a のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

【化 9 2】



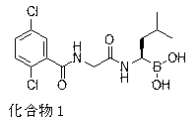
【 0 2 2 6】

(d) 式 X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 2 2 7】

実施形態 9 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 9 3】

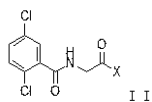


【 0 2 2 8】

このプロセスは、

(a) 式 I I

【化 9 4】



【 0 2 2 9】

の化合物を、式 I I I

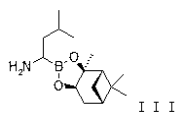
10

20

30

40

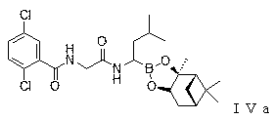
【化 9 5】



【 0 2 3 0】

のアミンとカップリングさせて、式 I V a のアミドを形成する工程であって、

【化 9 6】



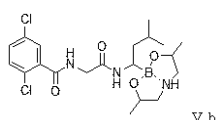
10

【 0 2 3 1】

X は OH または脱離基である、前記形成する工程と、

(b) 式 I V a のアミドを式 V b のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 9 7】

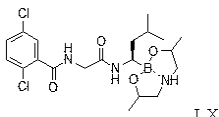


【 0 2 3 2】

(c) 式 I X のボロン酸エステルを式 V b のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

20

【化 9 8】



【 0 2 3 3】

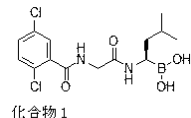
(d) 式 I X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 2 3 4】

実施形態 10 . 化合物 1 を精製するためのプロセスであって、

30

【化 9 9】

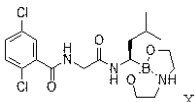


【 0 2 3 5】

このプロセスは、

(a) 化合物 1 を式 X のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 1 0 0】



40

【 0 2 3 6】

(b) 式 X のボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

(c) 溶液から式 X の結晶化されたボロン酸エステルを単離する工程と、

(d) 式 X の単離されたボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 2 3 7】

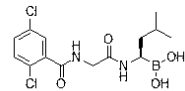
実施形態 11 . 工程 (c) の後、工程 (d) を行う前に式 X のボロン酸エステル再結晶させる工程をさらに有する、実施形態 10 のプロセス。

【 0 2 3 8】

50

実施形態 12 . 化合物 1 を精製するためのプロセスであって、

【化 101】



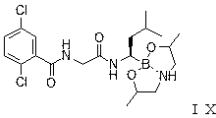
化合物 1

【0239】

このプロセスは、

(a) 化合物 1 を式 IX のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 102】



IX

【0240】

(b) 式 IX の前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

(c) 溶液から式 IX の結晶化されたボロン酸エステルを単離する工程と、

(d) 式 IX の単離されたボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

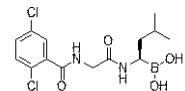
【0241】

実施形態 13 . 工程 (c) の後、工程 (d) を行う前に式 IX のボロン酸エステルを再結晶させる工程をさらに有する、実施形態 12 のプロセス。

【0242】

実施形態 14 . 化合物 1 の医薬組成物を調製するためにプロセスであって、

【化 103】



化合物 1

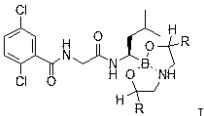
【0243】

このプロセスは、

(a)

(i) 式 I のボロン酸エステルであって、

【化 104】



I

【0244】

式中、R は H またはメチルである、ボロン酸エステルと、

(ii) 水と、

(iii) 増量剤と

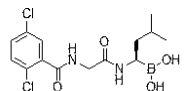
を任意の順序で混合する工程と、

(b) 混合物を凍結乾燥する工程とを有する。

【0245】

実施形態 15 . 化合物 1 の医薬組成物を調製するためにプロセスであって、

【化 105】



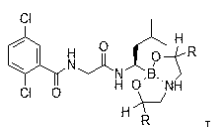
化合物 1

【 0 2 4 6 】

このプロセスは、

(a) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程であって、

【 化 1 0 6 】



【 0 2 4 7 】

式中、R は H またはメチルである、前記転化する工程と、

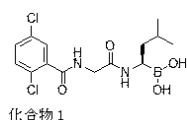
10

(b) この化合物 1 を医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程とを有する。

【 0 2 4 8 】

実施形態 1 6 . 化合物 1 の医薬組成物を調製するためにプロセスであって、

【 化 1 0 7 】



化合物 1

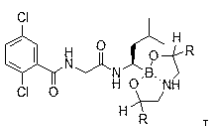
【 0 2 4 9 】

このプロセスは、

20

(a) 式 I のボロン酸エステルを、医薬的に許容できる賦形剤と合わせる工程であって、

【 化 1 0 8 】



【 0 2 5 0 】

式中、R は H またはメチルである、前記合わせる工程と、

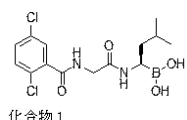
(b) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

30

【 0 2 5 1 】

実施形態 1 7 . 化合物 1 の医薬組成物を調製するためにプロセスであって、

【 化 1 0 9 】



化合物 1

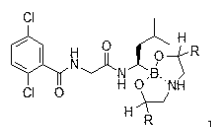
【 0 2 5 2 】

このプロセスは、

(a) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程であって、

40

【 化 1 1 0 】



【 0 2 5 3 】

式中、R は H またはメチルである、前記転化する工程と、

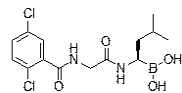
(b) この化合物 1 を増量剤と合わせる工程とを有する。

【 0 2 5 4 】

実施形態 1 8 . 化合物 1 の医薬組成物を調製するためにプロセスであって、

50

【化 1 1 1】



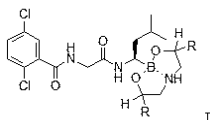
化合物 1

【 0 2 5 5 】

このプロセスは、

(a) 式 I のボロン酸エステルを、増量剤と合わせる工程であって、

【化 1 1 2】



I

10

【 0 2 5 6 】

式中、R は H またはメチルである、前記合わせる工程と、

(b) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 2 5 7 】

実施形態 1 9 . 増量剤がマンニトールを有する、実施形態 1 4、1 7、1 8 のいずれかのプロセス。

【 0 2 5 8 】

実施形態 2 0 . R は H である、実施形態 1 4 から 1 9 のいずれかのプロセス。

20

【 0 2 5 9 】

実施形態 2 1 . R がメチルである、実施形態 1 4 から 1 9 のいずれかのプロセス。

【 0 2 6 0 】

実施形態 2 2 . 医薬組成物がシクロデキストリンを有する、実施形態 1 4 から 2 1 のいずれかのプロセス。

【 0 2 6 1 】

実施形態 2 3 . 医薬組成物がヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを有する、実施形態 2 2 のプロセス。

【 0 2 6 2 】

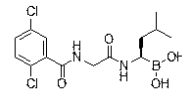
実施形態 2 3 a . 医薬組成物が - シクロデキストリンスルホブチルエーテルを有する、実施形態 2 2 のプロセス。

30

【 0 2 6 3 】

実施形態 2 4 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 1 1 3】



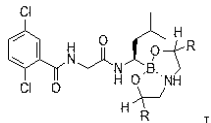
化合物 1

【 0 2 6 4 】

式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程であって、

40

【化 1 1 4】



I

【 0 2 6 5 】

式中、R は H またはメチルである、前記転化する工程を有する、プロセス。

【 0 2 6 6 】

実施形態 2 5 . R は H である、実施形態 2 4 のプロセス。

50

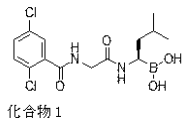
【 0 2 6 7 】

実施形態 26 . R はメチルである、実施形態 24 のプロセス。

【 0 2 6 8 】

実施形態 27 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

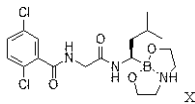
【 化 1 1 5 】



【 0 2 6 9 】

式 X

【 化 1 1 6 】



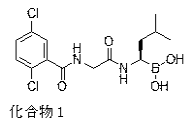
【 0 2 7 0 】

のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程を有する、プロセス。

【 0 2 7 1 】

実施形態 28 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【 化 1 1 7 】

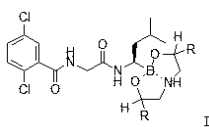


【 0 2 7 2 】

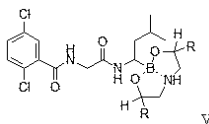
このプロセスは、

(a) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程であって、

【 化 1 1 8 】



【 化 1 1 9 】



【 0 2 7 3 】

式中、R はHまたはメチルである、前記結晶化する工程と、

(b) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 2 7 4 】

実施形態 29 . R はHである、実施形態 28 のプロセス。

【 0 2 7 5 】

実施形態 30 . R はメチルである、実施形態 28 のプロセス。

【 0 2 7 6 】

実施形態 31 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

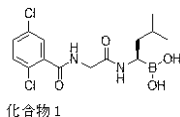
10

20

30

40

【化 1 2 0】

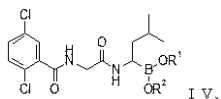


【 0 2 7 7】

このプロセスは、

(a) 式 I V のアミドを調製する工程であって、

【化 1 2 1】



10

【 0 2 7 8】

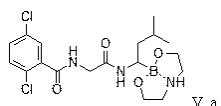
式中、R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素 および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

20

(b) 式 I V のアミドが式 V a のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V a のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 1 2 2】

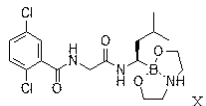


【 0 2 7 9】

(c) 式 X のボロン酸エステルを式 V a のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

30

【化 1 2 3】



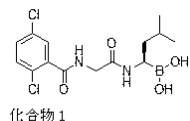
【 0 2 8 0】

(d) 式 X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 2 8 1】

実施形態 3 2 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 1 2 4】



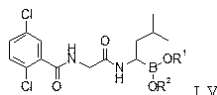
40

【 0 2 8 2】

このプロセスは、

(a) 式 I V のアミドを調製する工程であって、

【化 1 2 5】



【 0 2 8 3】

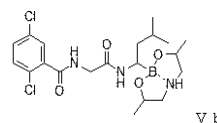
式中、 R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

10

または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

(b) 式 I V のアミドが式 V b のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V b のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 1 2 6】

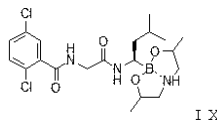


20

【 0 2 8 4】

(c) 式 I X のボロン酸エステルを式 V A のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

【化 1 2 7】



【 0 2 8 5】

(d) 式 I X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

30

【 0 2 8 6】

実施形態 3 3 . 工程 (c) の後、工程 (d) を行う前に式 X のボロン酸エステル再結晶させる工程をさらに有する、実施形態 3 1 のプロセス。

【 0 2 8 7】

実施形態 3 4 . 工程 (c) の後、工程 (d) を行う前に式 I X のボロン酸エステルを再結晶させる工程をさらに有する、実施形態 3 2 のプロセス。

【 0 2 8 8】

実施形態 3 5 . R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成する、実施形態 3 1 から 3 4 のいずれかのプロセス。

40

【 0 2 8 9】

実施形態 3 6 . R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、0 ~ 1 個の追加の窒素原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成し、ここで環ホウ素原子以外の原子がキラルジオールから誘導される、実施形態 3 5 のプロセス。

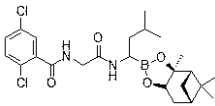
【 0 2 9 0】

実施形態 3 7 . 環ホウ素原子以外の原子が、(1S, 2S, 3S, 5R) - (+) - ピナンジオールから誘導され、式 I V のアミドが以下の構造を有する実施形態 3 6 のプロセス。

50

【 0 2 9 1 】

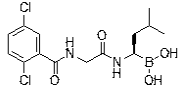
【 化 1 2 8 】



【 0 2 9 2 】

実施形態 3 8 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【 化 1 2 9 】



化合物 1

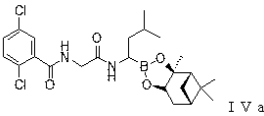
10

【 0 2 9 3 】

このプロセスは、

(a) 式 I V a のアミドを調製する工程と、

【 化 1 3 0 】



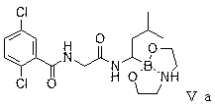
I V a

20

【 0 2 9 4 】

(b) 式 I V a のアミドを式 V a のボロン酸エステルに転化する工程と、

【 化 1 3 1 】

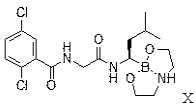


V a

【 0 2 9 5 】

(c) 式 X のボロン酸エステルを式 V a のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

【 化 1 3 2 】



X

30

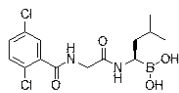
【 0 2 9 6 】

(d) 式 X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 2 9 7 】

実施形態 3 9 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【 化 1 3 3 】



化合物 1

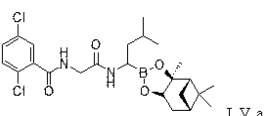
40

【 0 2 9 8 】

このプロセスは、

(a) 式 I V a のアミドを調製する工程と、

【 化 1 3 4 】



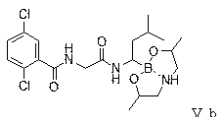
I V a

50

【 0 2 9 9 】

(b) 式 I V a のアミドを式 V b のボロン酸エステルに転化する工程と、

【 化 1 3 5 】

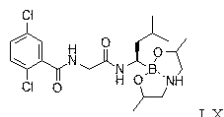


【 0 3 0 0 】

(c) 式 I X のボロン酸エステルを式 V b のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

10

【 化 1 3 6 】



【 0 3 0 1 】

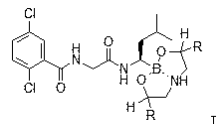
(d) 式 I X のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 3 0 2 】

実施形態 4 0 . 式 I のボロン酸エステルを調製するためのプロセスであって、

20

【 化 1 3 7 】

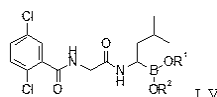


【 0 3 0 3 】

式中、R は H またはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式 I V のアミドを調製する工程であって、

【 化 1 3 8 】



30

【 0 3 0 4 】

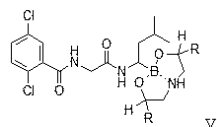
式中、R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

40

(b) 式 I V のアミドが式 V のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V のボロン酸エステルに転化する工程と、

【 化 1 3 9 】



【 0 3 0 5 】

(c) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と

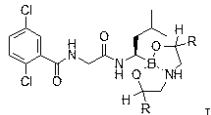
50

を有する。

【0306】

実施形態41．式Iのボロン酸エステルを調製するためのプロセスであって、

【化140】

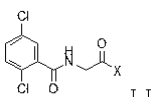


【0307】

式中、RはHまたはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式II

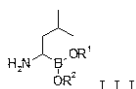
【化141】



【0308】

の化合物を、式III

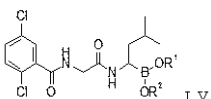
【化142】



【0309】

のアミンとカップリングさせて、式IVのアミドを形成する工程であって、

【化143】



【0310】

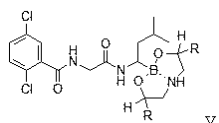
式中、XはOHまたは脱離基であり、および

R¹およびR²は、独立に、選択的に置換されたC₁ - C₆アルキル、選択的に置換されたC₆ - C₁₀アリール、選択的に置換されたC₇ - C₁₆アリールアルキル、選択的に置換されたC₃ - C₁₁シクロアルキル、選択的に置換されたC₄ - C₁₇シクロアルキルアルキル、選択的に置換された3 - 15員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された4 - 21員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された5 - 15員のヘテロアリール、および選択的に置換された6 - 21員のヘテロアリールアルキルから選択され、

またはR¹およびR²は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される0 - 2個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された5 - 10員の炭素含有環を形成するものである、前記形成する工程と、

(b) 式IVのアミドが式Vのボロン酸エステルではない場合、式IVのアミドを式Vのボロン酸エステルに転化する工程と、

【化144】



【0311】

(c) 式Iのボロン酸エステルを式Vのボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程とを有する。

【0312】

実施形態42．式Iのボロン酸エステルを調製するためのプロセスであって、

10

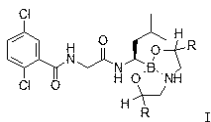
20

30

40

50

【化 1 4 5】

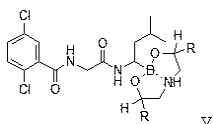


【0 3 1 3】

式中、R はHまたはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式Vのボロン酸エステルを調製する工程と、

【化 1 4 6】



10

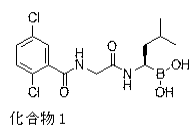
【0 3 1 4】

(b) 式Iのボロン酸エステルを式Vのボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程とを有する。

【0 3 1 5】

実施形態 4 3 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 1 4 7】



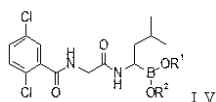
20

【0 3 1 6】

このプロセスは、

(a) 式I Vのアミドを調製する工程であって、

【化 1 4 8】



30

【0 3 1 7】

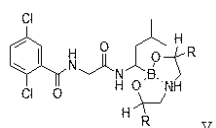
式中、R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

40

(b) 式I Vのアミドが式Vのボロン酸エステルではない場合、式I Vのアミドを式Vのボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 1 4 9】

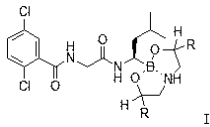


【0 3 1 8】

(c) 式Iのボロン酸エステルを式Vのボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と

50

【化 1 5 0】



【 0 3 1 9】

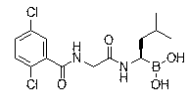
(d) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 3 2 0】

実施形態 4 4 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 1 5 1】

10



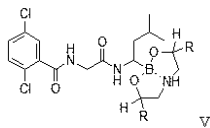
【 0 3 2 1】

このプロセスは、

(a) 式 V のボロン酸エステルを調製する工程であって、

【化 1 5 2】

20



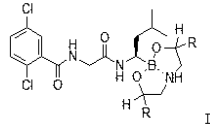
【 0 3 2 2】

式中、R は H またはメチルである、前記調製する工程と、

(b) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と

【化 1 5 3】

30



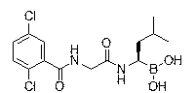
【 0 3 2 3】

(c) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 3 2 4】

実施形態 4 5 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 1 5 4】



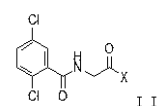
【 0 3 2 5】

40

このプロセスは、

(a) 式 I I

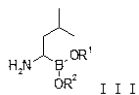
【化 1 5 5】



【 0 3 2 6】

の化合物を、式 I I I

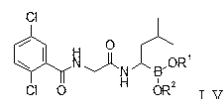
【化 1 5 6】



【 0 3 2 7】

のアミンとカップリングさせて、式 I V のアミドを形成する工程であって、

【化 1 5 7】



10

【 0 3 2 8】

式中、X は O H または脱離基である；および

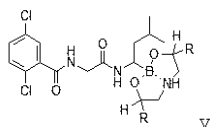
R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - 6 アルキル、選択的に置換された C₆ - 10 アリール、選択的に置換された C₇ - 16 アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - 11 シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - 17 シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

または R¹ および R² は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記形成する工程と、

20

(b) 式 I V のアミドが式 V のボロン酸エステルではない場合、式 I V のアミドを式 V のボロン酸エステルに転化する工程であって、

【化 1 5 8】



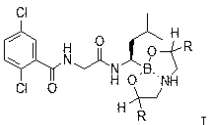
【 0 3 2 9】

式中、R は H またはメチルである、前記転化する工程と、

30

(c) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程と、

【化 1 5 9】



【 0 3 3 0】

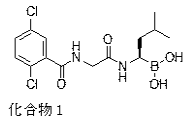
(d) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【 0 3 3 1】

40

実施形態 4 6 . 化合物 1 を調製するためのプロセスであって、

【化 1 6 0】



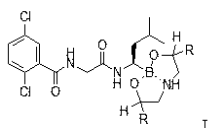
【 0 3 3 2】

このプロセスは、

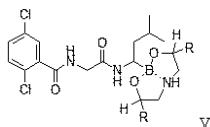
(a) 式 I のボロン酸エステルを式 V のボロン酸エステルの溶液から結晶化する工程であって、

50

【化 1 6 1】



【化 1 6 2】



10

【0 3 3 3】

式中、R はHまたはメチルである、前記結晶化する工程と、

(b) 式 I のボロン酸エステルを化合物 1 に転化する工程とを有する。

【0 3 3 4】

実施形態 4 7 . R がHである、実施形態 4 0 から 4 6 のいずれかのプロセス。

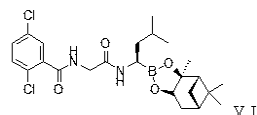
【0 3 3 5】

実施形態 4 8 . R がメチルである、実施形態 4 0 から 4 6 のいずれかのプロセス。

【0 3 3 6】

実施形態 4 9 . 式 V I のアミドを精製するプロセスであって、

【化 1 6 3】



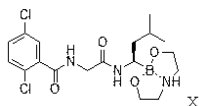
20

【0 3 3 7】

このプロセスは、

(a) 式 V I のアミドを式 X のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 1 6 4】



30

【0 3 3 8】

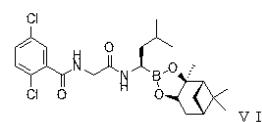
(b) 式 X の前記ボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、

(c) 溶液から式 X の結晶化されたボロン酸エステルを単離する工程と、

(d) 式 X の単離されたボロン酸エステルを転化して式 V I のアミドに戻す工程とを有する。

実施形態 6 6 . 式 V I のアミドを精製するプロセスであって、

【化 1 6 5】



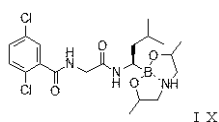
40

【0 3 3 9】

このプロセスは、

(a) 式 V I のアミドを式 I X のボロン酸エステルを転化する工程と、

【化 1 6 6】



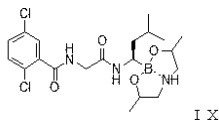
【0 3 4 0】

50

(b) 式 I X のボロン酸エステルを溶液から結晶化する工程と、
 (c) 溶液から式 I X の結晶化されたボロン酸エステルを単離する工程と、
 (d) 式 I X の単離されたボロン酸エステルを転化して式 V I のアミドに戻す工程とを有する。

実施形態 67 . 式 I X のボロン酸エステル。

【化 167】

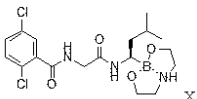


10

【0341】

実施形態 68 . 式 X のボロン酸エステル。

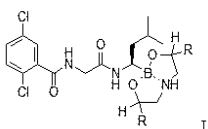
【化 168】



【0342】

実施形態 69 . 式 I のボロン酸エステルを調製するためのプロセスであって、

【化 169】



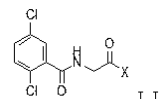
20

【0343】

式中、R は H またはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式 I I

【化 170】

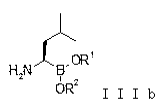


30

【0344】

の化合物を、式 I I I b

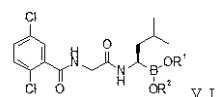
【化 171】



【0345】

のアミンとカップリングさせて、式 V I のアミドを形成する工程であって、

【化 172】



40

【0346】

式中、X は OH または脱離基であり、および

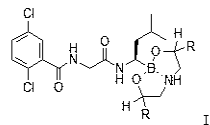
R¹ および R² は、独立に、選択的に置換された C₁ - C₆ アルキル、選択的に置換された C₆ - C₁₀ アリール、選択的に置換された C₇ - C₁₆ アリールアルキル、選択的に置換された C₃ - C₁₁ シクロアルキル、選択的に置換された C₄ - C₁₇ シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

50

または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記形成する工程と、

(b) 式 V I のアミドが式 I のボロン酸エステルではない場合、式 V I のアミドを式 I のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 1 7 3】



10

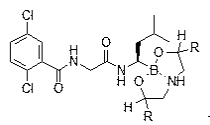
【0 3 4 7】

(c) 式 I のボロン酸エステルを結晶化する工程とを有する。

【0 3 4 8】

実施形態 7 0 . 式 I のボロン酸エステルを調製するためのプロセスであって、

【化 1 7 4】

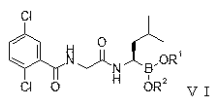


【0 3 4 9】

式中、R は H またはメチルであり、このプロセスは、

(a) 式 V I のアミドを調製する工程であって、

【化 1 7 5】



【0 3 5 0】

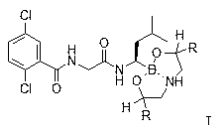
式中、 R^1 および R^2 は、独立に、選択的に置換された C_{1-6} アルキル、選択的に置換された C_{6-10} アリール、選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、選択的に置換された 3 ~ 15 員のヘテロシクロアルキル、選択的に置換された 4 ~ 21 員のヘテロシクロアルキルアルキル、選択的に置換された 5 ~ 15 員のヘテロアリール、および選択的に置換された 6 ~ 21 員のヘテロアリールアルキルから選択され、

30

または R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 10 員の炭素含有環を形成するものである、前記調製する工程と、

(b) 式 V I のアミドが式 I のボロン酸エステルではない場合、式 V I のアミドを式 I のボロン酸エステルに転化する工程と、

【化 1 7 6】



40

【0 3 5 1】

(c) 式 I のボロン酸エステルを結晶化する工程とを有する。

【0 3 5 2】

実施形態 7 1 . R は H である、実施形態 6 9 または 7 0 のプロセス。

【0 3 5 3】

実施形態 7 2 . R はメチルである、実施形態 6 9 または 7 0 のプロセス。

【0 3 5 4】

50

実施形態 73. R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成する、実施形態 69 から 72 のいずれかのプロセス。

【0355】

実施形態 74. R^1 および R^2 は、それらが結合したホウ素および酸素原子と共に、0 ~ 1 個の追加の窒素原子を有する、選択的に置換された 5 ~ 8 員の炭素含有環を形成し、ここで環ホウ素原子以外の原子がキラルジオールから誘導される、実施形態 73 のプロセス。

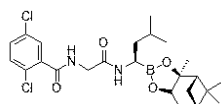
【0356】

実施形態 75. 環ホウ素原子以外の原子が、(1S, 2S, 3S, 5R) - (+) - ピナンジオールから誘導され、式 VI のアミドが以下の構造を有する実施形態 74 のプロセス。

10

【0357】

【化 177】



【0358】

(実施例)

【0359】

20

調製 1. 化合物 1 の調製

化合物 1 は、US 2009 / 0325903 に示されるプロセスを用いて非結晶性固体として得られる。化合物 1 は、モノマーおよびトリマー無水物 N, N', N'' - ボロキシシン - 2, 4, 6 - トリイルトリス { (1R) - 3 - メチルブタン - 1, 1 - ジイル } イミノ (2 - オキソエタン - 2, 1 - ジイル)] トリス (2, 5 - ジクロロベンズアミド) の混合物として得られる (1H NMR 分析)。化合物 1 は、冷凍庫中で貯蔵される場合に安定であるが、周囲条件下では貯蔵安定性でない。

【0360】

調製 2. 化合物 1 のクエン酸エステルの調製

化合物 1 (4 - (R, S) - (カルボキシメチル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - (2, 5 - ジクロロベンズアミド) アセトアミド) - 3 - メチルブチル) - 6 - オキソ - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 4 - カルボン酸) のクエン酸エステルは、US 2009 / 0325903 に記載されるプロセスを用いて結晶性固体 (形態 1 または形態 2) として得られる。化合物 1 のクエン酸エステルは、冷凍庫中で貯蔵される場合に安定である。

30

【0361】

実施例 1. 2, 5 - ジクロロ - N - [(R) - 1 - [1, 3, 6, 2] ジオキサザボロカン - 2 - イル - 3 - メチル - ブチルカルバモイル) メチル] - ベンズアミド (すなわち式 X のボロン酸エステル) の調製

攪拌棒、熱電対および窒素入口を備えた 100 mL の 3 ツ口丸底フラスコに、6.0 g (16.6 mmol) の化合物 1 (98.5 A% 純度) および 60 mL のエチルアセテートを充填し、次いで室温で 5 分間攪拌し、固体を溶解させる。ジエタノールアミン (1.68 g, 16.0 mmol) を充填し、添加が 2 / 3 のみ完了したときに固体が形成し始める。白色スラリーは、2 時間室温にて攪拌し、次いで固体を真空濾過によって回収し、50 mL のエチルアセテートで洗浄し、40 °C で真空オープンにて一晩乾燥させる。所望の生成物の量子収率は、99.7 A% の HPLC 純度を有する結晶性固体として得られる。周囲室内温度および湿度 (ドラフト後方においてバイアル瓶中) にて約 1 年間貯蔵した後、HPLC 純度は 99.9 A% であった。 1H NMR (d_6 - DMSO, 400 MHz) δ 8.8 (t, 1H, J = 5.88 Hz), 7.55 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 8.36 Hz), 6.57 (s, b, 1H), 3.85 (dq, 1H, J = 16.1, 5.92 Hz), 3.69 (m, 2H), 3.57 (m

40

50

, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 2.99 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.31 (m, 1 H), 1.22 (m, 1 H), 0.824 (d, 3 H, J = 6.64 Hz), 0.797 (D, 3 h, J = 6.48 Hz)

化合物 1 のジエタノールアミンエステル (すなわち式 X のボロン酸エステル) は、図 1 に示されるような x 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する結晶性固体である。代表的なピークを表 1 に与える。

【0362】

【表 1】

表 1. 化合物 1 のジエタノールアミンエステル (式 X のボロン酸エステル) の XRPD ピーク。

位置 [° 2θ]	高さ [cts]	FWHM Left [° 2θ]	面間隔 d [Å]	相対強度 [%]
6.931843	4177.605000	0.163200	12.74172	82.48
8.584069	218.165400	0.230400	10.29260	4.31
10.162190	352.837500	0.172300	8.69750	6.97
10.754760	2464.081000	0.067200	8.21957	48.65
11.604730	165.471300	0.153600	7.61933	3.27
12.331190	1372.129000	0.172300	7.17209	27.09
14.139950	588.367900	0.134400	6.25845	11.62
14.598850	512.961900	0.134400	6.06282	10.13
15.972880	590.662200	0.078300	5.54416	11.66
17.285960	708.912200	0.192000	5.12586	14.00
18.496360	475.972400	0.172300	4.79306	9.40
19.026600	199.125100	0.153600	4.66067	3.93
19.576140	254.389900	0.230400	4.53106	5.02
20.202150	5065.073000	0.086400	4.39204	100.00
20.250900	4800.745000	0.048000	4.38158	94.78
21.307590	523.986700	0.134400	4.16661	10.35
21.512290	626.538300	0.192000	4.12742	12.37
22.967340	408.682600	0.268300	3.86913	8.07
23.354970	263.288500	0.268300	3.72713	5.20
24.245280	570.679300	0.192000	3.66801	11.27
24.718470	93.328460	0.192000	3.59835	1.84
26.288420	245.297400	0.345800	3.38738	4.84
26.311420	368.972700	0.153600	3.32248	7.28
27.398940	125.787300	0.230400	3.25255	2.48
28.039270	71.886620	0.192000	3.17971	1.42

【0363】

実施例 2. 2, 5 - ジクロロ - N - [(R) - 1 - [1, 3, 6, 2] ジオキサザボロカン - 2 - イル - 3 - メチル - プチルカルバモイル) メチル] - ベンズアミド (すなわち式 X のボロン酸エステル) の調製

撹拌棒、熱電対および窒素入口を備えた 25 mL の 3 ツ口丸底フラスコに、1.5 g (4.15 mmol) の化合物 1 (98.17 A % 純度) および 15 mL のエチルアセテートを充填し、次いで室温で 5 分間撹拌し、固体を溶解させる。ジエタノールアミン (0.44 g, 4.15 mmol) を充填し、添加が 2/3 のみ完了したときに固体が形成し始める。白色スラリーは、2 時間室温にて撹拌し、次いで固体を真空濾過によって回収し、50 mL のエチルアセテートで洗浄し、40 で真空オープンにて一晩乾燥させる。合計 1.79 g (4.16 mmol, 100 %) の所望の生成物は、HPLC 純度 99.2 A % で得られる。XRPD および NMR は、実施例 1 で調製されるサンプルと一致する。

【0364】

実施例 3. 2, 5 - ジクロロ - N - { [(R) - 1 - (4, 8 - ジメチル - [1, 3, 6, 2] ジオキサザボロカン - 2 - イル) - 3 - メチル - プチルカルバモイル] - メチル } ベンズアミド (すなわち式 IX のボロン酸エステル) の調製

撹拌棒および窒素入口を備えた 15 mL の 1 ツ口丸底フラスコに、0.5 g (1.39 mmol) の化合物 1 (98.5 A % 純度) および 5 mL のエチルアセテートを充填し、次いで室温で 5 分間撹拌し、固体を溶解させる。ジイソプロパノールアミン (185 mg, 1.39 mmol) を充填し、室温で撹拌する。白色沈殿物を、真空濾過によって回収し、5 mL のエチルアセテートで洗浄し、窒素下、フィルタ上で一晩乾燥させ、410 mg (0.895 mmol, 64 %) の所望の生成物を HPLC 純度 99.4 A % で得る。周囲室内温度および湿度 (ドラフト後方においてバイアル瓶中) にて約 1 年間貯蔵した後、HPLC 純度は 99.8 A % であった。¹H NMR (d₆ - DMSO, 400 MHz) 8.8 (m, 1 H), 7.54 (t, 2 H, J = 1.08 Hz), 7.52 (s, 1

10

20

30

40

50

H), 7.2 (m, 0.25 H), 6.8 (m, 0.75 H), 6.7 (m, 0.75 H), 6.5 (m, 0.25 H), 3.9 (m, b, 4 H), 2.9 (m, b, 2 H), 2.5 (m, b, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.3 (m, 1 H), 1.2 (m, 1 H), 1.1 (d, 3 H, J = 6.04 Hz), 1.0 (d, 3 H, J = 5.92 Hz), 0.82 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 0.79 (d, 3 H, J = 6.6 Hz)。

【0365】

化合物1のジイソプロパノールアミンエステル(すなわち式IXのボロン酸エステル)は、図2に示されるようなx線粉末回折(XRPD)パターンを有する結晶性固体である。代表的なピークを表2に与える。

【0366】

【表2】

表2. 化合物1のジイソプロパノールアミンエステル(式IXのボロン酸エステル)のXRPDピーク

相対強度[%]	位置 [° 2θ]	高さ [cts]	FWHM Left [° 2θ]	面間隔 d [Å]
10.6	6.702	385	0.154	13.1778
28.9	7.807	1119	0.115	11.3147
34.1	7.964	1275	0.038	11.0920
86.3	8.747	3227	0.077	10.1010
80.6	8.793	2285	0.038	10.0482
37.2	9.403	1392	0.086	9.3978
100.0	9.951	3738	0.269	8.8813
89.5	11.132	3344	0.134	7.9416
30.7	11.438	1149	0.096	7.7299
37.9	11.534	1415	0.134	7.6658
5.0	12.849	188	0.154	6.8940
4.0	13.045	149	0.096	6.7813
10.1	13.732	377	0.269	6.4432
18.7	14.226	700	0.077	6.2207
15.1	15.115	566	0.077	5.8589
18.4	15.588	687	0.154	5.6800
7.3	15.893	273	0.154	5.5720
11.9	16.800	443	0.154	5.2731
1.1	17.672	43	0.154	5.0146
18.9	18.241	708	0.154	4.8595

【0367】

実施例4. 2, 5 - ジクロロ - N - { [(R) - 3 - メチル - 1 - (6 - メチル - [1, 3, 6, 2] ジオキサザボロカン - 2 - イル) - プチルカルバモイル] - メチル } ベンズアミド(すなわち化合物1のN - メチルジエタノールアミンエステル)の調製

撹拌棒および窒素入口を備えた15 mLの1ツ口丸底フラスコに、0.5 g (1.39 mmol)の化合物1(98.5 A%純度)および5 mLのエチルアセテートを充填し、次いで室温で5分間撹拌し、固体を溶解させる。N - メチルジエタノールアミン(166 mg, 1.39 mmol)を充填し、室温で一晩撹拌する。白色沈殿物を、真空濾過によって回収し、5 mLのエチルアセテートで洗浄し、窒素下、フィルタ上で一晩乾燥させ、410 mg (0.92 mmol, 66%)の所望の生成物をHPLC純度97.9 A%で得る。周囲室内温度および湿度(ドラフト後方においてバイアル瓶中)にて約1年間貯蔵した後、HPLC純度は99.6 A%であった。¹H NMR (d₆ - DMSO, 400 MHz) 8.95 (t, 1 H, J = 5.96 Hz), 7.56 (s, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 6.5 (d, 1 H, J = 9.88 Hz), 3.77 (d, 2 H, J = 6.08 Hz), 3.72 (m, 3 H), 3.62 (m, 1 H), 3.2 (m, 3 H), 3.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 1.51 (m, 1 H), 1.23 (dq, 2 H, J = 8.92, 4.28 Hz), 0.835 (d, 3 H, J = 6.48 Hz), 0.803 (d, 3 H, J = 6.68 Hz)。

化合物1のN - メチルジエタノールアミンエステルは、図3に示されるようなx線粉末回折(XRPD)パターンを有する結晶性固体である。代表的なピークを表3に与える。

【0368】

10

20

30

40

【表 3】

表 3. 化合物 1 の N - メチルジエタノールアミンエステルの XRPD ピーク

相対強度 [%]	位 置 [° 2θ]	高 さ [cts]	FWHM Left [° 2θ]	面間隔 d [Å]
21.5	7.216	1427	0.058	12.2406
100.0	7.403	6631	0.066	11.9315
10.9	9.002	720	0.077	9.8153
61.6	11.502	4086	0.086	7.6870
11.9	13.712	789	0.067	6.4528
50.5	14.433	3349	0.077	6.1321
14.0	14.556	923	0.058	6.0805
50.6	14.794	3352	0.086	5.9832
2.7	16.293	178	0.077	5.4359
18.3	17.748	1216	0.077	4.9935
7.1	18.021	468	0.086	4.9184
10.5	18.485	697	0.058	4.7960
19.4	18.568	1288	0.067	4.7747
14.2	18.775	943	0.106	4.7225
26.5	21.179	1754	0.086	4.1917
31.5	21.363	2086	0.086	4.1559
84.9	21.678	5633	0.134	4.0963
2.5	22.224	168	0.077	3.9968
86.3	23.162	5721	0.086	3.8371
16.1	23.448	1070	0.077	3.7909

【0369】

実施例 5 . 2 , 5 - ジクロロ - N - { [(R) - 3 - メチル - 1 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - [1 , 3 , 6 , 2] ジオキサザボロカン - 2 - イル) - ブチルカルバモイル] - メチル } ベンズアミド (すなわち、化合物 1 の N - メチルイミノ二酢酸エステル) の調製

攪拌棒、熱電対、ディーンスタークトラップ、冷却器、窒素出口、加熱マントルおよびコントローラを備えた 250 mL の 3 ツ口丸底フラスコに、1.0 g (2.77 mmol) の化合物 1 (97.9 A % 純度)、50 mL のトルエン、10 mL の DMSO および 0.42 g (2.77 mmol) の N - メチルイミノ二酢酸を充填する。反応を還流加熱し、ディーンスタークトラップを介して水を除去しながら 18 時間攪拌する。室温まで冷却後、溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタン (50 mL) と DI 水 (50 mL) とに分ける。層を分離後、有機相を水 (2 X 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥するまで濃縮し、白色固体として所望の生成物を得る。合計 1.09 g (2.3 mmol , 83.4 %) を、HPLC 純度 98.4 A % で単離する。周囲室内温度および湿度 (ドラフト後方においてバイアル瓶中) にて約 1 年間貯蔵した後、HPLC 純度は 84.4 A % であった。¹H NMR (d₆ - DMSO , 400 MHz) 8.8 (t , b , 1 H) , 7.64 (s , 2 H) , 7.63 (s , 1 H) , 7.34 (d , 1 H , J = 1.8 Hz) , 4.15 (dd , 2 H , J = 16.72 , 5.84) , 3.9 (ddd , 2 H , J = 16.56 , 16.51 Hz) , 3.89 (m , 1 H) , 3.8 (dd , 1 H) , 3.77 (dt , 1 H) , 3.9 (s , 3 H) , 1.57 (m , b , 1 H) , 1.42 (t , b , 1 H) , 1.24 (t , b , 1 H) , 0.90 (d , 3 H , J = 6.44 Hz) , 0.87 (d , 3 H , J = 6.56 Hz) 。

【0370】

化合物 1 の N - メチルイミノ二酢酸エステルは、図 4 に示されるような x 線粉末回折 (XRPD) を有する。代表的なピークを表 4 に与える。

【0371】

10

20

30

40

【表 4】

表 4. 化合物 1 の N-メチルイミノニ酢酸エステルの XRPD ピーク

相対強度 [%]	位 置	高 さ [cts]	FWHM Left [° 2 θ]	面間隔 d [Å]
	[° 2 θ]			
27.5	6.957	287	0.058	12.6961
34.3	7.491	333	0.048	11.7918
64.0	11.280	621	0.058	7.8519
16.9	13.591	164	0.058	6.5101
73.9	13.922	717	0.067	6.3559
10.2	18.177	99	0.115	4.8787
24.1	18.483	233	0.077	4.7964
18.8	19.059	183	0.154	4.6529
50.9	20.644	494	0.067	4.2991
88.2	20.921	856	0.067	4.2427
30.3	21.334	294	0.077	4.1615
14.5	21.591	141	0.058	4.1125
53.7	22.082	521	0.077	4.0223
66.8	22.982	648	0.067	3.8867
100.0	23.758	971	0.077	3.7421
13.9	25.022	135	0.096	3.5559
5.4	25.455	53	0.230	3.4064
9.8	26.504	95	0.115	3.3603
42.7	27.380	414	0.067	3.2571
9.2	28.064	90	0.115	3.1770

【0372】

実施例 6 . 化合物 1 のクエン酸エステルおよび式 X のボロン酸エステルの比較バイオアベイラビリティ。

【0373】

一般的方法 3 匹の雄成体スブラグドローラットを各処置群中で使用する。ラットを経口用量の投与の前に一晚絶食させる。静脈 (IV) 投与は、側尾静脈を介し、経口用量は経管栄養により投与される。化合物は、ホスフェート緩衝生理食塩水のピヒクルにおいて静脈または経口投与される。

【0374】

血液回収のために各ラット (無麻酔) を、透明の Plexiglas (登録商標) 制限チューブに入れ、血液サンプル (約 0.25 mL) を側尾静脈からヘパリン処置された回収チューブに所定のサンプリング時間 (投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、および 6 時間) にて取り込む。投与前サンプルは得られない。この手順の例外は、動物が断頭により屠殺され、尾静脈を介する血液ではなく躯幹血液が得られるときに最後のサンプリング時間である。血液サンプルは、血漿を分離するために遠心分離するまで湿潤氷の上に置く。血液および血漿フラクション全体を、清浄な乾燥チューブに入れ、乾燥氷上で凍結させ、約 -20 の未決定分析にて貯蔵する。

【0375】

血液または血漿は、アセトニトリルを含有する内部標準でタンパク質沈澱された後、標準プロトコルに従って高性能液体クロマトグラフィ (HPLC) / 質量分析のために調製される。血液または血漿サンプルは、次いでタンデム質量分析とカップリングした HPLC を介して化合物 1 およびアルプレノロール (内部標準) について分析される。

【0376】

すべてのラットについて血液および血漿濃度データを、薬物動態分析のための調製物において Excel スプレッドシートに入力する。化合物 1 の薬物動態パラメータは、WinNonlin ソフトウェア (Professional Version 4.1a, Pharsight Corporation, Palo Alto, CA, 2003) を用いる時間に対する血液または血漿濃度データの非区画分析 (Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics, 2nd edition, Marcel Dekker, New York, Chapter 11, 1982) によって各ラットについて見積もられる。

【0377】

最大血液または血漿濃度 (C_{max}) は、経口投与後の最も高く観察された濃度であり; t_{max} は、C_{max} が観察された場合の対応する時間である。血液または血漿 () からの終末相の消失速度定数は、時間に対する片対数の血漿濃度曲線の終末相部分の線形回帰によって見積もられる。見掛けの終末相半減期 (t_{1/2}) は、 で除することによ

10

20

30

40

50

って0.693と計算される。時間0から単一投与後の最終測定可能な濃度の時間までの時間に対する血液または血漿濃度曲線下の領域 (AUC_{0-t}) は、線形台形規則によって決定される。0から無限までの領域 ($AUC_{0-\infty}$) は、 AUC_{0-t} および最終測定可能な濃度から無限までの外挿された領域 ($C_{last}/$) の合計として計算される。投与前濃度はすべて、 AUC の計算目的のために0であると想定される。経口バイオアベイラビリティは、用量規格化経口 $AUC_{0-\infty}$ を静脈投与からの $AUC_{0-\infty}$ で除し、100を乗じて決定され、パーセントとしての比で表す。

【0378】

結果、化合物1のクエン酸エステル(「形態1」または「形態2」)または化合物1のジエタノールアミンエステル(「DEA付加体」; すなわち式Xのボロン酸エステル)の単一静脈および経口投与として投与される雄スプラグドーリーラット中の化合物1のSEM薬物動態パラメータの平均を、表5から10および対応する図5から10に示す。

【0379】

【表5】

表5. 化合物1のクエン酸エステル形態1として投与される血漿パラメータ

投与された形態1	0.3 mg/kg IV	1 mg/kg IV	1 mg/kg PO	3 mg/kg PO
$t_{1/2}$, h	0.7 ± 0.1	1.1 ± 0.2	—	1.1 ± 0.1
AUC_{0-t} , ng*h/mL	341 ± 59	966 ± 117	22 ± 5	349 ± 94
$AUC_{0-\infty}$, ng*h/mL	348 ± 57	975 ± 116	34 ± 5	366 ± 89
Vd, L/kg	0.9 ± 0.2	1.7 ± 0.6	—	—
CL, mL/min/kg	15 ± 3	18 ± 2	—	—
C_{max} , ng/mL	—	—	11 ± 0	231 ± 81
T_{max} , h	—	—	1.0 ± 0.5	0.6 ± 0.2
経口バイオアベイラビリティ	—	—	3 ± 1	12 ± 3

【0380】

【表6】

表6. 化合物1のクエン酸エステル形態1として投与された化合物1についての血液パラメータ

投与された形態1	0.3 mg/kg IV	1 mg/kg IV	1 mg/kg PO	3 mg/kg PO
$t_{1/2}$, h	2.1 ± 0.4	0.9 ± 0.1	2.0	1.2 ± 0.2
AUC_{0-t} , ng*h/mL	369 ± 8	1672 ± 352	117 ± 25	915 ± 167
$AUC_{0-\infty}$, ng*h/mL	385 ± 6	1684 ± 348	168 ± 23	952 ± 179
Vd, L/kg	2.3 ± 0.5	1.0 ± 0.4	—	—
CL, mL/min/kg	13 ± 0	11 ± 3	—	—
C_{max} , ng/mL	—	—	47 ± 12	674 ± 120
T_{max} , h	—	—	1.7 ± 1.2	0.3 ± 0.1
経口バイオアベイラビリティ	—	—	8 ± 1	11 ± 2

【0381】

【表7】

表7. 化合物1のクエン酸エステル形態2として投与された化合物1についての血漿パラメータ

10

20

30

40

投与された形態 2	0.3 mg/kg IV	1 mg/kg IV	1 mg/kg PO	3 mg/kg PO
$t_{1/2}$, h	–	0.7 ± 0.2	–	1.8 ± 0.2
AUC _{0–t} , ng*h/mL	372 ± 22	504 ± 64	106 ± 14	438 ± 137
AUC _{0–∞} , ng*h/mL	–	512 ± 64	132 ± 18	485 ± 135
Vd, L/kg	–	1.9 ± 0.5	–	–
CL, mL/min/kg	–	34 ± 4	–	–
C _{max} , ng/mL	–	–	34 ± 4	422 ± 226
T _{max} , h	–	–	1.0 ± 0.0	0.4 ± 0.1
経口バイオアベイ ラビリティ	–	–	9 ± 1	31 ± 8

10

【 0 3 8 2 】

【表 8】

表 8. 化合物 1 のクエン酸エステル形態 2 として投与された化合物 1 についての血液
パラメータ

投与された形態 2	0.3 mg/kg IV	1 mg/kg IV	1 mg/kg PO	3 mg/kg PO
$t_{1/2}$, h	1.8 ± 0.3	2.3 ± 0.9	1.9 ± 0.1	2.1 ± 0.3
AUC _{0–t} , ng*h/mL	318 ± 37	951 ± 256	231 ± 54	892 ± 257
AUC _{0–∞} , ng*h/mL	344 ± 35	1125 ± 266	267 ± 51	980 ± 286
Vd, L/kg	2.3 ± 0.4	3.3 ± 1.1	–	–
CL, mL/min/kg	15 ± 2	18 ± 5	–	–
C _{max} , ng/mL	–	–	94 ± 20	771 ± 380
T _{max} , h	–	–	0.7 ± 0.2	0.3 ± 0.1
経口バイオアベイ ラビリティ	–	–	24 ± 4	29 ± 8

20

【 0 3 8 3 】

【表 9】

表 9. 式 X のボロン酸エステルとして投与される化合物 1 の血漿パラメータ

DEA 添加投与	0.3 mg/kg IV	1 mg/kg IV	1 mg/kg PO	3 mg/kg PO
$t_{1/2}$, h	0.6 ± 0.1	1.1 ± 0.1	–	1.1 ± 0.1
AUC _{0–t} , ng*h/mL	449 ± 256	1225 ± 42	170 ± 16	990 ± 310
AUC _{0–∞} , ng*h/mL	457 ± 254	1240 ± 47	182 ± 17	1029 ± 299
Vd, L/kg	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.1	–	–
CL, mL/min/kg	20 ± 9	13 ± 1	–	–
C _{max} , ng/mL	–	–	179 ± 39	567 ± 185
T _{max} , h	–	–	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.0
経口バイオアベイ ラビリティ	–	–	12 ± 1	27 ± 8

30

40

【 0 3 8 4 】

【表 10】

表 10. 式 X のボロン酸エステルとして投与される化合物 1 の血液パラメータ

DEA 添加投与	0.3 mg/kg IV	1 mg/kg IV	1 mg/kg PO	3 mg/kg PO
$t_{1/2}$, h	2.2 ± 0.4	1.4 ± 0.2	2.8	1.7 ± 0.2
AUC _{0–t} , ng*h/mL	168 ± 46	509 ± 89	166 ± 16	336 ± 69

AUC _{0-∞} , ng*h/mL	190 ± 45	535 ± 100	200 ± 17	381 ± 78
Vd, L/kg	5.8 ± 1.9	3.9 ± 0.7	—	—
CL, mL/min/kg	30 ± 6	33 ± 6	—	—
C _{max} , ng/mL	—	—	92 ± 39	205 ± 84
T _{max} , h	—	—	0.3 ± 0.1	0.8 ± 0.6
経口バイオアベイラビリティ	—	—	32 ± 1	23 ± 4

【 0 3 8 5 】

これらの結果に基づいて、化合物 1 の D E A 付加体（すなわち式 X の化合物）は経口上で生物利用可能であるといことを結論付けることができる。

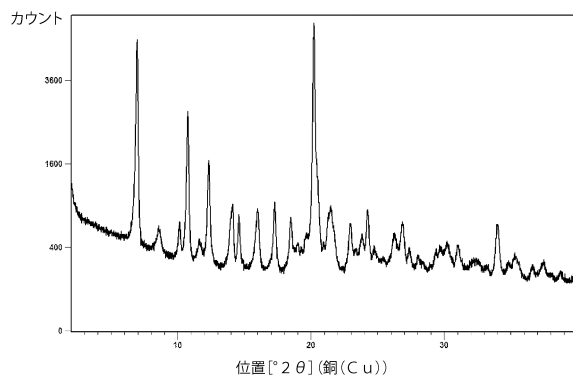
【 0 3 8 6 】

当業者が理解するように、本発明の多数の変更および変形は、上記技術に照らして可能である。そのため、添付の特許請求の範囲内において本発明は、本明細書に具体的に記載される以外の別の方法で実施されてもよく、すべてのこうした変形は本発明に包含されることを意図する。本明細書を参照してすべての刊行物は、あらゆる目的のためにその全体が参考として組み込まれる。

10

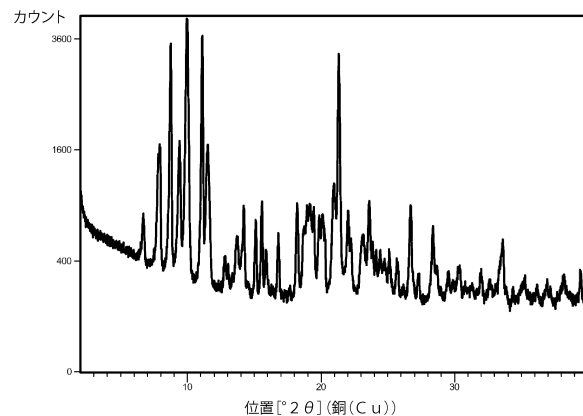
【 図 1 】

Fig. 1



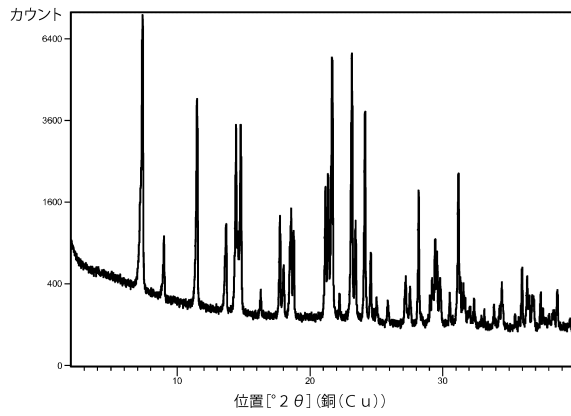
【 図 2 】

Fig. 2



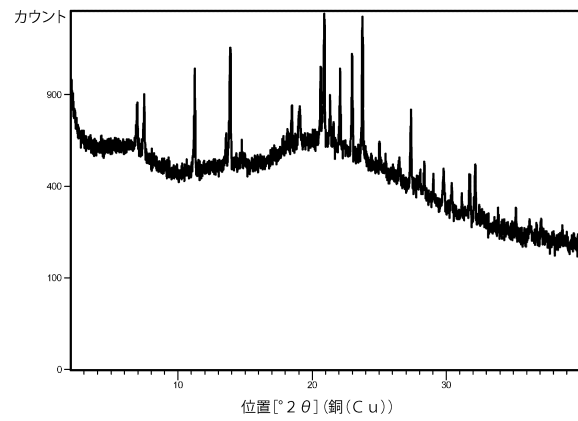
【 図 3 】

Fig. 3



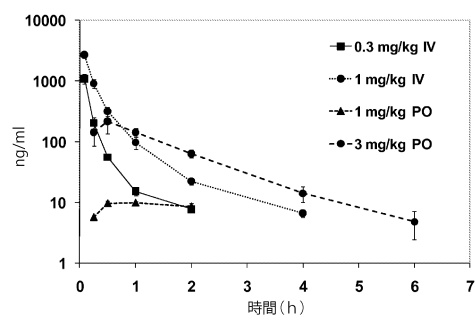
【 図 4 】

Fig. 4



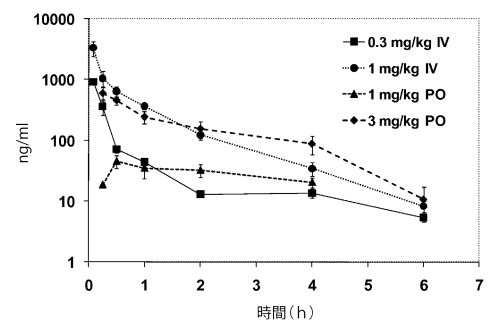
【 図 5 】

Fig. 5



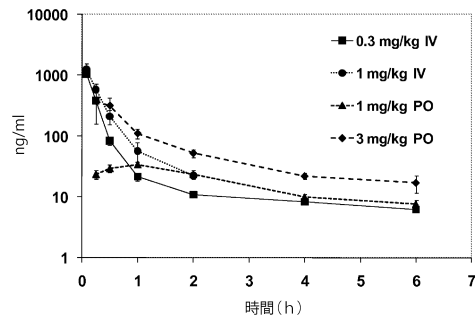
【 図 6 】

Fig. 6



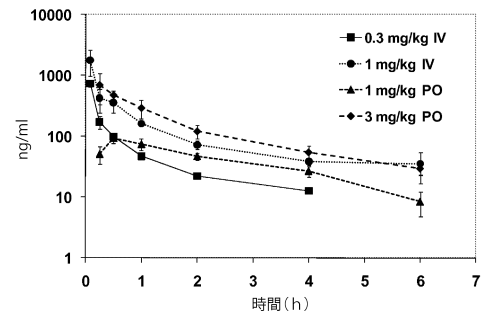
【 図 7 】

Fig. 7



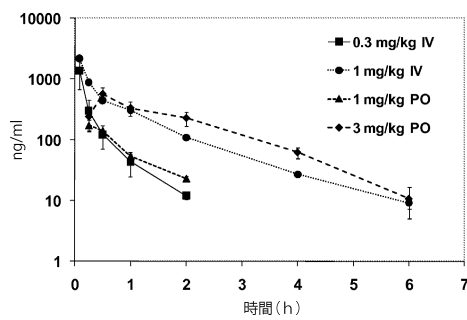
【 図 8 】

Fig. 8



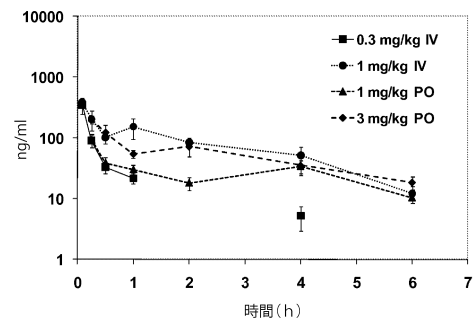
【 図 9 】

Fig. 9



【 図 10 】

Fig. 10



フロントページの続き

(72)発明者 ローメール、レニー キャロライン
アメリカ合衆国、19002 ペンシルバニア州、メープルグレン、1030 フルトン ロード

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第2009/020448(WO, A1)
特表平10-510245(JP, A)
国際公開第2010/114982(WO, A1)
Cancer Research, 2010年, Vol.70, No.5, p.1970-1980
European Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, Vol.44, No.4, p.1486-1499

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07F 5/02
A61K 31/69
CAplus/REGISTRY(STN)