

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6662865号
(P6662865)

(45) 発行日 令和2年3月11日 (2020.3.11)

(24) 登録日 令和2年2月17日 (2020.2.17)

(51) Int. Cl.

F I

| | | | | | |
|----------------|--------------|------------------|----------------|--------------|----------------|
| C 0 7 F | 5/02 | (2006.01) | C 0 7 F | 5/02 | C S P C |
| A 6 1 K | 31/69 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/69 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02 | |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | |

請求項の数 28 (全 160 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-518070 (P2017-518070)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月1日 (2015.10.1)
 (65) 公表番号 特表2017-531646 (P2017-531646A)
 (43) 公表日 平成29年10月26日 (2017.10.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/001973
 (87) 国際公開番号 W02016/050358
 (87) 国際公開日 平成28年4月7日 (2016.4.7)
 審査請求日 平成30年10月1日 (2018.10.1)
 (31) 優先権主張番号 14003389.5
 (32) 優先日 平成26年10月1日 (2014.10.1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschräe
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

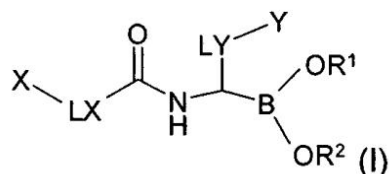
(54) 【発明の名称】 ボロン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



式中

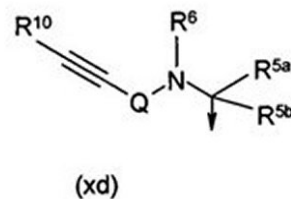
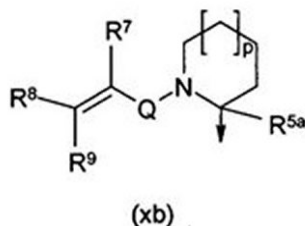
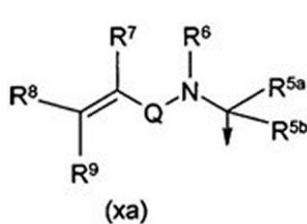
L X は、存在せず；

L Y は、 $(CH_2)_m$ を示すが、ここで 1 ~ 5 個の H 原子が $Ha1$ 、 R^{3a} 、および / または OR^{4a} で置き換わっていてもよく、および / または、ここで 1 または 2 個の非隣接 CH_2 基が、O、SO および / または SO_2 で置き換わっていてもよく；

X は、式 (x a)、(x b) または (x d) で表される、- 不飽和アミドまたはスルホンアミドを示すが、ここで式 (x b) 中の環残基は各々、互いに独立して、非置換であるか、または、 $Ha1$ 、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $(CH_2)_r - OR^{4a}$ 、 $COOR^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{4b}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 $Ar1$ 、 $CH_2 - Ar1$ 、 $HetAr$ および / または $CH_2 - HetAr$ で単置換または二置換されて

おり、ここで $Ar\ 1$ および $Het\ Ar$ が、環残基に融合していても単結合を介して付着していてもよく、および/または、ここで1または2個の環 CH_2 基が、 $C=O$ 、 O 、 S 、 NR^{4a} 、 SO または SO_2 で置き換わっていてもよく：

【化2】



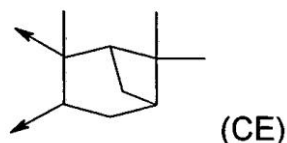
10

Q は、 $C=O$ または SO_2 を示し；

Y は、 Cyc を示し；

R^1 、 R^2 は各々、互いに独立して、 H または $C1 - C6$ - アルキルを示すか、あるいは、 R^1 および R^2 は一緒に、式 (CE)

【化3】



20

に従う残基を形成し；

R^{3a} 、後掲の R^{3b} は、直鎖状または分枝状の $C1 - C6$ - アルキルを示すが、ここで1～5個の H 原子が Hal 、 OH および/または Alk で置き換わっていてもよく；

R^{4a} 、 R^{4b} は各々、互いに独立して、 H または R^{3a} を示し；

R^{5a} 、 R^{5b} は各々、互いに独立して、 H 、 Hal 、 Al 、 OH 、 $(CH_2)_r - OR^{4a}$ 、 $Ar\ 1$ または $Het\ 1$ を示すか；あるいは、 R^{5a} および R^{5b} は一緒に、 $C3 - C6$ - シクロアルキル残基を形成し；

30

R^6 は、 H 、 $Ar\ 1$ 、 $Het\ 1$ または Al を示し；

R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は各々、互いに独立して、 H 、 Hal 、 $(CH_2)_p - Al$ 、 $(CH_2)_p - Ar\ 1$ 、 $(CH_2)_p - Het\ 1$ 、 $(CH_2)_p - CN$ 、 $(CH_2)_p - NO_2$ 、 $(CH_2)_p - NR^{4a}R^{4b}$ 、 $(CH_2)_p - COOR^{4a}$ または $(CH_2)_p - CONR^{4a}R^{4b}$ を示し；

Al は、直鎖状または分枝状の $C1 - C6$ - アルキルまたは $C3 - C6$ - シクロアルキルを示し、各々、互いに独立して、非置換であるか、または、 Hal 、 Alk 、 CN 、 SR^{4a} 、 OR^{4a} および/または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されており、ならびに、ここで $C3 - C6$ - シクロアルキルの1、2または3個の CH_2 基が、 O 、 $C=O$ および/または NR^{4a} で置き換わっていてもよく；

40

Alk は、直鎖状または分枝状の $C1 - C6$ - アルキルを示すが、ここで1～5個の H 原子が F または Cl で置き換わっていてもよく；

$Ar\ 1$ は、非置換フェニルを示すか、あるいは、 Hal 、 NO_2 、 CN 、 R^{3a} 、 SR^{4a} 、 OR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{4b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 $(CH_2)_r - CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $(CH_2)_r - NR^{4a}COR^{4b}$ 、 $(CH_2)_r - NR^{4a}R^{4b}$ および/または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されているフェニルを示し；

$Het\ 1$ は、1～4個の N 、 O および/または S 原子を有する飽和、不飽和または芳香族の5または6員の複素環を示すが、ここで各複素環が、独立して、非置換であっても、

50

あるいは、 Hal 、 NO_2 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $\text{NR}^{4a}\text{COR}^{4b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{COR}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ および/または $(\text{CH}_2)_r - \text{OR}^{4a}$ で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されている；

後掲の $\text{Ar} 2$ は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを示し、各々が、互いに独立して、非置換であるか、または、 Hal 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $\text{NR}^{4a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{COR}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ および/または $(\text{CH}_2)_r - \text{OR}^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されており；

後掲の $\text{Het} 2$ は、非置換であるか、または、 Hal 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{COR}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ および/または $(\text{CH}_2)_r - \text{OR}^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する飽和、不飽和または芳香族の5または6員の複素環を示し；

HetAr は、非置換であるか、または、 Hal 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $\text{NR}^{4a}\text{COR}^{4b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{COR}^{4b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ および/または $(\text{CH}_2)_r - \text{OR}^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する芳香族の5または6員の複素環を示し；

Cyc は、単環式または二環式の、4、5、6、7、8、9または10員の炭化水素環または複素環を示すが、各々が、互いに独立して、非置換であるか、または、 Hal 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $\text{Ar} 2$ 、 $\text{Het} 2$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{SR}^{3a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{N}(\text{R}^{4a})_2$ および/または $(\text{CH}_2)_r - \text{OR}^{4a}$ で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されており、ここで単環式の炭化水素系が芳香族であり、および、二環式の炭化水素環または複素環の少なくとも1つの環が芳香族であり、ならびに、ここで複素環系が、1、2もしくは3個のNおよび/またはOおよび/またはS原子を含有し；

m は、1または2を示し；

p は、0、1または2を示し；

r は、1、2、3、4、5または6を示し；

Hal は、F、Cl、BrまたはIを示す；

で表される化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

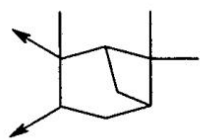
【請求項2】

R^6 が $\text{Ar} 1$ 、 $\text{Het} 1$ または $\text{A} 1$ を示す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 、 R^2 がHまたはC1 - C4 - アルキルを示すか、あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に、式 (CE)

【化4】



(CE)

に従う残基を形成し、および

LY が、 CH_2 または CH_2CH_2 を示すが、ここで1～2個のH原子が Hal 、 R^{3a} 、 OR^{4a} で置き換わっている；

10

20

30

40

50

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 4】

R^{5a} 、 R^{5b} が各々、互いに独立して、H、F、Cl、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CN 、 $C_2H_5OCH_3$ 、 CH_2OCH_3 または OH を示すか；あるいは、 R^{5a} および R^{5b} が一緒に、C3 - C6 - シクロアルキル残基を形成し；

R^6 が、Ar1、HetAr または A1 を示し；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} が各々、互いに独立して、H、F、Cl、 $(CH_2)_p - CN$ 、 $(CH_2)_p - NR^{4a}R^{4b}$ 、 $(CH_2)_p - COOR^{4a}$ 、 $(CH_2)_p - CONR^{4a}R^{4b}$ または直鎖状もしくは分枝状の C1 - C4 - アルキルを示すが、ここでアルキル基の 1 ~ 3 個の H 原子が Hal で置き換わっていてもよく；

A1 が、直鎖状または分枝状の C1 - C6 - アルキルまたは C3 - C6 - シクロアルキルを示し、各々、互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、Alk、 OR^{4a} および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換または二置換されており、ならびに、ここで C3 - C6 - シクロアルキルの 1 または 2 個の CH_2 基が、O、C=O および / または NR^{4a} で置き換わっていてもよく；

p が、0 または 1 を示す；

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 5】

Cyc が、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r - SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r - N(R^{4a})_2$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、フェニル残基が単置換の場合において、置換基が、3 位または 4 位にあり、二置換の場合において、置換基が、2, 3 位、2, 4 位、2, 5 位または 3, 4 位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4 位にあるか；

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r - SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r - N(R^{4a})_2$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1 - もしくは 2 - ナフチル、4 - もしくは 5 - インダニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - インドリル、1 - 、2 - 、4 - 、5 - もしくは 6 - アズレニル、1 - もしくは 2 - テトラヒドロナフタリン 5 - もしくは 6 - イル、2 - もしくは 3 - フリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - もしくは 3 - イル、2 - もしくは 3 - チエニル、2 - もしくは 3 - ベンゾチエニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾチオフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサ - 6 - もしくは 7 - イル、または、3, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 6 - もしくは 7 - イル、を示し；

A1 が、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、 OR^{4a} および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている直鎖状または分枝状の C1 - C6 - アルキルまたは C3 - C6 - シクロアルキルを示し；

r が、各々、互いに独立して、1、2、3 または 4 を示し；

p が、0 または 1 を示す；

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率で

10

20

30

40

50

のそれらの混合物。

【請求項6】

Cyc が、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、フェニル残基が単置換の場合において、置換基が、3位または4位にあり、二置換の場合において、置換基が、2, 3位、2, 4位、2, 5位または3, 4位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4位にあるか；

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1-もしくは2-ナフチル、2-もしくは3-ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-もしくは3-イル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-ベンゾチエニル、または、2-もしくは3-インドリル、を示し；

A1 が、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、 OR^{4a} および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている直鎖状または分枝状のC1-C6-アルキルまたはC3-C6-シクロアルキルを示し；

r が、各々、互いに独立して、1、2、3または4を示し；

p が、0または1を示す；

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項7】

R^1 、 R^2 がHまたはC1-C4-アルキルを示すか、あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に、式(CE)に従う残基を形成し；

LY が、 CH_2 または CH_2CH_2 を示すが、ここで1～2個のH原子がHal、 R^{3b} 、 OR^{4b} で置き換わっていてもよく；

R^{5a} 、 R^{5b} が各々、互いに独立して、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OCH_3 またはOHを示すか；あるいは、 R^{5a} および R^{5b} が一緒に、C3-C6-シクロアルキル残基を形成し；

R^6 が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OCH_3 ；あるいは、非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、Alk、OAlk、 $CONR^{4a}R^{4b}$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換または二置換されている、フェニルを示し；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} が各々、互いに独立して、C3-C6-シクロアルキル、Ar1、Het1、 $(CH_2)_1-2-NR^{4a}R^{4b}$ 、 $COOR^{4a}$ 、CNまたは NO_2 ；あるいは直鎖状もしくは分枝状のC1-C4-アルキルを示すが、ここでアルキル基の1～3個のH原子がHalで置き換わっていてもよく；

Cyc が、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、フェニル残基が単置換の場合において、置換基が、3位または4位にあり、二置換の場合において、置換基が、2, 4位または3, 4位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4位にあるか；

10

20

30

40

50

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1 - もしくは 2 - ナフチル、2 - もしくは 3 - ベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - もしくは 3 - イル、2 - もしくは 3 - チエニル、2 - もしくは 3 - ベンゾチエニル、または、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - インドリル、を示し；

A1 が、 R^{3a} 、あるいは、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、 OR^{4a} および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、C3 - C6 - シクロアルキルを示し；

r が、各々、互いに独立して、1、2、3 または 4 を示し；

p が、0 または 1 を示す；

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 8】

R^7 および R^9 が各々、互いに独立して、H、 C_2H_5 、 CF_3 、C1 または F を示し； R^8 が、H、F、C1、 $(CH_2)_{1-2}-CN$ 、 $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$ 、 $(CH_2)_{1-2}-COOR^{4a}$ 、 $(CH_2)_p-CONR^{4a}R^{4b}$ または直鎖状もしくは分枝状の C1 - C4 - アルキルを示すが、ここでアルキル基の 1 ~ 3 個の H 原子が Hal で置き換わっていてもよい、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

X が、式 (xa) で表される残基であり；

R^{5a} 、 R^{5b} が各々、H を示すか、または、 R^{5a} が H であり R^{5b} がメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OCH_3 または OH を示す；

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^7 および R^9 が各々、互いに独立して、H、C1、F を示し、 R^8 が、C3 - C6 - シクロアルキル、Ar1、Het1、 $COOR^{4a}$ 、CN または NO_2 を示す、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^7 および R^9 が H を示し、 R^8 が、H、 CH_3 、C3 - C6 - シクロアルキル、Ar1、Het1、 $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$ 、 $COOR^{4a}$ 、CN または NO_2 を示す、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^7 、 R^8 および R^9 が、H を示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^7 および R^9 が H を示し、 R^8 が、C3 - C6 - シクロアルキル、Ar1、Het1、 $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$ 、 $COOR^{4a}$ 、CN または NO_2 を示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^6 が、各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 OCH_3 、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、 CH_2-CF_3 、 CH_2-CHF_2 で単置換、二置換または三置換されている、シクロプロピル、Ar1、Het1 を示す、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

X が、式 (xa) で表される残基であり；

R^{5a} 、 R^{5b} が各々、H を示すか、または、 R^{5a} が H であり R^{5b} がメチル、エチ

10

20

30

40

50

ル、 n -プロピル、イソプロピル、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OCH_3 、 OH を示し；

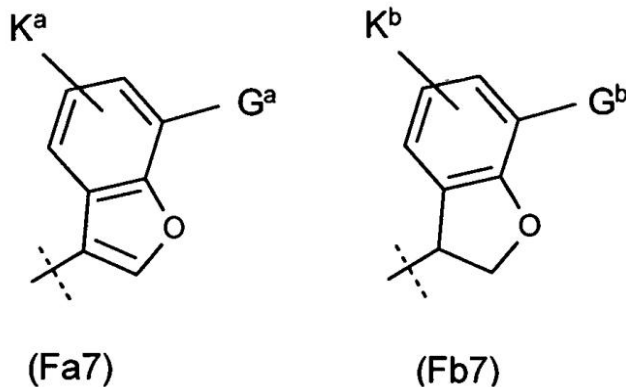
Cyc が、非置換であるか、または単置換または二置換されている2-もしくは3-チエニル；非置換であるか、または3-、4-、2,3-、2,4-、2,5-、3,4-もしくは2,3,4-置換されているフェニル；または、非置換であるか、または単置換または二置換されている1-もしくは2-ナフチル、ここで各場合において、置換基は、各々、互いに独立して、 Hal 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 CONHR^{3a} 、 $\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3a}$ 、 CONH_2 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{-SR}^{3a}$ 、および/または $(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^{4a})_2$ からなる群から選択される、を示すか、

10

あるいは

Cyc が、式(Fa7)または(Fb7)

【化5】



20

式中、

G^a は、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 CONHR^{3a} 、 $\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3a}$ 、 CONH_2 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{-SR}^{3a}$ 、および/または $(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^{4a})_2$ を示し；

G^b は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 CONHR^{3a} 、 $\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3a}$ 、 CONH_2 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{-SR}^{3a}$ 、および/または $(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^{4a})_2$ を示し；

30

K^a 、 K^b は各々、お互いに独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 CONHR^{3a} 、 $\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3a}$ 、 CONH_2 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{-SR}^{3a}$ 、および/または $(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^{4a})_2$ を示す；に従う残基であり；

R^{3a} および R^{3b} が各々、互いに独立して、直鎖状または分枝状の $\text{C}1\text{-C}3$ -アルキルを示すが、ここで1~5個の H 原子が F 、 Cl 、 OH および/または OCH_3 、 OC_2H_5 で置き換わっていてもよく；

40

r が、1または2を示す、

請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項16】

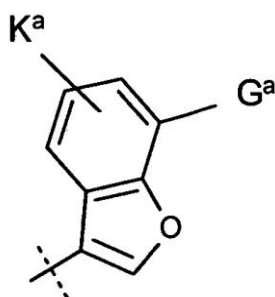
Cyc が、非置換であるか、または単置換または二置換されている2-もしくは3-チエニル；非置換であるか、または3-、4-、2,3-、2,4-、2,5-、3,4-もしくは2,3,4-置換されているフェニル；または、非置換であるか、または単置換または二置換されている1-もしくは2-ナフチル、ここで各場合において、置換基は、各々、互いに独立して、 Hal 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 CONHR^{3a} 、 $\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3a}$ 、 CONH_2 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{-SR}^{3a}$ 、および/または $(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^{4a})_2$ からなる群から選択される、を示すか、

50

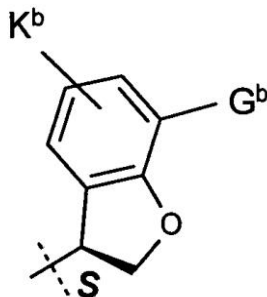
R^{3a} 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、および/または $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ からなる群から選択される、を示すか、
あるいは、

Cycが、式(Fa7)または(S)-(Fb7)

【化6】



(Fa7)



(S)-(Fb7)

10

式中、

G^a は、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、および/または $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ を示し；

20

G^b は、H、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、および/または $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ を示し；

K^a 、 K^b は各々、お互いに独立して、H、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、および/または $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ を示す、に従う残基であり；

30

R^{3a} および R^{3b} が各々、互いに独立して、直鎖状または分枝状のC1-C3-アルキルを示すが、ここで1~5個のH原子がF、Cl、OHおよび/または OCH_3 、 OC_2H_5 で置き換わっていてもよく；

r が、1または2を示す、

請求項15に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項17】

Cycが、非置換であるか、または3-、4-、2,3-、2,4-、2,5-、3,4-もしくは2,3,4-置換されているフェニル、ここで置換基は、各々、互いに独立して、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、および/または $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ からなる群から選択される、を示すか；

40

あるいは、

Cycが、式(Fa7)、(Fb7)または(S)-(Fb7)、式中

G^a は、F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ または $N(C_2H_5)_2$ を示し；

G^b は、H、F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ または $N(C_2H_5)_2$ を示し；

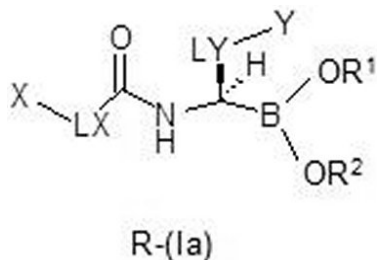
50

K^a 、 K^b は各々、互いに独立して、H、F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ または $N(C_2H_5)_2$ を示す；に従う残基である、
請求項 15 または 16 に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 18】

式 (R) - (Ia)

【化 7】



10

で表され、

Cyc が、非置換であるか、または 3 -、4 -、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、3, 4 - もしくは 2, 3, 4 - 置換されているフェニル、ここで置換基は、各々、互いに独立して、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、および/または $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ からなる群から 選択される、を示すか；

20

あるいは、

Cyc が、式 (Fa7)、(Fb7) または (S) - (Fb7)、式中

G^a は、F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ または $N(C_2H_5)_2$ を示し；

G^b は、H、F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ または $N(C_2H_5)_2$ を示し；

30

K^a 、 K^b は各々、互いに独立して、H、F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ または $N(C_2H_5)_2$ を示す；に従う残基である、

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 19】

以下：

[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸；

40

[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (4 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸；

[(1R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル (プロピル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) エチル] - ボロン酸；

[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (3 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸；

[(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (プロピル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸；

[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (プロピル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸；

50

- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - イノイルアニリノ) アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [(1 - プロパ - 2 - エノイルインドリン - 2 - カルボニル) アミノ] エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [N - プロパ - 2 - エノイル - 4 - (トリフルオロメトキシ) アニリノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (ビニルスルホン) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - イノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸 ; 10
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - イノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [(E) - 3 - クロロプロパ - 2 - エノイル] - メチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (ビニルスルホン) アミノ] アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸 ; 20
- [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [(Z) - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル (エチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル (メチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] - ボロン酸 ;
- (1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル - [(Z) - 2 - メチルブタ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ; 30
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル - [(E) - 2 - メチルブタ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [(E) - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (3 - メチルブタ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 ; 40
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [イソプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (2 - メチルプロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - フェニル - エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (ビニルスルホン) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - ボロン酸 ;
- [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] 50

-]-2-(p-トリル)エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-[エチル(2-メチルプロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]-アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]-エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]-ボロン酸；
- [(1R)-1-[[2-[イソプロピル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-フェニル-エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(ベンゾフラン-3-イル)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]-ボロン酸；
- [(1R)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-フェニル-エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-1-[[2-(2,3-ジフルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸；
- [(1R)-1-[[2-(2,5-ジフルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸；
- [(1R)-1-[[2-(2,6-ジフルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸；
- [(1R)-1-[[2-(2-フルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-フェニル-エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]-アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]-アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]-アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]-アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]-プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-[エチル-[(E)-4-メトキシ-4-オキソ-ブタ-2-エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[[2-(2R)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]-プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-1-プロパ-2-エノイルピロリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[[2-(2R)-1-プロパ-2-エノイルピロリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸；
- [(1R)-2-(4-クロロフェニル)-1-[[2-(2-フルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]-アミノ]エチル]ボロン酸；

[(1 R) - 1 - [[2 - [シアノメチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 S) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

10

[(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [[(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] - アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [シアノメチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] ボロン酸 ;

20

[(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 S) - 2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] ボロン酸 ;

30

[(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 3 , 4 - トリメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 S) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 3 , 4 - トリメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

40

[(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] - ボロン酸 ;

[(1 S) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] - ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] - ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

[(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ]

50

-] - 2 - (1 - ナフチル) エチル] - ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ
] - 2 - (1 - ナフチル) エチル] - ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ
] - 2 - (2 - ナフチル) エチル] - ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ
] - 2 - (2 - ナフチル) エチル] - ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [2 , 2 - ジフルオロエチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ
] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [2 , 2 - ジフルオロエチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ
] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 -
 エノイル) アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロ
 パ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - クロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチ
 ル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (プロパ - 2 - エノイル
 アミノ) アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - クロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチ
 ル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル
] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセ
 チル] アミノ] - 2 - [(3 R) - 7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イ
 ル] エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) アセチル] アミノ] -
 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [1 - [[2 - (2 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ
] - 2 - (3 - チエニル) エチル] - ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (3 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチ
 ル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 5 - ジクロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ)
 アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (4 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチ
 ル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 4 - ジクロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ)
 アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ
 - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 4 - ジメトキシ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ
) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 2 - [(3 S) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 1 - [[2
 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル]
 ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセ
 チル] アミノ] - 3 - フェニル - プロピル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [3 - (ジメチルカルバモイル) - N - プロパ - 2 - エノイル
 - アニリノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [4 - (ジメチルカルバモイル) - N - プロパ - 2 - エノイル

- アニリノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - (4 - プロモ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;
 [(1 R) - 1 - [[2 - [[(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

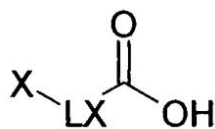
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 20】

10

請求項 1 ~ 12 に記載の式 (I) で表される化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体の調製のための方法であって、式 (I I I)

【化 8】

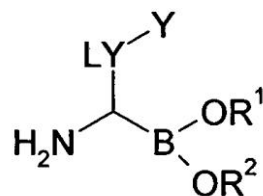


(III)

で表される化合物が、式 (I V)

20

【化 9】



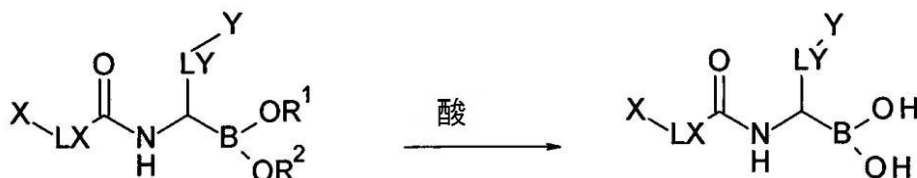
(IV)

で表される化合物とカップリングされることを特徴とし、

30

ここで、式 (I I I) および式 (I V) のすべての残基は、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項において定義されるとおりであり、式 (I) において R¹ および R² が H の場合、得られた式 (I b) で表される化合物はその後、過剰の低分子量ボロン酸の存在下または不在下、HCl、HBr、HI および / または TFA での処置によって、式 (I a) で表される化合物へ変換される、前記方法。

【化 10】



(Ib)

(Ia)

40

【請求項 21】

薬学的に許容し得る担体と一緒に、活性成分として請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物を含む、医薬組成物。

【請求項 22】

50

第2活性成分またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物をさらに含み、その第2活性成分が、式(I)(式中すべての残基が、請求項1～19のいずれか一項において定義されるとおりである)で表される化合物以外である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物および/またはその溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物、および任意に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む、医薬。

10

【請求項24】

少なくとも1つのさらなる医薬活性成分を含む、請求項23に記載の医薬。

【請求項25】

LMP7を阻害することに影響を受ける病状の予防および/または処置における使用のための、請求項23または24に記載の医薬。

【請求項26】

免疫調節性異常または血液悪性腫瘍の処置および/または予防のための、請求項25に記載の医薬。

【請求項27】

免疫調節性異常が、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アテローム性動脈硬化症、強皮症、自己免疫性肝炎、シェーグレン症候群、ループス腎炎、糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、重症筋無力症、免疫グロブリンA腎症、血管炎、移植片拒絶、筋炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病および喘息からなる群から選択される自己免疫疾患または慢性炎症性疾患であり；ならびに、血液悪性腫瘍が、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、マントル細胞リンパ腫からなる群から選択される疾患である、請求項26に記載の医薬。

20

【請求項28】

(a)有効量の、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物および/またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物、

30

ならびに、

(b)有効量のさらなる医薬活性成分の個別のパックからなる、セット(キット)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は、-アミノポロン酸誘導体に関する。これらの化合物は、免疫プロテアソーム(LPM7)の活性を阻害するのに、ならびに、炎症性および自己免疫疾患、神経変性疾患および増殖性疾患などの免疫プロテアソーム活性に影響を受ける病状の処置および/または予防に、有用である。特に、本発明の化合物は、選択性免疫プロテアソーム阻害剤である。

40

【背景技術】

【0002】

本発明への背景

プロテアソーム(またマクロペイン(macropain)、多触媒性プロテアーゼおよび20Sプロテアーゼとしても知られている)は、高分子量の多サブユニットのプロテアーゼであり、それは、古細菌からヒトに至るまですべての試験した種において同定された。酵素は、およそ650,000の生来の(native)分子量および、電子顕微鏡法によって明らかになったように特殊な円筒形状の形態を有する(Rivett, (1989) Arch. Biochem. Biophys.

50

268:1-8; およびOrlowski, (1990) Biochemistry 29:10289-10297)。プロテアソームのサブユニットは、20,000~35,000の分子量の範囲内であり、互いに相同ではあるが、知られている他のいかなるプロテアーゼに対しても相同ではない。

【0003】

20Sプロテアソームは、28のサブユニットから構成される700kDaの円筒形状の多触媒性プロテアーゼ複合体であり、およびタイプとして分類され、4つの積み重ねられた七量体環中に配置される。酵母および他の真核生物において、7つの異なるαサブユニットは外部環を形成し、7つの異なるβサブユニットは内部環を含む。αサブユニットは、19S(PA700)および1IS(PA28)調節性複合体のための結合部位としての役割、ならびに、2つのサブユニット環によって形成された内部タンパク分解室のための物理的障壁としての役割を果たす。よって、*in vivo*で、プロテアソームは、26S粒子として存在すると考えられる(「26Sプロテアソーム」)。*in vivo*実験によって、プロテアソームの20S形態の阻害を26Sプロテアソームの阻害に容易に相関させることができることが示されている。

【0004】

粒子形成の間のサブユニットのアミノ末端プロ配列の切断によって、アミノ末端トレオニン残基が露出し、それは、触媒求核分子としての役割を果たす。よって、プロテアソームにおける触媒活性の原因となるサブユニットは、アミノ末端求核性残基を保有し、これらのサブユニットは、N末端求核分子(Ntn)ATTYREF:26500-0023WO1加水分解酵素のファミリーに属する(ここで求核性N末端残基は、例えばCys、Ser、Thrおよび他の求核性部分である)。このファミリーは、例えばペニシリンGアシラーゼ(PGA)、ペニシリンVアシラーゼ(PVA)、グルタミンPRPPアミドトランスフェラーゼ(GAT)および細菌性グリコシルアスパラギナーゼを含む。遍在的に発現されたサブユニットに加えて、高等脊椎動物はまた、3つのインターフェロン-誘発性サブユニット(LMP7、LMP2およびMECL1)も保有し、それらは夫々、それらの通常の対応物、5、1および2と置き換えられる。3つすべてのIFN-誘発性サブユニットが存在するとき、プロテアソームは、「免疫プロテアソーム」と称される。よって、真核細胞は、プロテアソームの2つの形態を、変動する比率で保有することができる。

【0005】

異なるペプチド基質の使用を通じて、3つの主なタンパク分解活性が、真核生物20Sプロテアソームについて定義されている:大きな疎水性残基の後ろで切断する、キモトリプシン様活性(CT-L);塩基性残基の後ろで切断する、トリプシン様活性(T-L);および、酸性残基の後ろで切断する、ペプチジルグルタミルペプチド加水分解活性(PGPH)。2つの追加的なより特徴付けられていない活性もまた、プロテアソームに帰せられる:分枝鎖アミノ酸の後ろで切断する、BrAAP活性;および、小さな中性アミノ酸の後ろで切断する、SNAAP活性。プロテアソームの両方の形態は5つすべての酵素活性を保有するが、形態間の活性の程度の差異は、特定の基質に基づいて記載された。プロテアソームの両方の形態について、主なプロテアソームタンパク質分解活性は、20S核内の種々の触媒部位によって寄与されると思われる。

【0006】

真核生物において、タンパク質分解は、破壊のために標的にされたタンパク質が76のアミノ酸ポリペプチドユビキチンに連結されるユビキチン経路を通じて優位に媒介される。いったん標的にされると、ユビキチン化されたタンパク質は次いで、26Sプロテアソームのための基質としての役割を果たし、それは、タンパク質を短いペプチドへ、その3つの主なタンパク分解活性の作用を通じて切断する。細胞内タンパク質代謝回転において一般的な機能を有する一方、プロテアソームで媒介された分解はまた、例えば主要組織適合複合体(MHC)クラスIの提示、アポトーシスおよび細胞の生存、抗原プロセッシング、NF-活性化ならびに炎症促進性シグナルの伝達などの多数のプロセスにおいてもキーとなる役割を果たす。

【 0 0 0 7 】

プロテアソーム活性は、例えば筋ジストロフィー、がんおよびAIDSなどのタンパク質ブレイクダウン(protein breakdown)を伴う筋肉消耗疾患において高い。証拠はまた、クラスIのMHC分子についての抗原のプロセッシングにおけるプロテアソームについての可能な役割を示唆する(Goldberg, et al. (1992) Nature 357:375-379)。

【 0 0 0 8 】

プロテアソームは、神経変性疾患および障害、例えば、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (J Biol Chem 2003, Allen S et al., Exp Neurol 2005, Puttaparthi k et al.)、シェーグレン症候群 (Arthritis & Rheumatism, 2006, Egerer T et al.)、全身性エリテマトーデスおよびループス腎炎 (SLE / LN) (Arthritis & rheuma 2011, Ichikawa et al., J Immunol, 2010, Lang VR et al., Nat Med, 2008, Neubert K et al.)、糸球体腎炎 (J Am Soc nephrol 2011, Bontscho et al.)、関節リウマチ (Clin Exp Rheumatol, 2009, Van der Heiden JW et al.)、炎症性腸疾患 (IBD)、潰瘍性大腸炎、クローン病 (Gut 2010, Schmidt N et al., J Immunol 2010, Basler M et al., Clin Exp Immunol, 2009, Inoue S et al.)、多発性硬化症 (Eur J Immunol 2008, Fissolo N et al., J Mol Med 2003, Elliott PJ et al., J Neuro Immunol 2001, Hosseini et al., J Autoimmun 2000, Vanderlugt CL et al.)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、(Exp Neurol 2005, Puttaparthi k et al., J Biol Chem 2003, Allen S et al.)、骨関節炎 (Pain 2011, Ahmed s et al., Biomed Mater Eng 2008, Etienne S et al.)、アテローム性動脈硬化症 (J Cardiovasc Pharmacol 2010, Feng B et al.)、乾癬 (Genes & Immunity, 2007, Kramer U et al.)、重症筋無力症 (J Immunol, 2011, Gomez AM et al.)、皮膚の線維症 (Thorax 2011, Mutlu GM et al., Inflammation 2011, Koca SS et al., Faseb J 2006, Fineschi S et al.)、腎線維症 (Nephrology 2011 Sakairi T et al.)、心臓の線維症 (Biochem Pharmacol 2011, Ma y et al.), 肝線維症 (Am J Physiol gastrointest Liver Physiol 2006, Anan A et al.)、肺線維症 (Faseb J 2006, Fineschi S et al et al.)、免疫グロブリンA腎症 (IGA腎症)、(Kidney Int, 2009, Coppo R et al.)、血管炎 (J Am Soc nephrol 2011, Bontscho et al.)、移植片拒絶 (Nephrol Dial transplant 2011, Waiser J et al.)、血液悪性腫瘍 (Br J Haematol 2011, singh A V et al., Curr Cancer Drug Target 2011, Chen D et al.)および喘息に關与する。

【 0 0 0 9 】

しかし、市販のプロテアソームインヒビターが、構成的および免疫形態のプロテアソームの両方を阻害することは、注記されるべきである。再発した多発性骨髄腫患者の処置のためのFDAで承認されたプロテアソームインヒビターであるボルテゾミブさえ、2つの形態を識別しない (Altun et al, Cancer Res 65:7896, 2005)。そのうえ、ボルテゾミブの使用は、処置中に発生した有痛性の末梢神経障害 (PN)と関連し、in vitroでのこのボルテゾミブによって誘発された神経変性は、プロテアソームとは独立した機構を介して生じ、ボルテゾミブは、in vitroおよびin vivoでいくつかの非プロテアソーム(nonproteasomal)標的を阻害する (Clin. Cancer Res, 17(9)、2011年5月1日)。

【 0 0 1 0 】

慣用のプロテアソームインヒビターに加えて、新規なアプローチは、血液学的に特異的な(hematological-specific)免疫プロテアソームを特異的に標的にし、それによって全体的な有効性を増加させ、陰性のオフターゲット効果を低減することであり得る。免疫プロテアソーム特異的インヒビターが血液学的起源からの細胞に対する高められた有効性を示すことができることが、示された (Curr Cancer Drug Targets, 11(3)、2011年3月)。

【 0 0 1 1 】

よって、プロテアソームの1つの特定の形態に選択的である新たなプロテアソームインヒビターを提供する必要がある。特に、例として関節リウマチとの関係におけるSLEまたは他の免疫もしくは自己免疫障害などの処置のための治療剤として使用され得た選択的免疫プロテアソームインヒビターを提供する必要がある。選択的免疫プロテアソームイン

10

20

30

40

50

ヒビターは、構成的プロテアソームまたは他の非プロテアソーム標的の阻害によって媒介される望ましくない副作用を最小化するために役立つ。

【 0 0 1 2 】

WO 2013/092979 A1には、L M P 7 活性の阻害に対する選択性を示すボロン酸誘導体が記載されている。しかしながら、記載されたタイプの化合物により達成可能な選択性の程度としては、とりわけ、構成的プロテアソームの阻害活性に対するスプリット(split)に関して、限定的である。

【 0 0 1 3 】

驚くべきことに、本発明に従うアミノボロン酸誘導体もまた、L M P 7 を阻害し、免疫プロテアソーム活性に影響を受ける病状の処置および/または予防におけるそれらの使用の点でWO 2013/092979 A1に記載の化合物より有利な特性を有することが見出された。特に、本発明の化合物は、免疫プロテアソーム(L M P 7)の活性を阻害することができ、構成的プロテアソームの阻害活性に対する有意なスプリットを提供する。免疫プロテアソーム中にのみ存在し構成型プロテアソーム中には存在しないアミノ酸との特異的な相互作用を許容する本発明の化合物の不可欠な部分としての、Michel 受容体モチーフ(例えば、アクリルアミド)が原因で、選択性は、より長いインキュベーション時間で高められる。例えば、2時間のインキュベーション時間での細胞アッセイにおいて、よりはるかに高い選択性が観察される。これの外に、本化合物の構造的アセンブリが、化合物特性の簡単かつ単純な微調整を可能にする。さらに重要な利点は、血漿タンパク質結合、C Y P 阻害、P K プロファイルおよび経口バイオアベイラビリティに関するそれらの良好な結果である。

【発明の概要】

【 0 0 1 4 】

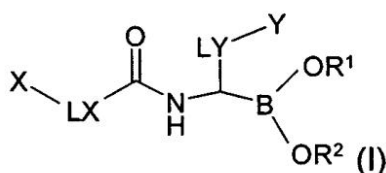
本発明の概要

本発明の化合物は、免疫プロテアソームサブユニットL M P 7のインヒビターである。これらは、ベータ5(c P)よりL M P 7に対する有意な選択性、ならびに、溶解性、血漿タンパク質結合、C Y P 阻害、P K プロファイルおよび経口バイオアベイラビリティの点で良好な特性を示す。

【 0 0 1 5 】

本発明は、式(I)

【化1】



式中

L Xは、(C H₂)_nを示すが、ここで1~2個のH原子がH a 1、R^{3 a}、O R^{4 a}、(C H₂)_r-O R^{4 a}、C 3 - C 6 - シクロアルキル、A r 1および/またはH e t 2で置き換わっていてもよく、および/または、ここで1個のC H₂基が、C 3 - C 6 - シクロアルキル基、O、S、S OまたはS O₂で置き換わっていてもよく；

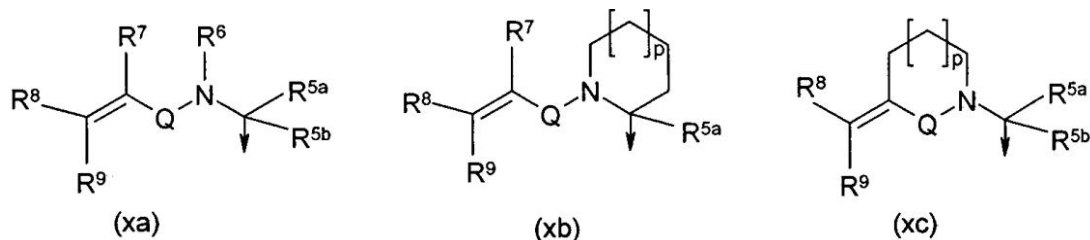
L Yは、(C H₂)_mを示すが、ここで1~5個のH原子がH a 1、R^{3 a}、および/またはO R^{4 a}で置き換わっていてもよく、および/または、ここで1または2個の非隣接C H₂基が、O、S Oおよび/またはS O₂で置き換わっていてもよく；

【 0 0 1 6 】

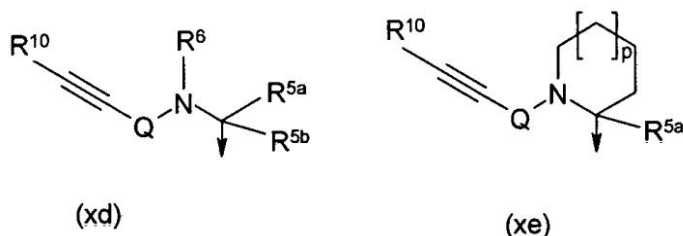
Xは、式(x a)、(x b)、(x c)、(x d)または(x e)で表される、不飽和アミドまたはスルホンアミドを示すが、ここで式(x b)、(x c)および(x e)中の環残基は各々、互いに独立して、非置換であるか、または、H a 1、R^{3 a}、O R^{4 a}、(C H₂)_r-O R^{4 a}、C O O R^{4 a}、C O R^{4 a}、C O N R^{4 a} R^{4 b}、N R

4^a COR 4^b 、NR 4^a R 4^b 、Ar 1、CH₂ - Ar 1、Het Ar および / または CH₂ - Het Ar で単置換または二置換されており、ここで Ar 1 および Het Ar が、環残基に融合していても単結合を介して付着していてもよく、および / または、ここで 1 または 2 個の環 CH₂ 基が、C = O、O、S、NR 4^a 、SO または SO₂ で置き換わっていてもよく：

【化 2】



10



20

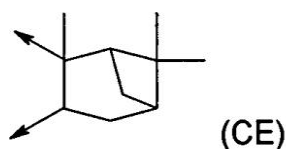
Q は、C = O または SO₂ を示し；

Y は、OR 3^c または Cyc を示し；

【0017】

R¹、R² は各々、互いに独立して、H または C 1 - C 6 - アルキルを示すか、あるいは、R¹ および R² は一緒に、式 (CE)

【化 3】



30

に従う残基を形成し；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} は、直鎖状または分枝状の C 1 - C 6 - アルキルを示すが、ここで 1 ~ 5 個の H 原子が Hal、OH および / または OAlk で置き換わっていてもよく；

R^{4a}、R^{4b} は各々、互いに独立して、H または R^{3a} を示し；

R^{5a}、R^{5b} は各々、互いに独立して、H、Hal、A 1、OH、(CH₂)_r - OR^{4a}、Ar 1 または Het 1 を示すか；あるいは、R^{5a} および R^{5b} は一緒に、C 3 - C 6 - シクロアルキル残基を形成し；

R⁶ は、H、Ar 1、Het 1 または A 1 を示し；

40

R⁷、R⁸、R⁹ および R¹⁰ は各々、互いに独立して、H、Hal、(CH₂)_p - A 1、(CH₂)_p - Ar 1、(CH₂)_p - Het 1、(CH₂)_p - CN、(CH₂)_p - NO₂、(CH₂)_p - NR^{4a} R^{4b}、(CH₂)_p - COOR^{4a} または (CH₂)_p - CONR^{4a} R^{4b} を示し；

【0018】

A 1 は、直鎖状または分枝状の C 1 - C 6 - アルキルまたは C 3 - C 6 - シクロアルキルを示し、各々、互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、SR^{4a}、OR^{4a} および / または (CH₂)_r - OR^{4a} で単置換、二置換または三置換されており、ならびに、ここで C 3 - C 6 - シクロアルキルの 1、2 または 3 個の CH₂ 基が、O、C = O および / または NR^{4a} で置き換わっていてもよく；

50

A l k は、直鎖状または分枝状の C 1 - C 6 - アルキルを示すが、ここで 1 ~ 5 個の H 原子が F または C l で置き換わっていてもよく；

【 0 0 1 9 】

A r 1 は、非置換フェニルを示すか、あるいは、H a l、NO₂、CN、R^{3 a}、SR^{4 a}、OR^{4 a}、CONR^{4 a}R^{4 b}、NR^{4 a}COR^{4 b}、SO₂R^{3 a}、SOR^{3 a}、NR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-CONR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}COR^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}R^{4 b} および / または (CH₂)_r-OR^{4 a} で単置換、二置換または三置換されているフェニルを示し；

H e t 1 は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する飽和、不飽和または芳香族の 5 または 6 員の複素環を示すが、ここで各複素環が、独立して、非置換であっても、あるいは、H a l、NO₂、CN、R^{3 a}、OR^{4 a}、SR^{4 a}、CONR^{4 a}R^{4 b}、NR^{4 a}COR^{4 b}、SO₂R^{3 a}、SOR^{3 a}、NR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-CONR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}COR^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}R^{4 b} および / または (CH₂)_r-OR^{4 a} で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されていてもよく；

【 0 0 2 0 】

A r 2 は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを示し、各々が、互いに独立して、非置換であるか、または、H a l、CN、R^{3 a}、OR^{4 a}、CONR^{4 a}R^{4 b}、NR^{4 a}COR^{3 b}、SO₂R^{3 a}、SOR^{3 a}、NR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-CONR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}COR^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}R^{4 b} および / または (CH₂)_r-OR^{4 a} で単置換、二置換または三置換されており；

H e t 2 は、非置換であるか、または、H a l、CN、R^{3 a}、OR^{4 a}、CONHR^{3 a}、NR^{3 a}COR^{3 b}、SO₂R^{3 a}、SOR^{3 a}、NR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-CONR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}COR^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}R^{4 b} および / または (CH₂)_r-OR^{4 a} で単置換、二置換または三置換されている、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する飽和、不飽和または芳香族の 5 または 6 員の複素環を示し；

【 0 0 2 1 】

H e t A r は、非置換であるか、または、H a l、CN、R^{3 a}、OR^{4 a}、CONR^{4 a}R^{4 b}、NR^{4 a}COR^{4 b}、SO₂R^{3 a}、SOR^{3 a}、NR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-CONR^{4 a}R^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}COR^{4 b}、(CH₂)_r-NR^{4 a}R^{4 b} および / または (CH₂)_r-OR^{4 a} で単置換、二置換または三置換されている、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する芳香族の 5 または 6 員の複素環を示し；

C y c は、単環式または二環式の、4、5、6、7、8、9 または 10 員の炭化水素環または複素環を示すが、各々が、互いに独立して、非置換であるか、または、H a l、CN、R^{3 a}、OR^{3 a}、CONR^{4 a}R^{4 b}、NR^{3 a}COR^{3 b}、SO₂R^{3 a}、SOR^{3 a}、NR^{4 a}R^{4 b}、A r 2、H e t 2、(CH₂)_r-SR^{3 a}、(CH₂)_r-N(R^{4 a})₂ および / または (CH₂)_r-OR^{4 a} で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されており、ここで単環式の炭化水素系が芳香族であり、および、二環式の炭化水素環または複素環の少なくとも 1 つの環が芳香族であり、ならびに、ここで複素環系が、1、2 もしくは 3 個の N および / または O および / または S 原子を含有し；

【 0 0 2 2 】

n は、0、1、2 または 3 を示し；

m は、0、1、2、3 または 4 を示し；

p は、0、1 または 2 を示し；

r は、1、2、3、4、5 または 6 を示し；

H a l は、F、C l、B r または I を示す；

で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれら

10

20

30

40

50

の混合物等を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明によると、 —C(=O)— - 不飽和アミドまたはスルホンアミドは、単置換、二置換、三置換または四置換されている、 —C(=O)— - アルケニル化合物（式（x a）、（x b）または（x c）参照）を含み得る。特定の重要な態様は、 —C(=O)— - アルケニル基が単置換または二置換されている化合物を含む。 —C(=O)— - アルケニル基が二置換されており、かつ、基 R^8 または基 R^9 の1つがHではないそれらの場合において、二重結合の置換基が、cis配置またはtrans配置において現れ得る。

【0024】

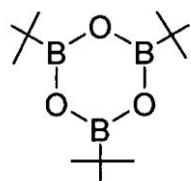
本発明の極めて具体的な態様は：

（a） R^7 、 R^8 および R^9 がHを示すか；または
 （b） R^7 および R^9 がHを示し、かつ R^8 がFもしくはCl（好ましくはCl）、 COOCH_3 、 COOC_2H_5 、CNまたは R^{3a} （好ましくはメチル、エチル、プロピル）を示すか；または
 （c） R^8 および R^9 がHを示し、かつ R^7 が R^{3a} （好ましくはメチル、エチル、プロピル）を示す、
 化合物を含む。

【0025】

式（I）、式中 R^1 および R^2 がHを示す、で表される化合物などのボロン酸誘導体は、オリゴマーを形成することが知られている。（Boronic Acids. Edited by Dennis G. Hall, Copyright (C) 2005 WILEY-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8）。式（I）で表される化合物のかかるオリゴマー（限定されないが、特に、ダイマーまたはトリマー）は、本発明内に含まれる。ボロン酸の知られている環状トリマーは、例えば以下の構造：

【化4】

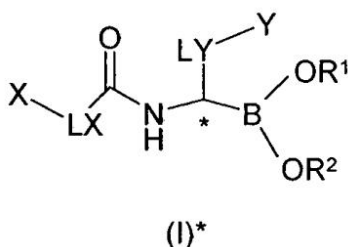


を有する。

【0026】

本発明の化合物が、ボロン酸残基に隣接する炭素原子にて立体中心を担持することに留意すべきである；それは、下の式（I）*：

【化5】



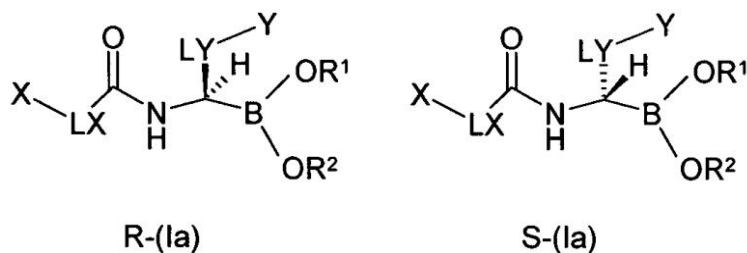
において星印（*）で示されている。

【0027】

よって、式（I）に従う化合物は、この立体中心にて2つの異なる立体配置、すなわち（R）立体配置および（S）立体配置、を提示する。それ故に、本発明の化合物は、エナンチオピュアであるか、または、式（R）-（I a）および（S）-（I a）で表される2つの鏡像異性体のラセミ（1：1）混合物として、のいずれかで存在していてもよい。

結果的に、これは、下に記載の式 (PI) に従う化合物にも適用される。

【化 6】



【0028】

式 (I) で表される化合物はまた、鏡像異性体のどちらか一方、(R) - (Ia) または (S) - (Ia) が、他方より過剰に (例として 60 : 40、70 : 30、80 : 20、90 : 10、95 : 5 または同種のもの) 存在している混合物においても、存在していてもよい。本発明の特定の態様において、式 (Ia) で表される化合物の式 (R) - (Ia) で表される立体異性体および式 (Ia) で表される化合物の式 (S) - (Ia) で表される立体異性体は、少なくとも 90 部の (R) - (Ia) 対 10 部以下の (S) - (Ia) の、好ましくは少なくとも 95 の (R) - (Ia) 対 5 以下の (S) - (Ia) の、より好ましくは少なくとも 99 の (R) - (Ia) 対 1 以下の (S) - (Ia) の、さらにより好ましくは少なくとも 99.5 の (R) - (Ia) 対 0.5 以下の (S) - (Ia) の、(R) - (Ia) 対 (S) - (Ia) の比率で存在する。本発明の特定の別の態様において、式 (Ia) で表される化合物の式 (S) - (Ia) で表される立体異性体および式 (Ia) で表される化合物の式 (R) - (Ia) で表される立体異性体は、少なくとも 90 部の (S) - (Ia) 対 10 部以下の (R) - (Ia) の、好ましくは少なくとも 95 の (S) - (Ia) 対 5 以下の (R) - (Ia) の、より好ましくは少なくとも 99 の (S) - (Ia) 対 1 以下の (R) - (Ia) の、さらにより好ましくは少なくとも 99.5 の (S) - (Ia) 対 0.5 以下の (R) - (Ia) の、(S) - (Ia) 対 (R) - (Ia) の比率で存在する。結果的に、これは、下に記載の式 (PI) に従う化合物にも適用される。

【0029】

式 (R) - (Ia) および (S) - (Ia) で表される、豊富なまたは純粋な立体異性体は、当該技術分野において知られており、かつ本明細書中これ以降に記載される通常の方法によって得られ得る。これらを得るための特定の方法は、キラルカラム材料 (chiral column material) を使用する、HPLC または SFC などの分取カラムクロマトグラフィーである。結果的に、これは、下に記載の式 (PI) に従う化合物にも適用される。

【0030】

本発明の特定の好ましい態様において、ボロン酸残基に隣接する炭素原子での立体中心は、式 R - (Ia) に示したとおりの (R) 立体配置を示す。結果的に、これは、下に記載の式 (PI) に従う化合物にも適用される。

【0031】

X が、式 (xa)、(xc) または (xd) で表され R^{5a} 、 R^{5b} である、- 不飽和アミドまたはスルホンアミドを示す態様において、 R^{5a} および R^{5b} が付着している炭素原子は、別の立体中心を提供する。式 (I) に従う化合物は、したがって、この立体中心に対しても 2 つの異なる立体配置、すなわち (R) 立体配置および (S) 立体配置、を提示する。式 (I) に従う化合物はまた、(R) または (S) 立体配置において現れ得る他の立体中心も持つことがある。

【0032】

上記および下記では、化学構造が立体中心とともに示され、具体的な立体化学が示されていないそれらの場合において、構造は、あらゆる可能な立体異性体を含む。

【0033】

一般に、本明細書に記載の化合物の、1 度より多く現れるすべての残基は、同一であっ

10

20

30

40

50

ても異なっているにもかかわらず、すなわち互いに独立している。上記および下記では、残基およびパラメータは、はっきりと別途示されない限り、式(Ⅰ)について示された意味を有する。結果的に、本発明は、特に、該残基の少なくとも1つが、下に示される好ましい意味の1つを有する、式(Ⅰ)で表される化合物に関する。そのうえ、下に記載のすべての特定の態様は、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を、当然含むであろう。

【0034】

Cycが、二環式の炭化水素環または複素環、ここで2つの環のうち少なくとも一方が芳香族環である、を示す場合、他方の環は、飽和、不飽和または芳香族の環であってもよい。特定の態様において、Cycと隣接基LYとの間の共有結合は、Cycの少なくとも1つの芳香族環を介して現れる。二環式の炭化水素環または複素環は、好ましくは8、9または10員である。そのうえ、Cycが単環式の複素環である場合であって、好ましくはN、Oおよび/またはSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有するという条件において、最も好ましくは、それは、1または2個のヘテロ原子を含有する。Cycが二環式の複素環である場合であって、好ましくはN、Oおよび/またはSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するという条件において、最も好ましくは、それは、1、2または3個のヘテロ原子を含有する。

10

【0035】

Cycが単環式の芳香族炭化水素系を示す場合、それは、好ましくは、非置換であるか、または、Hal、CN、R^{3a}、OR^{3a}、CONR^{4a}R^{3a}、NR^{3a}COR^{3b}、SO₂R^{3a}、SOR^{3a}、NR^{4a}R^{4b}、Ar₂、Het₂および/または(CH₂)_r-OR^{4a}で単置換、二置換または三置換されている、フェニルである。特に好ましいのは、Cycが二置換または三置換のフェニルを示す態様である。Cycが単置換フェニルを示すそれらの態様において、H以外の2つの置換基が、好ましくは、3、4位にある。Cycが二置換フェニルを示すそれらの態様において、2つの置換基が好ましくは、2、3位、2、4位、2、5位または3、4位にある(最も好ましくは、2、4位または3、4位にある)。および、Cycが三置換フェニルを示すそれらの態様において、3つの置換基が好ましくは、芳香族環の2、3、4位にある。

20

Cycが、単環式の複素環を示す場合、この複素環は、飽和、不飽和または芳香族であり得る。

30

【0036】

nが0を示す態様において、LXは存在していない。mが0を示す態様において、LYは存在していない。

本発明の関係における「C1-C6-アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有し、直鎖または分枝状であるアルキル部分を意味する。用語「C3-C6-シクロアルキル」は、3、4、5または6個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基を指す。

【0037】

用語「非置換(の)」は、対応するラジカル、基または部分が、H以外に置換基を有さないことを意味し;用語「置換(の、~された)」は、対応するラジカル、基または部分が、1個以上の置換基を有することを意味する。ラジカルが、複数のすなわち少なくとも2個の置換基を有し、かつ様々な置換基の選択が特定されている場合、置換基は、互いに独立して選択され、同一である必要はない。

40

【0038】

アミノは、基-NRR'、ここでRおよびR'が各々、互いに独立して、Hまたは直鎖状もしくは分枝状のC1-C6-アルキル(特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル)である、を指す。

例としてCOR^{4a}中に含まれるような基「CO」は、CおよびOが二重結合(C=O

50

)を介して接続されている基である。

【0039】

本発明の特定の重要な態様は、式(I)、式中 R^6 が $Ar1$ 、 $Het1$ または $A1$ を示す、で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

特定の態様は、 R^6 が $Ar1$ 、 $Het1$ または $A1$ を示す化合物を含む。

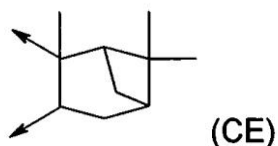
【0040】

別の態様は、式(I)、式中：

R^1 、 R^2 が H または $C1-C4$ -アルキルを示すか、あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に、式(CE)

10

【化7】



に従う残基を形成し、および

LX が、存在しないか、または CH_2 を示すが、ここで1~2個の H 原子が Hal 、 $A1$ 、 OR^{4a} で置き換わっていてもよく；

20

LY が、 CH_2 または CH_2CH_2 を示すが、ここで1~2個の H 原子が Hal 、 R^3 、 OR^{4a} で置き換わっていてもよく；

Y が、 Cyc を示す；

に従う化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

【0041】

別の具体的な態様は、式(I)、式中

R^{5a} 、 R^{5b} が各々、互いに独立して、 H 、 F 、 Cl 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 CH_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OC_2H_5 、 CN 、 CH_2CN 、 $C_2H_5OCH_3$ 、 CH_2OCH_3 または OH を示すか；あるいは、 R^{5a} および R^{5b} と一緒に、 $C3-C6$ -シクロアルキル残基を形成し；

30

R^6 が、 $Ar1$ 、 $HetAr$ または $A1$ を示し；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} が各々、互いに独立して、 H 、 F 、 Cl 、 $(CH_2)_p-CN$ 、 $(CH_2)_p-NR^{4a}R^{4b}$ 、 $(CH_2)_p-COOR^{4a}$ 、 $(CH_2)_p-CO-NR^{4a}R^{4b}$ または直鎖状もしくは分枝状の $C1-C4$ -アルキルを示すが、ここでアルキル基の1~5個の H 原子が Hal で置き換わっていてもよく；

【0042】

$A1$ が、直鎖状または分枝状の $C1-C6$ -アルキルまたは $C3-C6$ -シクロアルキルを示し、各々、互いに独立して、非置換であるか、または、 Hal 、 CN 、 Alk 、 OR^{4a} および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換または二置換されており、ならびに、ここで $C3-C6$ -シクロアルキルの1または2個の CH_2 基が、 O 、 $C=O$ および/または NR^{4a} で置き換わっていてもよく；

40

p が、0または1を示す；

に従う化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

【0043】

本発明のさらなる態様において、式(I)に従う化合物(および、その誘導体、プロド

50

ラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む)の残基Cyc、A1、rおよびpは、以下のとおりに定義される：

Cycは、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、フェニル残基が単置換の場合において、置換基が、3位または4位にあり、二置換の場合において、置換基が、2, 3位、2, 4位、2, 5位または3, 4位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4位にあるか；

10

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1-もしくは2-ナフチル、4-もしくは5-インダニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル、1-、2-、4-、5-もしくは6-アズレニル、1-もしくは2-テトラヒドロナフタリン5-もしくは6-イル、2-もしくは3-フリル、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-もしくは3-イル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-ベンゾチエニル、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾチオフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサン-6-もしくは7-イル、または、3, 4-ジヒドロ-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-もしくは7-イル、を示し；

20

【0044】

A1が、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、 OR^{4a} および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている直鎖状または分枝状のC1-C6-アルキルまたはC3-C6-シクロアルキルを示し；

rが、各々、互いに独立して、0、1、2、3または4を示し；

pが、0または1を示す。

【0045】

30

別の特定の態様は、式(I)、式中：

LXが、存在しないか、または CH_2 を示すが、ここで1~2個のH原子がF、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OC_2H_5 で置き換わっていてもよく；

【0046】

Cycが、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、フェニル残基が単置換の場合において、置換基が、3位または4位にあり、二置換の場合において、置換基が、2, 3位、2, 4位、2, 5位または3, 4位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4位にあるか；

40

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1-もしくは2-ナフチル、2-もしくは3-ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-もしくは3-イル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-ベンゾチエニル、または、2-もしくは3-インドリル、を示し；

【0047】

50

A¹が、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、OR^{4a}および/または(CH₂)_r-OR^{4a}で単置換、二置換または三置換されている直鎖状または分枝状のC₁-C₆-アルキルまたはC₃-C₆-シクロアルキルを示し；

rが、各々、互いに独立して、0、1、2、3または4を示し；

pが、0または1を示す；

に従う化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

【0048】

別の特定の態様は、式(I)、式中：

R¹、R²がHまたはC₁-C₄-アルキルを示すか、あるいは、R¹およびR²と一緒に、式(CE)に従う残基を形成し；

LXが、存在しないかまたはCH₂を示すが、ここで1~2個のH原子がF、Cl、CH₃、C₂H₅、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅で置き換わっていてもよく；

LYが、CH₂またはCH₂CH₂を示すが、ここで1~2個のH原子がHal、R^{3b}、OR^{4b}で置き換わっていてもよく；

Yが、Cycを示し；

【0049】

R^{5a}、R^{5b}が各々、互いに独立して、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、CH₃、CH₂CF₃、CH₂CHF₂、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅、CH₂CN、CH₂OCH₃またはOHを示すか；あるいは、R^{5a}およびR^{5b}と一緒に、C₃-C₆-シクロアルキル残基を形成し；

R⁶が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、CH₂CF₃、CH₂CHF₂、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCH₃、OCF₃、CH₂CN、CH₂OCH₃；あるいは、非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、Alk、OAlk、CONR^{4a}R^{4b}および/または(CH₂)_r-OR^{4a}で単置換または二置換されている、フェニルを示し；

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰が各々、互いに独立して、C₃-C₆-シクロアルキル、Ar₁、Het₁、(CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}、COOR^{4a}、CNまたはNO₂；あるいは直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₄-アルキルを示すが、ここでアルキル基の1~5個のH原子がHalで置き換わっていてもよく；

【0050】

Cycが、非置換であるか、または、Hal、CN、R^{3a}、OR^{3a}、CONR^{4a}R^{4b}、NR^{3a}COR^{3b}、SO₂R^{3a}、SOR^{3a}、NR^{4a}R^{4b}、Ar₂、Het₂、(CH₂)_r-SR^{3a}、(CH₂)_r-N(R^{4a})₂および/または(CH₂)_r-OR^{4a}で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、フェニル残基が単置換の場合において、置換基が、3位または4位にあり、二置換の場合において、置換基が、2, 4位または3, 4位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4位にあるか；

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、R^{3a}、OR^{3a}、CONR^{4a}R^{4b}、NR^{3a}COR^{3b}、SO₂R^{3a}、SOR^{3a}、NR^{4a}R^{4b}、Ar₂、Het₂、(CH₂)_r-SR^{3a}、(CH₂)_r-N(R^{4a})₂および/または(CH₂)_r-OR^{4a}で単置換、二置換または三置換されている、1-もしくは2-ナフチル、2-もしくは3-ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-もしくは3-イル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-ベンゾチエニル、または、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-インドリル、を示し；

【0051】

A¹が、R^{3a}、あるいは、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、OR⁴

10

20

30

40

50

^a および/または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、C₃ - C₆ - シクロアルキルを示し；

r が、各々、互いに独立して、0、1、2、3または4を示し；

p が、0または1を示す；

に従う化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

【0052】

さらなる重要な態様は、式(I)、式中R⁷およびR⁹が各々、互いに独立して、H、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OC₂H₅、COCF₃、ClまたはFを示し；R⁸が、H、F、Cl、 $(CH_2)_{1-2} - CN$ 、 $(CH_2)_{1-2} - NR^{4a}R^{4b}$ 、 $(CH_2)_{1-2} - COOR^{4a}$ 、 $(CH_2)_p - CONR^{4a}R^{4b}$ または直鎖状もしくは分枝状のC₁ - C₄ - アルキルを示すが、ここでアルキル基の1～5個のH原子がHa1で置き換わっていてもよい、に従う化合物を含む。

10

【0053】

他の具体的な態様は、式(I)、式中

Xが、式(xa)で表される残基であり；

R^{5a}、R^{5b}が各々、Hを示すか、または、R^{5a}がHでありR^{5b}がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、CH₃、CH₂CF₃、CH₂CHF₂、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅、CH₂CN、CH₂OCH₃またはOHを示し；

20

LXが、存在しないか、またはCH₂またはCF₂を示す（好ましくは存在しない）、に従う化合物を含む。

【0054】

ごく特定の態様において、R⁷およびR⁹が各々、互いに独立して、H、Cl、Fを示し、R⁸が、C₃ - C₆ - シクロアルキル、Ar₁、Het₁、COOR^{4a}、CNまたはNO₂を示す。

別の具体的な態様において、R⁷およびR⁹がHを示し、R⁸が、H、CH₃、C₃ - C₆ - シクロアルキル、Ar₁、Het₁、 $(CH_2)_{1-2} - NR^{4a}R^{4b}$ 、COOR^{4a}、CNまたはNO₂（CH₃、CF₃、OCH₃、OCF₃、CH₂N(CH₃)₂、COOCH₃またはCOOC₂H₅、COOイソプロピル）を示す。

30

【0055】

さらなる態様において、式(I)に従う化合物のR⁷、R⁸およびR⁹がHを示す。

別の態様において、R⁷およびR⁹がHを示し、R⁸が、C₃ - C₆ - シクロアルキル、Ar₁、Het₁、NCH₃、 $(CH_2)_{1-2} - NR^{4a}R^{4b}$ 、COOR^{4a}、CNまたはNO₂（好ましくはCH₃、CF₃、OCH₃、OCF₃、CH₂N(CH₃)₂、COOCH₃またはCOOC₂H₅）を示す。

【0056】

特定の重要な態様は、式(I)、式中R⁶が、シクロプロピル、Ar₁、Het₁（各々互いに独立して、非置換であるか、または、Ha1、CN、OCH₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、CH₂-CF₃、CH₂-CHF₂、CH₂Fで単置換、二置換または三置換されている）を示す、に従う化合物を含む。

40

【0057】

別の重要な態様においては、式(I)、式中：

Xが、式(xa)で表される残基であり；

R^{5a}、R^{5b}が各々、Hを示すか、または、R^{5a}がHでありR^{5b}がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、CH₃、CH₂CF₃、CH₂CHF₂、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅、CH₂CN、CH₂OCH₃、OHを示し；

LXが、存在しないか、またはCH₂またはCF₂を示し（好ましくは存在せず）；

50

【0058】

Cycが、非置換であるか、または単置換または二置換されている2 - もしくは3 - チエニル；非置換であるか、または3 - 、4 - 、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - 、3, 4 - もしくは2, 3, 4 - 置換されているフェニル；または、非置換であるか、または単置換または二置換されている1 - もしくは2 - ナフチル、ここで各場合において、置換基は、各々、互いに独立して、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ (好ましくはF、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3) からなる群から選択される、を示すか、

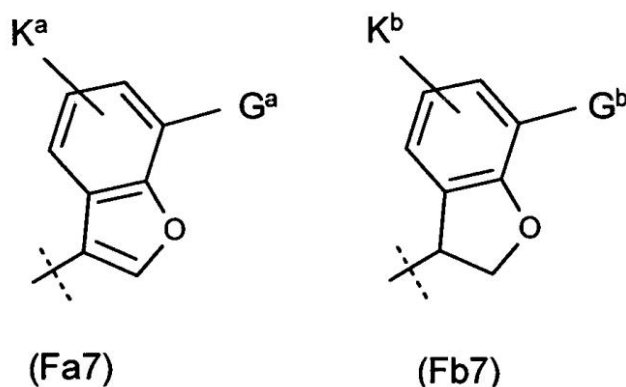
10

【0059】

あるいは

Cycが、式(Fa7)または(Fb7)

【化8】



20

式中、

G^a は、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ を示し；

30

G^b は、H、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ を示し；

K^a 、 K^b は各々、お互いに独立して、H、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ を示す、に従う残基であり；

【0060】

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が各々、互いに独立して、直鎖状または分枝状のC1 - C3 - アルキルを示すが、ここで1 ~ 5個のH原子がF、Cl、OHおよび/またはOCH₃、OC₂H₅で置き換わっていてもよく；

40

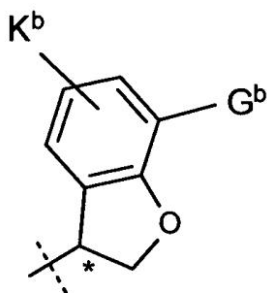
rが、1または2を示す、

に従う化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

【0061】

式(Fb7)に従う残基は、LYの隣の炭素原子での立体中心を担持し；それは、下の式(Fb7)*：

【化 9】



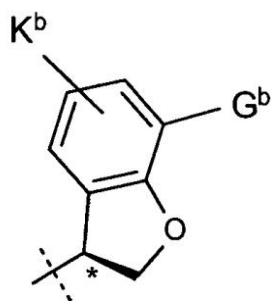
(Fb7)*

における星印 (*) で示されている。

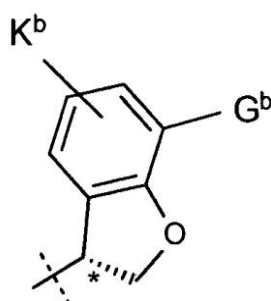
【 0 0 6 2】

よって、式 (F b 7) に従う残基は、この立体中心にて 2 つの異なる立体配置、すなわち (R) 立体配置および (S) 立体配置、を提示する。それ故に、本発明の化合物は、エナンチオピュアであるか、または、式 (R) - (F b 7) および (S) - (F b 7) で表される 2 つの鏡像異性体のラセミ (1 : 1) 混合物として、のいずれかで存在していてもよい。

【化 1 0】



(S)-(Fb7)*



(R)-(Fb7)*

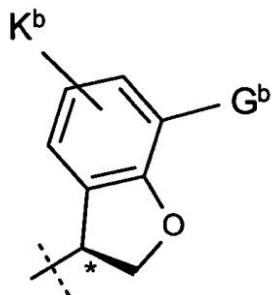
【 0 0 6 3】

式 (F b 7) に従う残基を含む式 (I) で表される化合物はまた、鏡像異性体のどちらか一方、(R) - (F b) または (S) - (F b) が他方より過剰に (例として 6 0 : 4 0、7 0 : 3 0、8 0 : 2 0、9 0 : 1 0、9 5 : 5 または同種のもの) 存在している混合物においても、存在していてもよい。本発明の具体的な態様において、式 (I a) で表される化合物の式 (R) - (F b 7) で表される立体異性体および式 (I a) で表される化合物の式 (S) - (F b 7) で表される立体異性体は、少なくとも 9 0 部の (R) - (F b 7) 対 1 0 部以下の (S) - (F b 7) の、好ましくは少なくとも 9 5 の (R) - (F b 7) 対 5 以下の (S) - (F b 7) の、より好ましくは少なくとも 9 9 の (R) - (F b 7) 対 1 以下の (S) - (F b 7) の、さらにより好ましくは少なくとも 9 9 . 5 の (R) - (F b 7) 対 0 . 5 以下の (S) - (F b 7) の、(R) - (F b 7) 対 (S) - (F b 7) の比率で存在する。本発明の具体的な別の態様において、式 (F b 7) で表される化合物の式 (S) - (F b 7) で表される立体異性体および式 (I) で表される化合物の式 (R) - (F b 7) で表される立体異性体は、少なくとも 9 0 部の (S) - (F b 7) 対 1 0 部以下の (R) - (F b 7) の、好ましくは少なくとも 9 5 の (S) - (F b 7) 対 5 以下の (R) - (F b 7) の、より好ましくは少なくとも 9 9 の (S) - (F b 7) 対 1 以下の (R) - (F b 7) の、さらにより好ましくは少なくとも 9 9 . 5 の (S) - (F b 7) 対 0 . 5 以下の (R) - (F b 7) の、(S) - (F b 7) 対 (R) - (F b 7) の比率で存在する。

【 0 0 6 4】

本発明の好ましい態様において、ジヒドロフラニル残基の 3 位における炭素原子での立体中心は、(S) 立体配置を示す。よって、残基は、(3S) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル残基 (S) - (Fb7) :

【化 1 1】



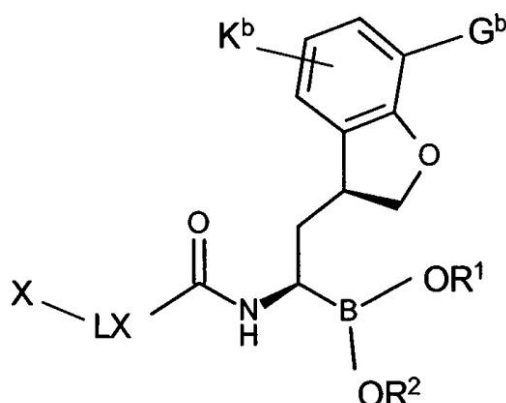
(S)-(Fb7)*

である。

【0065】

結果的に、本発明の別の極めて重要な態様において、本発明は、式 (Fb7) に従う残基を含む式 (I) :

【化 1 2】



式中ジヒドロフラニル残基の 3 位における炭素原子での立体中心が、(S) 立体配置を示し、ボロン酸残基に隣接する炭素原子での立体中心が、(R) 立体配置を示す、に従う化合物を含む。

【0066】

ごく特定の態様において、式 (I) に従う化合物中の残基 Cyc が、非置換であるか、または単置換または二置換されている 2 - もしくは 3 - チエニル；非置換であるか、または 3 - 、4 - 、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - 、3, 4 - もしくは 2, 3, 4 - 置換されているフェニル；または、非置換であるか、または単置換または二置換されている 1 - もしくは 2 - ナフチル、ここで各場合において、置換基は、各々、互いに独立して、Hal、CN、R^{3a}、OR^{3a}、CONHR^{3a}、CONR^{3b}R^{3a}、CONH₂、NR^{3a}COR^{3b}、SO₂R^{3a}、SOR^{3a}、NHR^{3a}、N(R^{3a})₂、(CH₂)_r-SR^{3a}、(CH₂)_r-N(R^{4a})₂ および / または (CH₂)_r-A₂ (好ましくは F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅、CH₂OCH₃) からなる群から選択される、を示すか、

【0067】

あるいは、

Cyc が、式 (Fa7) または (S) - (Fb7)

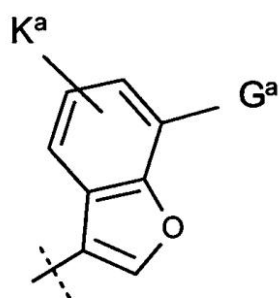
10

20

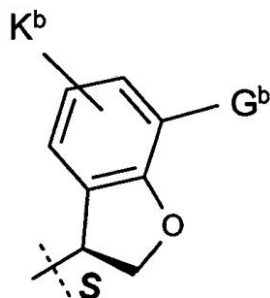
30

40

【化13】



(Fa7)



(S)-(Fb7)

式中、

G^a は、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ を示し；

G^b は、H、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ を示し；

K^a 、 K^b は各々、お互いに独立して、H、F、Cl、Br、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ を示す；に従う残基であり；

【0068】

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が各々、互いに独立して、直鎖状または分枝状のC1-C3-アルキルを示すが、ここで1~5個のH原子がF、Cl、OHおよび/またはOCH₃、OC₂H₅で置き換わっていてもよく；

r が、1または2を示す、

に従う化合物を含む。

【0069】

別の特定の態様において、Cycが、非置換であるか、または3-、4-、2,3-、2,4-、2,5-、3,4-もしくは2,3,4-置換されているフェニル、ここで置換基は、各々、互いに独立して、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $CONR^{3b}R^{3a}$ 、 $CONH_2$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $N(R^{3a})_2$ 、 $(CH_2)_r-SR^{3a}$ 、 $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ および/または $(CH_2)_r-A2$ (好ましくはF、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅、CH₂OCH₃) からなる群から選択される、を示すか、

【0070】

あるいは、

Cycが、式(Fa7)、(Fb7)または(S)-(Fb7)、式中

G^a は、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OC₂H₅、COCF₃、SCH₃、SC₂H₅、CH₂OCH₃、 $N(CH_3)_2$ 、CH₂N(CH₃)₂ または $N(C_2H_5)_2$ を示し；

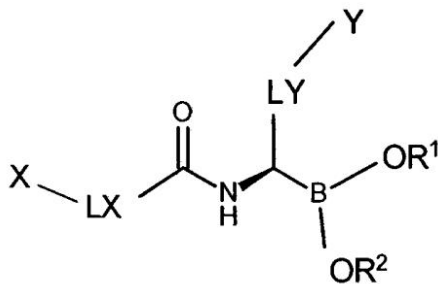
G^b は、H、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OC₂H₅、COCF₃、SCH₃、SC₂H₅、CH₂OCH₃、 $N(CH_3)_2$ 、CH₂N(CH₃)₂ または $N(C_2H_5)_2$ を示し；

K^a 、 K^b は各々、互いに独立して、H、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OC₂H₅、COCF₃、SCH₃、SC₂H₅、CH₂OCH₃、 $N(CH_3)_2$ 、CH₂N(CH₃)₂ または $N(C_2H_5)_2$ を示す；に従う残基である。

【 0 0 7 1 】

本発明の別の具体的な態様において、ボロン酸残基に隣接する炭素原子での立体中心が、(R) 立体配置

【 化 1 4 】



10

【 0 0 7 2 】

を示し、

C y c が、非置換であるか、または 3 -、4 -、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、3, 4 - もしくは 2, 3, 4 - 置換されているフェニル、ここで置換基は、各々、互いに独立して、H a 1、CN、R^{3 a}、OR^{3 a}、CONHR^{3 a}、CONR^{3 b}R^{3 a}、CONH₂、NR^{3 a}COR^{3 b}、SO₂R^{3 a}、SOR^{3 a}、NHR^{3 a}、N(R^{3 a})₂、(CH₂)_r-SR^{3 a}、(CH₂)_r-N(R^{4 a})₂ および / または (CH₂)_r-A₂ (好ましくは F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅、CH₂OCH₃) からなる群から選択される、を示すか、

20

【 0 0 7 3 】

あるいは、

C y c が、式 (F a 7)、(F b 7) または (S) - (F b 7)、式中

G^a は、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OC₂H₅、COCF₃、SCH₃、SC₂H₅、CH₂OCH₃、N(CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂ または N(C₂H₅)₂ を示し；

G^b は、H、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OC₂H₅、COCF₃、SCH₃、SC₂H₅、CH₂OCH₃、N(CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂ または N(C₂H₅)₂ を示し；

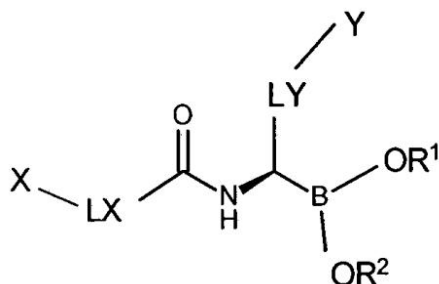
30

K^a、K^b は各々、互いに独立して、H、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、OCH₃、OC₂H₅、COCF₃、SCH₃、SC₂H₅、CH₂OCH₃、N(CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂ または N(C₂H₅)₂ を示す；に従う残基である、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等がある。

【 0 0 7 4 】

本発明の特定の好ましい態様は、式 (I)、式中、ボロン酸残基に隣接する炭素原子での立体中心が、(R) 立体配置

【 化 1 5 】



40

【 0 0 7 5 】

を示し、かつ式中：

C y c が、非置換であるか、または 3 -、4 -、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、3,

50

4 - もしくは 2, 3, 4 - 置換されているフェニル、ここで置換基は、各々、互いに独立して、 Hal 、 CN 、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 CONHR^{3a} 、 $\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3a}$ 、 CONH_2 、 $\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 NHR^{3a} 、 $\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{SR}^{3a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{N}(\text{R}^{4a})_2$ および/または $(\text{CH}_2)_r - \text{A}_2$ (好ましくは F 、 Cl 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3) からなる群から選択される、を示すか、

【0076】

あるいは、

Cyc が、式 (Fa7)、(Fb7) または (S) - (Fb7)、式中

G^a は、 F 、 Cl 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 COCF_3 、 SCH_3 、 SC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ または $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ を示し；

G^b は、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 COCF_3 、 SCH_3 、 SC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ または $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ を示し；

K^a 、 K^b は各々、互いに独立して、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 COCF_3 、 SCH_3 、 SC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ または $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ を示す；に従う残基であり；

A_1 が、メチル、エチル、 n -プロピルまたはイソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチルを示し；

【0077】

Ar_1 が、フェニル、 o -、 m - もしくは p -トリル、 o -、 m - もしくは p -エチルフェニル、 o -、 m - もしくは p -プロピルフェニル、 o -、 m - もしくは p -イソプロピルフェニル、 o -、 m - もしくは p -tert-ブチルフェニル、 o -、 m - もしくは p -ヒドロキシフェニル、 o -、 m - もしくは p -ニトロフェニル、 o -、 m - もしくは p -アミノフェニル、 o -、 m - もしくは p -(N -メチルアミノ)フェニル、 o -、 m - もしくは p -(N -メチルアミノカルボニル)フェニル、 o -、 m - もしくは p -アセトアミドフェニル、 o -、 m - もしくは p -メトキシフェニル、 o -、 m - もしくは p -エトキシフェニル、 o -、 m - もしくは p -(N , N -ジメチルアミノ)フェニル、 o -、 m - もしくは p -(N -エチルアミノ)フェニル、 o -、 m - もしくは p -(N , N -ジエチルアミノ)フェニル、 o -、 m - もしくは p -フルオロフェニル、 o -、 m - もしくは p -ブロモフェニル、 o -、 m - もしくは p -クロロフェニル、 o -、 m - もしくは p -(メチルスルホニル)フェニル、 o -、 m - もしくは p -メチルスルファニルフェニル、 o -、 m - もしくは p -シアノフェニル、 o -、 m - もしくは p -トリフルオロメチルフェニル、または、 o -、 m - もしくは p -トリクロロメチルフェニルを、そのうえ好ましくは 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4- もしくは 3, 5-ジメチルフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4- もしくは 3, 5-ジフルオロフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4- もしくは 3, 5-ジクロロフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4- もしくは 3, 5-ジプロモフェニル、2, 4- もしくは 2, 5-ジニトロフェニル、2, 5- もしくは 3, 4-ジメトキシフェニル、3-ニトロ-4-クロロフェニル、3-アミノ-4-クロロ-、2-アミノ-3-クロロ-、2-アミノ-4-クロロ-、2-アミノ-5-クロロ- もしくは 2-アミノ-6-クロロフェニル、2-ニトロ-4- N , N -ジメチルアミノ- もしくは 3-ニトロ-4- N , N -ジメチルアミノフェニル、2, 3-ジアミノフェニル、2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 6- もしくは 3, 4, 5-トリクロロフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、2-ヒドロキシ-3, 5-ジクロロフェニル、 p -ヨードフェニル、3, 6-ジクロロ-4-アミノフェニル、4-フルオロ-3-クロロフェニル、2-フルオロ-4-ブロモフェニル、2, 5-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、3-ブロモ-6-メトキシフェニル、3-クロロ-6-メトキシフェニル

10

20

30

40

50

ル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチル - フェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、または、2 , 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを示し；

【0078】

Ar²が、フェニル、ピフェニルもしくはナフチル、o - 、m - もしくはp - トリル、o - 、m - もしくはp - エチルフェニル、o - 、m - もしくはp - プロピルフェニル、o - 、m - もしくはp - イソプロピルフェニル、o - 、m - もしくはp - tert - ブチルフェニル、o - 、m - もしくはp - ヒドロキシフェニル、o - 、m - もしくはp - ニトロフェニル、o - 、m - もしくはp - アミノフェニル、o - 、m - もしくはp - (N - メチルアミノ)フェニル、o - 、m - もしくはp - (N - メチルアミノカルボニル)フェニル、o - 、m - もしくはp - アセトアミドフェニル、o - 、m - もしくはp - メトキシフェニル、o - 、m - もしくはp - エトキシフェニル、o - 、m - もしくはp - (N , N - ジメチルアミノ)フェニル、o - 、m - もしくはp - (N - エチルアミノ)フェニル、o - 、m - もしくはp - (N , N - ジエチルアミノ)フェニル、o - 、m - もしくはp - フルオロフェニル、o - 、m - もしくはp - ブロモフェニル、o - 、m - もしくはp - クロロフェニル、o - 、m - もしくはp - (メチルスルホニル)フェニル、o - 、m - もしくはp - メチルスルファニルフェニル、o - 、m - もしくはp - シアノフェニル、o - 、m - もしくはp - トリフルオロメチルフェニル、または、o - 、m - もしくはp - トリクロロメチルフェニル、そのうえ好ましくは2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - もしくは3 , 5 - ジメチルフェニル、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - もしくは3 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - もしくは3 , 5 - ジクロロフェニル、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - もしくは3 , 5 - ジブロモフェニル、2 , 4 - もしくは2 , 5 - ジニトロフェニル、2 , 5 - もしくは3 , 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ - 、2 - アミノ - 3 - クロロ - 、2 - アミノ - 4 - クロロ - 、2 - アミノ - 5 - クロロ - もしくは2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N , N - ジメチルアミノ - もしくは3 - ニトロ - 4 - N , N - ジメチルアミノフェニル、2 , 3 - ジアミノフェニル、2 , 3 , 4 - 、2 , 3 , 5 - 、2 , 3 , 6 - 、2 , 4 , 6 - もしくは3 , 4 , 5 - トリクロロフェニル、2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3 , 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチル - フェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、または、2 , 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニル；

【0079】

Het¹が、2 - もしくは3 - フリル、2 - もしくは3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリミジニルを、そのうえ好ましくは1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、 - 3 - もしくは - 5 - イル、1 - もしくは5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは4 - ピリダジニル、ピラジニル、2 , 3 - ジヒドロ - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - フリル、2 , 5 - ジヒドロ - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - フリル、1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - チエニル、2 , 3 - ジヒド

10

20

30

40

50

ロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 - 、
 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、1 - 、 2 - もしくは 3 - ピロリジニル
 、テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - もしくは - 4 - イミダゾリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - 、
 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしく
 は - 4 - ピラゾリル、1 , 4 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリジル
 、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - もしくは - 6
 - ピリジル、1 - 、 2 - 、 3 - もしくは 4 - ピペリジニル、2 - 、 3 - もしくは 4 - モル
 ホリニル、テトラヒドロ - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラニル、1 , 4 - ジオキサニル
 、1 , 3 - ジオキサン - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 3 -
 もしくは - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ビリ
 ミジニル、または、1 - 、 2 - もしくは 3 - ピペラジニル（各々が、非置換であるか、あ
 るいは、F、Cl、Br、OCH₃、CH₂OCH₃、CH₃ および / または CF₃ で単
 置換、二置換または三置換されている（最も好ましくは、単置換されている））を示し；
 【0080】

Het2 が、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 - 、 2 - もしく
 は 3 - ピロリル、1 - 、 2 - 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 - 、 3 - 、 4 - もしく
 は 5 - ピラゾリル、2 - 、 4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - 、 4 - もしくは 5 - イソ
 オキサゾリル、2 - 、 4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - 、 4 - もしくは 5 - イソチアゾ
 リル、2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - 、 4 - 、 5 - もしくは 6 - ピリミジニル、
 イミダゾリル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し；

HetAr が、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 - 、 2 - もしく
 は 3 - ピロリル、1 - 、 2 - 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 - 、 3 - 、 4 - もしく
 は 5 - ピラゾリル、2 - 、 4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - 、 4 - もしくは 5 - イソ
 オキサゾリル、2 - 、 4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - 、 4 - もしくは 5 - イソチア
 ザリル、2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - 、 4 - 、 5 - もしくは 6 - ピリミジニル
 を示す；

で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立
 体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれら
 の混合物等、を含む。

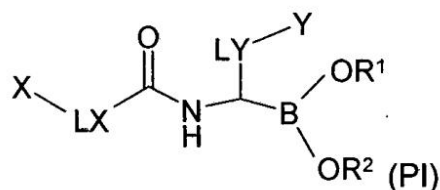
【0081】

この具体的な態様内において、X が、好ましくは、式 (xa) で表される残基であり；
 R^{5a}、R^{5b} が各々、H を示すか、または、R^{5a} が H であり R^{5b} がメチル、エチル
 、n - プロピル、イソプロピル、CH₃、CH₂CF₃、CH₂CHF₂、CH₂F、C
 HF₂、CF₃、OCH₃、OCF₃、OC₂H₅、CH₂CN、CH₂OCH₃、OH
 を示し；LX が、存在しないか、または CH₂ または CF₂ を示す（好ましくは存在しない）。

【0082】

本発明はさらに、式 (PI)

【化16】



式中

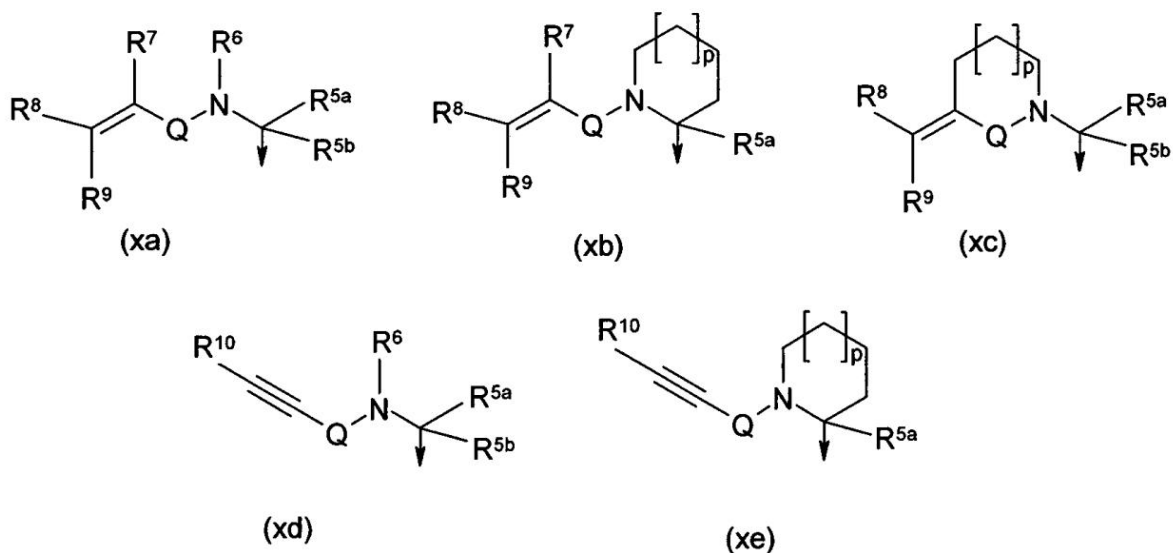
LX は、(CH₂)_n を示すが、ここで 1 ~ 2 個の H 原子が H^{a1}、A¹、OR^{4a}、
 (CH₂)_r - OR^{4a}、Ar¹ および / または Het2 で置き換わっていてもよく、お
 よび / または、ここで 1 個の CH₂ 基が、C³ - C⁶ - シクロアルキル基、O、S、SO
 または SO₂ で置き換わっていてもよく；

LYは、 $(CH_2)_m$ を示すが、ここで1～5個のH原子がHa1、 R^{3a} 、および/または OR^{4a} で置き換わっていてもよく、および/または、ここで1または2個の非隣接 CH_2 基が、O、SOおよび/または SO_2 で置き換わっていてもよく；

【0083】

Xは、式(xa)、(xb)、(xc)、(xd)または(xe)で表される、不飽和アミドまたはスルホンアミドを示すが、ここで式(xb)、(xc)および(xe)中の環残基は各々、互いに独立して、非置換であるか、または、Ha1、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $(CH_2)_r - OR^{4a}$ 、 $COOR^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{4b}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar1、 $CH_2 - Ar1$ 、HetArおよび/または $CH_2 - HetAr$ で単置換または二置換されており、ここでAr1およびHetArが、環残基に融合(例えば例8に示されるとおり)していても単結合を介して付着していてもよく、および/または、ここで式(xb)、(xc)および(xe)中の1または2個の環 CH_2 基が、C=O、O、S、 NR^{4a} 、SOまたは SO_2 で置き換わっていてもよく；

【化17】



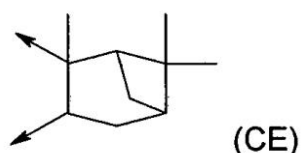
Qは、C=Oまたは SO_2 を示し；

Yは、 OR^{3c} または Cy^c を示し；

【0084】

R^1 、 R^2 は各々、互いに独立して、HまたはC1 - C6 - アルキルを示すか、あるいは、 R^1 および R^2 は一緒に、式(CE)

【化18】



に従う残基を形成し；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} は、直鎖状または分枝状のC1 - C6 - アルキルを示すが、ここで1～5個のH原子がHa1、OHおよび/またはOAlkで置き換わっていてもよく；

R^{4a} 、 R^{4b} は各々、互いに独立して、Hまたは R^{3a} を示し；

R^{5a} 、 R^{5b} は各々、互いに独立して、H、Ha1、A1、OH、 $(CH_2)_r - OR^{4a}$ 、Ar1またはHet1を示すか；あるいは、 R^{5a} および R^{5b} は一緒に、C3 - C6 - シクロアルキル残基を形成し；

R^6 は、H、Ar1、Het1またはA1を示し；

R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は各々、互いに独立して、H、Hal、A1、Ar1、Het1、CN、 NO_2 、 $COOR^{4a}$ または $CONR^{4a}R^{4b}$ を示し；

【0085】

A1 は、直鎖状または分枝状の C1 - C6 - アルキルまたは C3 - C6 - シクロアルキルを示し、各々、互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、 OR^{4a} および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されており、ならびに、ここで C3 - C6 - シクロアルキルの 1、2 または 3 個の CH_2 基が、O、C=O および / または NR^{4a} で置き換わっていてもよく；

Alk は、直鎖状または分枝状の C1 - C6 - アルキルを示し；

【0086】

Ar1 は、非置換フェニルを示すか、あるいは、Hal、 NO_2 、CN、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{4b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されているフェニルを示し；

Het1 は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する飽和、不飽和または芳香族の 5 または 6 員の複素環を示すが、ここで各複素環が、独立して、非置換であっても、あるいは、Hal、 NO_2 、CN、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{4b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されていてもよく；

【0087】

Ar2 は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを示し、各々が、互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されており；

Het2 は、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $CONHR^{3a}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する飽和、不飽和または芳香族の 5 または 6 員の複素環を示し；

【0088】

HetAr は、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{4b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する芳香族の 5 または 6 員の複素環を示し；

Cyc は、単環式または二環式の、4、5、6、7、8、9 または 10 員の炭化水素環または複素環を示すが、各々が、互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2 および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されており、ここで単環式の炭化水素系が芳香族であり、および、二環式の炭化水素環または複素環の少なくとも 1 つの環が芳香族であり、ならびに、ここで複素環系が、1、2 もしくは 3 個の N および / または O および / または S 原子を含有し；

【0089】

n は、0、1、2 または 3 を示し；

m は、0、1、2、3 または 4 を示し；

p は、0、1 または 2 を示し；

r は、1、2、3、4、5 または 6 を示し；

Hal は、F、Cl、Br または I を示す；

で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を提供する。以下に、かかる特定の化合物の具体的な態様を記載する；

10

20

30

40

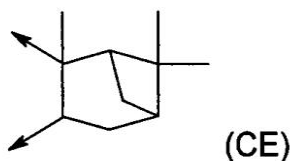
50

【 0 0 9 0 】

本発明の 1 つの具体的な態様は、式 (P I)、式中

R^1 、 R^2 が各々、互いに独立して、H または C 1 - C 4 - アルキルを示すか、あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に、式 (C E)

【 化 1 9 】



10

に従う残基を形成し (最も好ましくは、 R^1 、 R^2 が H、メチルまたはエチルを示し) ;
かつ

L X が、存在しないか、または CH_2 を示すが、ここで 1 ~ 2 個の H 原子が H a 1、A 1、 OR^{4a} で置き換わっていてもよく ;

L Y が、 CH_2 または CH_2CH_2 を示すが、ここで 1 ~ 2 個の H 原子が H a 1、 R^3 a、 OR^{4a} で置き換わっていてもよく ;

Y が、C y c を示す ;

で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

20

【 0 0 9 1 】

かかる態様において、C y c は、例えばフェニル、1 - もしくは 2 - ナフチル、4 - もしくは 5 - インダニル、1 - 、2 - 、4 - 、5 - もしくは 6 - アズレニル、1 - もしくは 2 - テトラヒドロナフタリン 5 - もしくは 6 - イル、2 - もしくは 3 - フリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサン - 6 - もしくは 7 - イル、あるいは、3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 5 - ベンゾ - ジオキセピン - 6 - もしくは - 7 - イルを示し得、各々が、互いに独立して、非置換であるか、あるいは、H a 1、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $ONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar 2、Het 2 および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されている。かかる態様の具体的な例において、C y c は、非置換であるか、または、単置換、二置換もしくは三置換されている。加えて、C y c が置換されている場合、置換基は好ましくは、H a 1、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、Ar 2、Het 2 を含む群から選択される。

30

【 0 0 9 2 】

よって、かかる態様において C y c の置換基は、例として、F、Cl、Br、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCF_3 、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、モルホリニル、ピペラジニル、ベンゾフリル、ベンゾジオキサリルおよび / またはピリジルからなる群から選択されても、あるいは、より好ましくは、F、Cl、Br、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 OCF_3 および / またはフェニルからなる群から選択されてもよい。

40

【 0 0 9 3 】

本発明の別の具体的な態様は、式 (P I)、式中 :

R^{5a} 、 R^{5b} が各々、互いに独立して、H、H a 1 または直鎖状もしくは分枝状の C 1 - C 4 - アルキル、ここで 1 ~ 5 個の H 原子が H a 1 で置き換わっていてもよい、を示すか、あるいは、 R^{5a} および R^{5b} が一緒に、C 3 - C 6 - シクロアルキル残基を形成し ;

R^6 が、Ar 1、Het Ar または A 1 を示し ;

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} が各々、互いに独立して、H、F、Cl、CN、 $COOR^4$ a または直鎖状もしくは分枝状の C 1 - C 4 - アルキルを示すが、ここでアルキル基の 1

50

～ 5 個の H 原子が H a l で置き換わっていてもよく；

【 0 0 9 4 】

A 1 が、直鎖状または分枝状の C 1 - C 6 - アルキルまたは C 3 - C 6 - シクロアルキルを示し、各々、互いに独立して、非置換であるか、または、H a l、C N、A l k、O R ^{4 a} および / または (C H ₂)_r - O R ^{4 a} で単置換または二置換されており、ならびに、ここで C 3 - C 6 - シクロアルキルの 1 または 2 個の C H ₂ 基が、O、C = O および / または N R ^{4 a} で置き換わっていてもよく

p が、0 または 1 を示す；

で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

10

【 0 0 9 5 】

本発明のさらなる具体的な態様は、式 (P I)、式中

C y c が、非置換であるか、または、H a l、C N、R ^{3 a}、O R ^{3 a}、C O N R ^{4 a} R ^{4 b}、N R ^{3 a} C O R ^{3 b}、S O ₂ R ^{3 a}、S O R ^{3 a}、N R ^{4 a} R ^{4 b}、A r 2、H e t 2 および / または (C H ₂)_r - O R ^{4 a} で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、二置換の場合において、置換基が、2、4 位、2、5 位または 3、4 位にあり、三置換の場合において、置換基が、2、3、4 位にあるか；

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、H a l、C N、R ^{3 a}、O R ^{3 a}、C O N R ^{4 a} R ^{4 b}、N R ^{3 a} C O R ^{3 b}、S O ₂ R ^{3 a}、S O R ^{3 a}、N R ^{4 a} R ^{4 b}、A r 2、H e t 2 および / または (C H ₂)_r - O R ^{4 a} で単置換、二置換または三置換されている、1 - もしくは 2 - ナフチル、4 - もしくは 5 - インダニル、1 - 、2 - 、4 - 、5 - もしくは 6 - アズレニル、1 - もしくは 2 - テトラヒドロナフタリン 5 - もしくは 6 - イル、2 - もしくは 3 - フリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾチオフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサ - 6 - もしくは 7 - イル、または、3、4 - ジヒドロ - 1、5 - ベンゾジオキセピン - 6 - もしくは 7 - イル、を示し；

20

【 0 0 9 6 】

A 1 が、非置換であるか、または、H a l、A l k、C N、O R ^{4 a} および / または (C H ₂)_r - O R ^{4 a} で単置換、二置換または三置換されている直鎖状または分枝状の C 1 - C 6 - アルキルまたは C 3 - C 6 - シクロアルキルを示し；

30

r が、各々、互いに独立して、0、1、2、3 または 4 を示し；

p が、0 または 1 を示す；

で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

【 0 0 9 7 】

結局のところ、本発明の具体的かつ好ましい態様は、式 (I)、式中：

R ¹、R ² が各々、互いに独立して、H または C 1 - C 4 - アルキルを示すか、あるいは、R ¹ および R ² が一緒に、式 (C E) に従う残基を形成し (最も好ましくは、R ¹、R ² が N、メチルまたはエチルを示し)；

40

L X が、存在しないか、または C H ₂ を示すが、ここで 1 ~ 2 個の H 原子が H a l、A 1、O R ^{4 a} で置き換わっていてもよく；

L Y が、C H ₂ または C H ₂ C H ₂ を示すが、ここで 1 ~ 2 個の H 原子が H a l、R ^{3 b}、O R ^{4 b} で置き換わっていてもよく；

Y が、C y c を示し；

【 0 0 9 8 】

R ^{5 a}、R ^{5 b} が各々、互いに独立して、H、H a l または直鎖状もしくは分枝状の C 1 - C 4 - アルキル、ここでアルキル基の 1 ~ 5 個の H 原子が H a l で置き換わっていて

50

もよい、を示すか、あるいは、 R^{5a} および R^{5b} が一緒に、C3 - C6 - シクロアルキル残基を形成し；

R^6 が、非置換であるか、または、F、Cl、CN、Alk、OAlk および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換または二置換されている、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、シクロブチル、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OCH_3 、またはフェニル；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} が各々、互いに独立して、H、F、Cl、CN、 $COOR^{4a}$ または直鎖状もしくは分枝状の C1 - C4 - アルキルを示すが、ここでアルキル基の 1 ~ 5 個の H 原子が Hal で置き換わっていてもよく；

10

【0099】

Cyc が、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}$ 、 R^{4b} 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2 および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、二置換の場合において、置換基が、2, 4 位、2, 5 位または 3, 4 位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4 位にあるか；

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar2、Het2 および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている、1 - もしくは 2 - ナフチル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、または、ベンゾジオキサン - 6 - もしくは 7 - イル、を示し；

20

【0100】

A1 が、非置換であるか、または、Hal、Alk、CN、 OR^{4a} および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている直鎖状または分枝状の C1 - C6 - アルキルまたは C3 - C6 - シクロアルキルを示し；

r が、各々、互いに独立して、0、1、2、3 または 4 を示し；

p が、0 または 1 を示す；

で表される化合物、および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む。

30

【0101】

この具体的かつ好ましい態様内において、Cyc は、特に好ましくは、非置換であるか、あるいは、Hal、 R^{3a} または OR^{3a} で単置換、二置換または三置換されている。そのうえ、本発明の極めて具体的な例は、式中：

(d) R^7 、 R^8 および R^9 が H を示すか；または

(e) R^7 および R^9 が H を示し、かつ R^8 が F もしくは Cl (好ましくは Cl)、 $COOCH_3$ 、 $COOC_2H_5$ 、CN またはメチルを示すか；または

(f) R^8 および R^9 が H を示し、かつ R^7 がメチルを示す、化合物を含む。

40

【0102】

本発明の特定の好ましい態様は、式 (PI)、式中：

R^1 、 R^2 が各々、互いに独立して、H、メチルまたはエチルを示す、で表される化合物を含む。

LX が、存在しないか、または $-CH_2-$ または CF_2 を示し；

LY が、 CH_2 を示し；

【0103】

X が、式 (xa)、(xb)、(xc) または (xd) で表される、- 不飽和アミドまたはスルホンアミドを示すが、ここで式 (xb) および (xc) 中の環残基は各々、互いに独立して、非置換であるか、または、F、Cl、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $(CH_2)_r$

50

- OR^4a 、 $Ar1$ および / または $HetAr$ で単置換または二置換されており、ここで $Ar1$ および $HetAr$ が、環残基に融合しており（例えば例 8 に示されるとおり）；

Y が、 Cyc を示し；

Alk が、直鎖状または分枝状の $C1 - C6$ - アルキルを示すが、ここで 1 ~ 5 個の H 原子が F または Cl で置き換わっていてもよく；

【0104】

R^3a 、 R^3b 、 R^3c が各々、互いに独立して、メチル、エチル、 n - プロピルまたはイソプロピル、ブチル、イソブチル、 sec - ブチル、 $tert$ - ブチルまたはペンチルを示すが、ここで 1 ~ 5 個の H 原子が F 、 Cl 、 Br および $OAlk$ で置き換わっていてもよく；

10

R^4a 、 R^4b が各々、互いに独立して、 H 、メチル、エチル、 n - プロピルまたはイソプロピル、ブチル、イソブチル、 sec - ブチル、 $tert$ - ブチルまたはペンチルを示すが、ここで 1 ~ 5 個の H 原子が F 、 Cl 、 Br および $OAlk$ で置き換わっていてもよく；

R^5a 、 R^5b が各々、 H を示し；

【0105】

R^6 が、メチル、エチル、 n - プロピルまたはイソプロピル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、シアノメチル、フェニル、 o -、 m - もしくは p - トリル、 o -、 m - もしくは p - エチルフェニル、 o -、 m - もしくは p - プロピルフェニル、 o -、 m - もしくは p - イソプロピルフェニル、 o -、 m - もしくは p - メトキシフェニル、 o -、 m - もしくは p - エトキシフェニル、 o -、 m - もしくは p - トリフルオロメトキシフェニル、 o -、 m - もしくは p - トリフルオロメチルフェニル、 o -、 m - もしくは p - フルオロフェニル、 o -、 m - もしくは p - プロモフェニル、 o -、 m - もしくは p - クロロフェニル、 o -、 m - もしくは p - シアノフェニル、ピリジル、フリルまたはチエニルを示し；

20

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} が各々、互いに独立して、 H 、 Cl 、 CN 、 $COOCH_3$ 、 $COOC_2H_5$ 、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチルまたは $tert$ - ブチルを示し；

【0106】

Cyc が、非置換であるか、または、 Hal 、 CN 、 R^3a 、 OR^3a 、 $CONR^4a$ 、 R^4b 、 NR^3aCOR^3b 、 SO_2R^3a 、 SOR^3a 、 NR^4aR^4b 、 $Ar2$ 、 $Het2$ および / または $(CH_2)_r - OR^4a$ で単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示し；ここで、二置換の場合において、置換基が、2, 4 位、2, 5 位または 3, 4 位にあり、三置換の場合において、置換基が、2, 3, 4 位にあるか；

30

あるいは、

各々互いに独立して、非置換であるか、または、 Hal 、 CN 、 R^3a 、 OR^3a 、 $CONR^4aR^4b$ 、 NR^3aCOR^3b 、 SO_2R^3a 、 SOR^3a 、 NR^4aR^4b 、 $Ar2$ 、 $Het2$ および / または $(CH_2)_r - OR^4a$ で単置換、二置換または三置換されている、1 - もしくは 2 - ナフチル、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、または、ベンゾジオキサン - 6 - もしくは 7 - イル、を示し；

40

$A1$ が、メチル、エチル、 n - プロピルまたはイソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチルを示し；

【0107】

$Ar1$ が、フェニル、 o -、 m - もしくは p - トリル、 o -、 m - もしくは p - エチルフェニル、 o -、 m - もしくは p - プロピルフェニル、 o -、 m - もしくは p - イソプロピルフェニル、 o -、 m - もしくは p - $tert$ - ブチルフェニル、 o -、 m - もしくは p - ヒドロキシフェニル、 o -、 m - もしくは p - ニトロフェニル、 o -、 m - もしくは p - アミノフェニル、 o -、 m - もしくは p - (N - メチルアミノ) フェニル、 o -、 m - もしくは p - (N - メチルアミノカルボニル) フェニル、 o -、 m - もしくは p - アセ

50

トアミドフェニル、o -、m - もしくは p - メトキシフェニル、o -、m - もしくは p - エトキシフェニル、o -、m - もしくは p - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル、o -、m - もしくは p - (N - エチルアミノ) フェニル、o -、m - もしくは p - (N, N - ジエチルアミノ) フェニル、o -、m - もしくは p - フルオロフェニル、o -、m - もしくは p - ブロモフェニル、o -、m - もしくは p - クロロフェニル、o -、m - もしくは p - (メチルスルホニル) フェニル、o -、m - もしくは p - メチルスルファニルフェニル、o -、m - もしくは p - シアノフェニル、o -、m - もしくは p - トリフルオロメチルフェニル、または、o -、m - もしくは p - トリクロロメチルフェニルを、そのうえ好ましくは 2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジメチルフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジブロモフェニル、2, 4 - もしくは 2, 5 - ジニトロフェニル、2, 5 - もしくは 3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 3 - クロロ -、2 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 5 - クロロ - もしくは 2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノ - もしくは 3 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノフェニル、2, 3 - ジアミノフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - もしくは 3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3, 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチル - フェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、または、2, 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを示し；

【0108】

Ar 2 が、フェニル、ビフェニルもしくはナフチル、o -、m - もしくは p - トリル、o -、m - もしくは p - エチルフェニル、o -、m - もしくは p - プロピルフェニル、o -、m - もしくは p - イソプロピルフェニル、o -、m - もしくは p - tert - ブチルフェニル、o -、m - もしくは p - ヒドロキシフェニル、o -、m - もしくは p - ニトロフェニル、o -、m - もしくは p - アミノフェニル、o -、m - もしくは p - (N - メチルアミノ) フェニル、o -、m - もしくは p - (N - メチルアミノカルボニル) フェニル、o -、m - もしくは p - アセトアミドフェニル、o -、m - もしくは p - メトキシフェニル、o -、m - もしくは p - エトキシフェニル、o -、m - もしくは p - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル、o -、m - もしくは p - (N - エチルアミノ) フェニル、o -、m - もしくは p - (N, N - ジエチルアミノ) フェニル、o -、m - もしくは p - フルオロフェニル、o -、m - もしくは p - ブロモフェニル、o -、m - もしくは p - クロロフェニル、o -、m - もしくは p - (メチルスルホニル) フェニル、o -、m - もしくは p - メチルスルファニルフェニル、o -、m - もしくは p - シアノフェニル、o -、m - もしくは p - トリフルオロメチルフェニル、または、o -、m - もしくは p - トリクロロメチルフェニル、そのうえ好ましくは 2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジメチルフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジブロモフェニル、2, 4 - もしくは 2, 5 - ジニトロフェニル、2, 5 - もしくは 3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 3 - クロロ -、2 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 5 - クロロ - もしくは 2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノ - もしくは 3 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノフェニル、2, 3 - ジアミノフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 -

もしくは3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3, 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチル - フェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、または、2, 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニル；

【0109】

Het 1が、2 - もしくは3 - フリル、2 - もしくは3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは4 - プリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - プリミジニルを、そのうえ好ましくは1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - 、 - 3 - もしくは - 5 - イル、1 - もしくは5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは4 - プリダジニル、ピラジニル、2, 3 - ジヒドロ - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - フリル、2, 5 - ジヒドロ - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - フリル、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - チエニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、2, 5 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、1 - 、2 - もしくは3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - もしくは - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラゾリル、1, 4 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - プリジル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - もしくは - 6 - プリジル、1 - 、2 - 、3 - もしくは4 - ピペリジニル、2 - 、3 - もしくは4 - モルホリニル、テトラヒドロ - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサン - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - プリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - プリミジニル、または、1 - 、2 - もしくは3 - ピペラジニル（各々が、非置換であるか、あるいは、F、Cl、Br、OCH₃、CH₂OCH₃、CH₃および/またはCF₃で単置換、二置換または三置換されている（最も好ましくは、単置換されている））を示し；

【0110】

Het 2が、2 - もしくは3 - フリル、2 - もしくは3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは4 - プリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - プリミジニル、イミダゾリル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し；

Het Arが、2 - もしくは3 - フリル、2 - もしくは3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは4 - プリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - プリミジニルを示す；

および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等。

10

20

30

40

50

【0111】

この特定の好ましい態様内において、具体的な例は、式中：

(g) R^7 、 R^8 および R^9 が H を示すか；または

(h) R^7 および R^9 が H を示し、かつ R^8 が F もしくは Cl (好ましくは Cl)、 $COCH_3$ 、 $COOC_2H_5$ 、CN またはメチルを示すか；または

(i) R^8 および R^9 が H を示し、かつ R^7 がメチルを示す、化合物を含む。

【0112】

一般に、上に記載の式 (I) および式 (PI) に従う化合物に含まれる残基は、以下の意味を有し得る：

LX は、好ましくは存在せず、または、 $-CH_2-$ を示すが、ここで 1 ~ 2 個の H 原子が Hal、 R^{3b} および / または OR^{4b} で置き換わっていてもよい。そのうえ、H 原子に置き換わる基は、好ましくは OH、メチル、エチル、イソプロピル、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $O-(CH_2)_{1-6}-OH$ 、 $O-(CH_2)_{1-6}-OCH_3$ または $O-(CH_2)_{1-6}-OCH(CH_3)_2$ からなる群から選択される。

【0113】

LY は、好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (ここで 1 ~ 4 個の H 原子は、Hal で置き換わっていてもよく、および / または、1 または 2 個の H 原子は、Hal、 R^{3b} および / または OR^{4b} で置き換わっていてもよく、および / または、ここで 1 または 2 個の非隣接 CH_2 基は、O、SO および / または SO_2 で置き換わっていてもよい) を示す。しかしながら、LY において置き換えられ得る H 原子の最大数は、5 である。最も好ましくは、LY は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (ここで 1 ~ 4 個の H 原子が、F または Cl で置き換わっていてもよく、および / または、1 または 2 個の H 原子が、OH、メチル、エチル、イソプロピル、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O-CH_2-CH_2-OH$ 、 $O-CH_2-CH_2-OCH_3$ 、フェニル、トリル、エチルフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブromoフェニル、アミノフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジル、モルホリニルおよび / またはピペリジニルで置き換わっていてもよく、および / または、LY の 1 個の CH_2 基が、O で置き換わっていてもよい) を示す。

【0114】

X が式 (xb)、(xc) または (xe) で表される、 α,β -不飽和アミドまたはスルホンアミドを示すそれらの場合において、環残基の好ましい置換基は、C、F、メチル、エチル、イソプロピル、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCH_3 、ベンジル、アミノ、ベンジルおよびフェニル (これは環残基に融合していても、単結合を介してそれに付着していてもよい) からなる群から選択される。

【0115】

R^1 、 R^2 は好ましくは各々、互いに独立して、H またはメチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピルを示すか、あるいは、 R^1 および R^2 は一緒に、上に記載の式 (CE) に従う残基を形成する。最も好ましくは、 R^1 、 R^2 が、H、メチルまたはエチルを示し、特に好ましくは、 R^1 、 R^2 が H を示す。

【0116】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} は好ましくは各々、互いに独立して、直鎖状もしくは分枝状のメチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル (ここで 1 ~ 5 個の H 原子が、F、Cl、OH および OAlk (ここで Alk は、好ましくは、メチルまたはエチルである) で置き換わっていてもよい) を示す。最も好ましくは、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} は各々、互いに独立して、メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル (ここで 1、2 または 3 個の H 原子が F、Cl、OH、 OCH_3 、 OC_2H_5 または $OCH(CH_3)_2$ で置き

10

20

30

40

50

換わっている)を示す。

【0117】

R^{4a} 、 R^{4b} は好ましくは各々、互いに独立して、好ましくはH、メチル、そのうえ、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルまたはペンチルを示すが、ここで1、2または3個のH原子がF、Cl、OH、 CH_3 、 OC_2H_5 または $CH(CH_3)_2$ で置き換わっている。

【0118】

R^{5a} 、 R^{5b} は好ましくは各々、互いに独立して、H、メチル、そのうえ、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはシクロプロピル(ここで1、2または3個のH原子がF、Cl、OH、 CH_3 、 OC_2H_5 または $CH(CH_3)_2$ で置き換わっている)を示すか、あるいは、 R^{5a} および R^{5b} は一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル残基を形成する。

【0119】

A1が直鎖状または分枝状のC1-C6-アルキルを示す態様において、それは、好ましくは、メチルを、そのうえエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチル-プロピル、1-エチル-プロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチル-プロピル、1-エチル-2-メチル-プロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピル(各々は、非置換であるか、あるいは、Hal(好ましくはFまたはCl)、OHおよび/またはOAlkで単置換、二置換または三置換されている)を、示す。最も好ましくは、A1は、メチル、そのうえエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチル-プロピル、1-エチル-プロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチル-プロピル、1-エチル-2-メチル-プロピル、および、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピルからなる群から選択される。

【0120】

A1が環状アルキル基(シクロアルキル)である態様において、それは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル(各々は、非置換であるか、あるいは、Hal(好ましくはFまたはCl)、Alk、CN、 OR^{4a} 、Ar1、Het1および/または $(CH_2)_r-OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている)を示すが、ここでシクロアルキル環の1~2個の CH_2 基がO、C=OまたはNで置き換わっていてもよい。最も好ましくは、A1が、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル(各々は、非置換であるか、あるいは、AlkまたはHal(好ましくはFまたはCl)で単置換または二置換されている)を示すが、ここでシクロアルキル環の1~2個の CH_2 基がO、C=OまたはNで置き換わっていてもよい。よって、A1がシクロアルキル基である場合において、それは、例として以下を示し得る：シクロプロピル、シクロペンチル、モルホリニル、ピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニルまたはテトラヒドロピラニル。

【0121】

Ar1は、例えば、フェニル、o-、m-またはp-トリル、o-、m-またはp-エチルフェニル、o-、m-またはp-プロピルフェニル、o-、m-またはp-イソプロピルフェニル、o-、m-またはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-またはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-またはp-ニトロフェニル、o-、m-またはp-アミノフェニル、o-、m-またはp-(N-メチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp

- (N - メチルアミノカルボニル) フェニル、o - 、m - または p - アセトアミドフェニル、o - 、m - または p - メトキシフェニル、o - 、m - または p - エトキシフェニル、o - 、m - または p - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル、o - 、m - または p - (N - エチルアミノ) フェニル、o - 、m - または p - (N , N - ジエチルアミノ) フェニル、o - 、m - または p - フルオロフェニル、o - 、m - または p - ブロモフェニル、o - 、m - または p - クロロフェニル、o - 、m - または p - (メチルスルホニル) フェニル、o - 、m - または p - メチルスルファニルフェニル、o - 、m - または p - シアノフェニル、o - 、m - または p - (3 - オキソモルホリン - 4 - イル) フェニル、o - 、m - または p - (ピペリジニル) フェニル、o - 、m - または p - (モルホリン - 4 - イル) フェニル、o - 、m - または p - トリフルオロメチル - フェニル、あるいは、o - 、m - または p - トリクロロメチル - フェニル、- そのうえ好ましくは、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - または 3 , 5 - ジメチルフェニル、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - または 3 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - または 3 , 5 - ジクロロフェニル、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - または 3 , 5 - ジブロモフェニル、2 , 4 - または 2 , 5 - ジニトロフェニル、2 , 5 - または 3 , 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ - 、2 - アミノ - 3 - クロロ - 、2 - アミノ - 4 - クロロ - 、2 - アミノ - 5 - クロロ - または 2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N , N - ジメチルアミノ - または 3 - ニトロ - 4 - N , N - ジメチルアミノフェニル、2 , 3 - ジアミノフェニル、2 , 3 , 4 - 、2 , 3 , 5 - 、2 , 3 , 6 - 、2 , 4 , 6 - または 3 , 4 , 5 - トリクロロフェニル、2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3 , 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチル - フェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、あるいは、2 , 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを示し得る。

【0122】

最も好ましくは、Ar 1 は、非置換の、F、Cl、Br、OCH₃、CH₂OCH₃、CH₃、C₂H₅、CF₃、フェニル、ビフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、モルホリニル、ピペラジニル、ベンゾフリル、ベンゾジオキサリルおよび/またはピリジルで単置換、二置換または三置換されている、フェニルを示す。

【0123】

Het 1 は、例えば、2 - または 3 - フリル、2 - または 3 - チエニル、1 - 、2 - または 3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - または 5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - または 5 - ピラゾリル、2 - 、4 - または 5 - オキサゾリル、3 - 、4 - または 5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - または 5 - チアゾリル、3 - 、4 - または 5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - または 4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - または 6 - ピリミジニル、そのうえ好ましくは、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、- 4 - または - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、- 3 - または - 5 - イル、1 - または 5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - または - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - または - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - または - 5 - イル、3 - または 4 - ピリダジニル、あるいは、ピラジニル（各々は、非置換であるか、または、単置換、二置換、三置換、四置換もしくは五置換されている（好ましくは、非置換であるか、あるいは、Hal、NO₂、CN、R^{3a}、OR^{4a}、CONR^{4a}R^{4b}、NR^{4a}COR^{3b}、SO₂R^{3a}、SOR^{3a}、NR^{4a}R^{4b}および/または(CH₂)_r - OR^{4a}で単置換、二置換または三置換されている））を示し得る。かかる態様において、Het 1 は、最も好ましくは、非置換であるか、あるいは、F、Cl、Br、OC

H_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_3 および / または CF_3 で単置換、二置換または三置換（最も好ましくは単置換）されている。

【0124】

しかしながら、Het 1 はまた、部分的にまたは全体的に水素化されていてもよい。よって、Het 1 はまた、例えば、2, 3 - ジヒドロ - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - フリル、2, 5 - ジヒドロ - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - フリル、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - チエニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - ピロリル、2, 5 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - ピロリル、1 -, 2 - または 3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 -, - 2 - または - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 -, - 3 - または - 4 - ピラゾリル、1, 4 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 - または - 4 - ピリジル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 -, - 5 - または - 6 - ピリジル、1 -, 2 -, 3 - または 4 - ピペリジニル、2 -, 3 - または 4 - モルホリニル、テトラヒドロ - 2 -, - 3 - または - 4 - ピラニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサン - 2 -, - 4 - または - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 -, - 3 - または - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 -, - 2 -, - 4 - または - 5 - ピリミジニル、あるいは、1 -, 2 - または 3 - ピペラジニル（各々は、非置換であるか、あるいは、Hal（好ましくは F または Cl）、 NO_2 、CN、 R^{3a} 、 OR^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{4a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換、三置換、四置換または五置換（好ましくは非置換、単置換、二置換、三置換）されている）も示し得る。これらの態様において、Het 1 は、好ましくは、非置換であるか、あるいは、F、Cl、Br、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_3 および / または CF_3 で単置換、二置換または三置換（最も好ましくは単置換）されている。

【0125】

Cyc は、好ましくは、フェニル、1 - または 2 - ナフチル、4 - または 5 - インダニル、1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - インドリル、1 -, 2 -, 4 -, 5 - または 6 - アズレニル、1 - または 2 - テトラヒドロナフタリン 5 - または 6 - イル、2 - または 3 - フリル、2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - または 3 - イル、2 - または 3 - チエニル、2 - または 3 - ベンゾチエニル、2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾチオフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサン - 6 - または 7 - イル、あるいは、3, 4 - ジヒドロ 1, 5 - ベンゾ - ジオキセピン - 6 - または - 7 - イル（各々は、互いに独立して、非置換であるか、Hal（好ましくは F または Cl）、CN、 R^{3a} 、 OR^{3a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 $NR^{3a}COR^{3b}$ 、 SO_2R^{3a} 、 SOR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、Ar²、Het 2 および / または $(CH_2)_r - OR^{4a}$ で単置換、二置換または三置換されている）を示す。最も好ましくは、Cyc は、フェニル、4 - または 5 - インダニル、1 - または 2 - ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタリン 5 - または 6 - イル、あるいは、2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾフラニル（各々は、互いに独立して、非置換であるか、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2OCH_3 、 OCH_3 、F、Cl、または CF_3 で単置換、二置換または三置換されている）を示す。Cyc が二置換フェニルを示す場合、置換基は、好ましくは 2, 4 -, 2, 5 - または 3, 4 - 位に、最も好ましくは 2, 4 - または 3, 4 - 位に、ある。Cyc が三置換フェニルを示す場合、置換基は、好ましくは 2, 3, 4 - 位にある。

【0126】

特に、Cyc は、o -, m - または p - トリル、o -, m - または p - エチルフェニル、o -, m - または p - プロピルフェニル、o -, m - または p - イソプロピルフェニル、o -, m - または p - tert - ブチルフェニル、o -, m - または p - アセトアミドフェニル、o -, m - または p - メトキシフェニル、o -, m - または p - エトキシフェ

10

20

30

40

50

ニル、o -、m - または p - フルオロフェニル、o -、m - または p - ブロモフェニル、o -、m - または p - クロロフェニル、o -、m - または p - トリフルオロメチル - フェニル、o -、m - または p - トリクロロメチル - フェニル、o -、m - または p - (メチルスルホニル) フェニル、o -、m - または p - フェノキシフェニル、o -、m - または p - メトキシメチル - フェニル、さらに好ましくは、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 - または 3, 4 - ジメチルフェニル、2, 4 -、2, 5 - または 3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 -、2, 5 - または 3, 4 - ジクロロフェニル、2, 4 -、2, 5 - または 3, 4 - ジブロモフェニル、2, 5 - または 3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリ - フルオロフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリ - メチルフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリストリフルオロメチル - フェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリストリクロロメチル - フェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリメトキシメチル - フェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、p - ヨードフェニル、2 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 3 - ブロモフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル、2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - クロロ - 3 - アセトアミドフェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - クロロ - 3 - アセトアミドフェニル、2, 3 - ジメチル - 4 - クロロフェニル、2, 3 - ジメチル - 4 - フルオロフェニルを示し得る。

【0127】

Cyc はまた、1 - または 2 - ナフチル、4 - または 5 - インダニル、1 -、2 -、4 -、5 - または 6 - アズレニル、1 - または 2 - テトラヒドロナフタリン 5 - または 6 - イル、2 - または 3 - フリル、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾフリル、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾチオフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキササン - 6 - または 7 - イル、あるいは、3, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾ - ジオキセピン - 6 - または - 7 - イルも示し得る。Cyc の具体的に好ましい置換基は、Hal、CN、R^{3a}、OR^{3a} を含む群から選択される。

【0128】

Ar² は、好ましくは、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを示し、各々が、互いに独立して、非置換であるか、または、Hal、CN、R^{3a}、OR^{3a}、CONHR^{3a}、NH₂、NHR^{3a} および / または N(R^{3a})₂ で単置換または二置換されている。よって、Ar² は、好ましくは、例として以下を示す：フェニル、o -、m - または p - トリル、o -、m - または p - エチルフェニル、o -、m - または p - プロピルフェニル、o -、m - または p - イソプロピルフェニル、o -、m - または p - tert - ブチルフェニル、o -、m - または p - ヒドロキシフェニル、o -、m - または p - ニトロフェニル、o -、m - または p - アミノフェニル、o -、m - または p - (N - メチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - (N - メチルアミノカルボニル) フェニル、o -、m - または p - アセトアミドフェニル、o -、m - または p - メトキシフェニル、o -、m - または p - エトキシフェニル、o -、m - または p - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - (N - エチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - (N, N - ジエチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - フルオロフェニル、o -、m - または p - ブロモフェニル、o -、m - または p - クロロフェニル、o -、m - または p - シアノフェニル。

【0129】

Het² は、好ましくは、非置換であるか、または、Hal、CN、R^{3a}、OR^{3a}、CONHR^{3a}、NH₂、NHR^{3a} および / または N(R^{3a})₂ で単置換または二置換されている、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する飽和、不飽和または芳

10

20

30

40

50

香族の5または6員の複素環を示す。よって、Het 2は、例として以下を示し得る：2 - または3 - フリル、2 - または3 - チエニル、1 - 、2 - または3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - または5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - または5 - ピラゾリル、2 - 、4 - または5 - オキサゾリル、3 - 、4 - または5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - または5 - チアゾリル、3 - 、4 - または5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - または4 - ピリジリル、2 - 、4 - 、5 - または6 - ピリミジニル、イミダゾリル、モルホリニルまたはピペラジニル。

【0130】

Alkは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたはtert - ブチル、ペンチルまたはヘキシル、最も好ましくはメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル、最も好ましくはメチル、エチル、n - プロピルまたはイソプロピルを示す。

10

Halは、好ましくはF、ClまたはBr、最も好ましくはFまたはClを示す。

【0131】

nは、好ましくは0、1または2、より好ましくは0または1を示し、最も好ましくは、nは0である。

pは、好ましくは0、1または2、より好ましくは0または1を示し、最も好ましくは、pは0である。

mは、好ましくは0、1または2、より好ましくは1または2、最も好ましくは1を示す。

20

rは、好ましくは0、1、2、3または4、なおより好ましくは0、1または2を示す。

【0132】

好ましくは、本発明の化合物は、以下からなる群から選択される：

化合物番号1：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ)アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号2：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (4 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ)アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号3：[(1R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル(プロピル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸；

30

化合物番号4：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (3 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ)アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

【0133】

化合物番号5：[(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル(プロピル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号6：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル(プロピル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号7：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - イノイルアニリノ)アセチル] - アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号8：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [(1 - プロパ - 2 - エノイルインドリン - 2 - カルボニル)アミノ]エチル]ボロン酸；

40

【0134】

化合物番号9：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [N - プロパ - 2 - エノイル - 4 - (トリフルオロメトキシ)アニリノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号10：[(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル(ピニルスルホニル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号11：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル(プロパ - 2 - イノイル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸；

化合物番号12：[(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチ

50

ル(プロパ - 2 - イノイル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

【0135】

化合物番号13: [(1R) - 1 - [[2 - [(E) - 3 - クロロプロパ - 2 - エノイル] - メチル - アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号14: [(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸

化合物番号15: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル(ビニルスルホニル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号16: [(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

10

【0136】

化合物番号17: [(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ)アセチル] - アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号18: [(1R) - 1 - [[2 - [(Z) - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号19: [(1R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル(エチル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号20: [(1R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル(メチル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル] - ボロン酸;

20

【0137】

化合物番号21: (1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル - [(Z) - 2 - メチルブタ - 2 - エノイル] - アミノ]アセチル] - アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号22: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル - [(E) - 2 - メチルブタ - 2 - エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号23: [(1R) - 1 - [[2 - [(E) - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - エチル]ボロン酸;

30

化合物番号24: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル(3 - メチルブタ - 2 - エノイル) - アミノ]アセチル] - アミノ]エチル]ボロン酸;

【0138】

化合物番号25: [(1R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [[2 - [エチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル] - アミノ]エチル] - ボロン酸;

化合物番号26: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ)アセチル] - アミノ]エチル] - ボロン酸;

化合物番号27: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [イソプロピル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

40

化合物番号28: [(1R) - 1 - [[2 - [エチル(2 - メチルプロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - フェニル - エチル]ボロン酸;

【0139】

化合物番号29: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル(ビニルスルホニル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル] - ボロン酸;

化合物番号30: [(1R) - 1 - [[2 - [エチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - ボロン酸;

化合物番号31: [(1R) - 1 - [[2 - [エチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (p - トリル)エチル]ボロン酸;

化合物番号32: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチ

50

ル(2-メチルプロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;
【0140】

化合物番号33: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]-アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号34: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]-アセチル]アミノ]エチル]-ボロン酸;

化合物番号35: [(1R)-1-[[2-[イソプロピル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-フェニル-エチル]ボロン酸;

化合物番号36: [(1R)-2-(ベンゾフラン-3-イル)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]-アミノ]エチル]ボロン酸;

10

【0141】

化合物番号37: [(1R)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-フェニル-エチル]ボロン酸;

化合物番号38: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号39: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号40: [(1R)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[[2-[エチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

【0142】

20

化合物番号41: [(1R)-1-[[2-(2,3-ジフルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号42: [(1R)-1-[[2-(2,5-ジフルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号43: [(1R)-1-[[2-(2,6-ジフルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号44: [(1R)-1-[[2-(2-フルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]-2-フェニル-エチル]ボロン酸;

30

【0143】

化合物番号45: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号46: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号47: [(1R)-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号48: [(1R)-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-2-(N-プロパ-2-エノイルアニリノ)プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸;

40

【0144】

化合物番号49: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号50: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-[エチル-[(E)-4-メトキシ-4-オキソ-ブタ-2-エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号51: [(1R)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[[2-(2R)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号52: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(2R)-

50

2 - [メチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸;

【0145】

化合物番号53: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2R) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピロリジン - 2 - カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号54: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[(2R) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピロリジン - 2 - カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号55: [(1R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ)アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号56: [(1R) - 1 - [[2 - [シアノメチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

10

【0146】

化合物番号57: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号58: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2S) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピロリジン - 2 - カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号59: [(1R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号60: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

20

【0147】

化合物番号61: [(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号62: [(1R) - 1 - [[2 - [[(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号63: [(1R) - 1 - [[2 - [シアノメチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル)エチル]ボロン酸;

30

化合物番号64: [(1R) - 1 - [[2 - [エチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ボロン酸;

【0148】

化合物番号65: [(1R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [エチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号66: [(1R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [メチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸;

化合物番号67: [(1R) - 1 - [[2 - [メチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ボロン酸;

40

化合物番号68: [(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2S) - 2 - [メチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]ボロン酸;

【0149】

化合物番号69: [(1R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル)エチル]ボロン酸;

化合物番号70: [(1R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ]アセチル]アミノ] - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]ボロン酸;

50

化合物番号 71 : [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル)
アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 72 : [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 3 , 4 - トリメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

【 0 1 5 0 】

化合物番号 73 : [(1 S) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 74 : [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 3 , 4 - トリメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 75 : [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 76 : [(1 S) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

【 0 1 5 1 】

化合物番号 77 : [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 78 : [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル
- アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 79 : [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (1 - ナフチル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 80 : [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (1 - ナフチル) エチル] ボロン酸 ;

【 0 1 5 2 】

化合物番号 81 : [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (2 - ナフチル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 82 : [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ]
アセチル] アミノ] - 2 - (2 - ナフチル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 83 : [(1 R) - 1 - [[2 - [2 , 2 - ジフルオロエチル (プロパ - 2 -
エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボ
ロン酸 ;

化合物番号 84 : [(1 R) - 1 - [[2 - [2 , 2 - ジフルオロエチル (プロパ - 2 -
エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボ
ロン酸 ;

【 0 1 5 3 】

化合物番号 85 : [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [メチ
ル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 86 : [(1 R) - 2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - [[2 - (2 - フ
ルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 87 : [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - クロロ - N - プロパ - 2 - エノイル -
アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 88 : [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (プロ
パ - 2 - エノイルアミノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

【 0 1 5 4 】

化合物番号 89 : [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - クロロ - N - プロパ - 2 - エノイル -
アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 90 : [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル)
アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 91 : [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル
- アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - [(3 R) - 7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベン
ゾフラン - 3 - イル] エチル] ボロン酸 ;

10

20

30

40

50

化合物番号 92 : [(1 R) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

【 0 1 5 5 】

化合物番号 93 : [1 - [[2 - (2 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 94 : [(1 R) - 1 - [[2 - (3 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 95 : [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 5 - ジクロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 96 : [(1 R) - 1 - [[2 - (4 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

10

【 0 1 5 6 】

化合物番号 97 : [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 4 - ジクロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 98 : [(1 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 99 : [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 4 - ジメトキシ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 100 : [(1 R) - 2 - [(3 S) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 ;

20

【 0 1 5 7 】

化合物番号 101 : [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 3 - フェニル - プロピル] ボロン酸 ;

化合物番号 102 : [(1 R) - 1 - [[2 - [3 - (ジメチルカルバモイル) - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

化合物番号 103 : [(1 R) - 1 - [[2 - [4 - (ジメチルカルバモイル) - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 ;

30

化合物番号 104 : [(1 R) - 1 - [[2 - (4 - ブロモ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 - チエニル) エチル] ボロン酸 ; および

化合物番号 105 : [(1 R) - 1 - [[2 - [[(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸

【 0 1 5 8 】

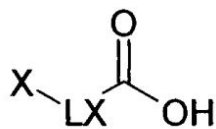
および、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等。

【 0 1 5 9 】

本発明は、上に定義されたとおりの式 (I) で表される化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体の調製のためのプロセスを含み、式 (I I I)

40

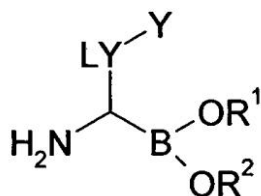
【 化 2 0 】



(III)

で表される化合物が、式 (I V)

【化 2 1】



(IV)

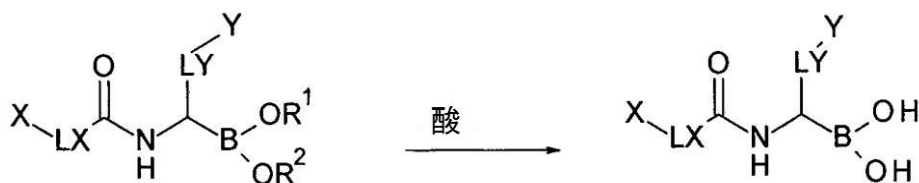
で表される化合物とカップリングされることを特徴とし、

10

【0160】

ここで、式 (III) および式 (IV) のすべての残基は、上に定義されるとおりであり、ならびに、ここで、得られた式 (Ib) で表される化合物はその後、過剰の低分子量ボロン酸の存在下または不在下、HCl、HBr、HI および / または TFA での処置によって、式 (Ia) で表される化合物へ変換される。

【化 2 2】



(Ib)

(Ia)

20

【0161】

以下の略語は、下に使用される略語を指す：

AcOH (酢酸)、BINAP (2, 2' - ビス (ジスフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン)、dba (ジベンジリデンアセトン)、tBu (tert - ブチル)、tBuOK (カリウム tert - ブトキシド)、CDI (1, 1' - カルボニルジイミダゾール)、DBU (1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、DIAD (ジイソブチルアゾジカルボキシレート)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジ - イソプロピルエチルアミン)、DMA (ジメチルアセトアミド)、DMAP (4 - ジメチルアミノピリジン)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMF (N, N - ジメチルホルムアミド)、EDC・HCl (1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩)、EtOAc (酢酸エチル)、EtOH (エタノール)、g (グラム)、cHex (シクロヘキサン)、HATU (ジメチルアミノ - ([1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスフェート)、HOBt (N - ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HPLC (高速液体クロマトグラフィー)、hr (時間)、MHz (メガヘルツ)、MeOH (メタノール)、min (分)、mL (ミリリットル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモル)、mp (融点)、MS (質量分析)、MW (マイクロ波)、NMM (N - メチルモルホリン)、NMR (核磁気共鳴)、NBS (N - ブロモスクシンイミド)、PBS (リン酸緩衝生理食塩水)、PMB (パラ - メトキシベンジル)、PyBOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、RT (室温)、TBAF (テトラ - ブチルアンモニウムフルオリド)、TBTU (N, N, N', N' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボレート)、T3P (プロパンホスホン酸無水物)、TEA (トリエチルアミン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、PetEther (石油エーテル)、TBME (tert - ブチルメチルエーテル)、TLC (薄層クロマト

30

40

50

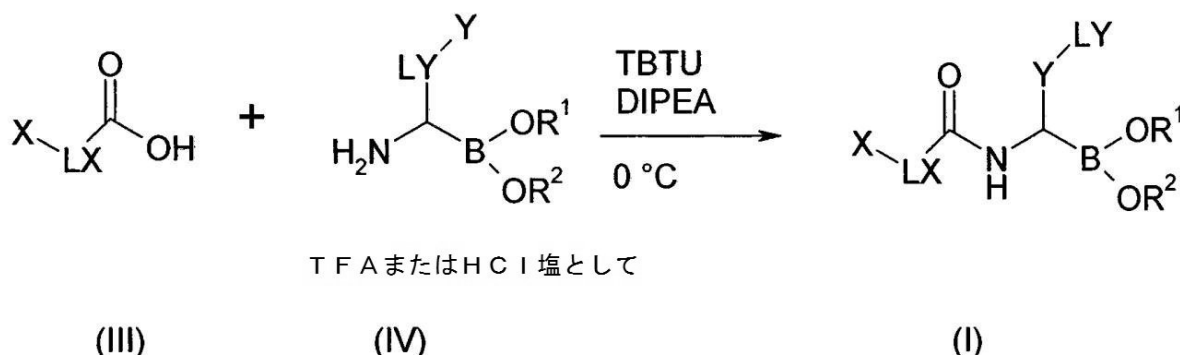
グラフィー)、TMS(トリメチルシリル)、TMSI(トリメチルシリルヨージド)、UV(紫外線)。

【0162】

一般に、式(I)、式中すべての残基は上に定義されるとおりである、で表される化合物は、スキーム1に概説されるとおり式(III)で表される化合物から得られ得る。

【化23】

スキーム1



10

【0163】

最初のステップは、式(III)、式中XおよびLXは上に定義されるとおりである、で表される化合物の、式(IV)、式中R¹、R²、LYおよびYは上に定義されるとおりである、で表される化合物との反応にある。当該反応を、アミドのカルボン酸からの調製のための当業者に周知の条件および方法を使用して、標準的なカップリング剤、例えば、しかし限定されずにHATU、TBTU、ポリマーで支持された1-アルキル-2-クロロピリジニウム塩(ポリマーで支持されたMukaiyamaの試薬)、1-メチル-2-クロロピリジニウムヨージド(Mukaiyamaの試薬)、カルボジイミド(例えばDCC、DIC、EDC)およびHOBt、PyBOP(登録商標)および当業者に周知の他のかかる試薬、好ましくはTBTUと共に、塩基、例えばTEA、DIEA、NMM、ポリマーで支持されたモルホリン、好ましくはDIEAの存在下または不存在下で、好適な溶媒、例えばDCM、THFまたはDMF中で、-10 ~ 50 の、好ましくは0 の温度で数時間、例えば1時間~24時間行う。

20

30

【0164】

あるいはまた、式(III)で表される化合物を、カルボン酸誘導体、例えばハロゲン化アシルまたは無水物に、当業者に周知の方法、例えば、しかし限定されずにSOCl₂、POCl₃、PCl₅、(COCl)₂での、触媒量のDMFの存在下または不存在下での、好適な溶媒、例えばトルエン、DCM、THFの存在下または不存在下での、20 から100 まで上昇する温度での、好ましくは50 での、数時間、例えば1時間~24時間にわたる処理によって変換することができる。

【0165】

カルボン酸誘導体の式(I)で表される化合物への変換を、アミドのカルボン酸誘導体(例えば塩化アシル)からの調製のための当業者に周知の条件および方法を使用して、アルキルアミンとともに、塩基、例えばTEA、DIEA、NMMの存在下で、好適な溶媒、例えばDCM、THFまたはDMF中で、20 から100 まで上昇する温度で、好ましくは50 で、数時間、例えば1時間~24時間にわたって達成することができる。

40

【0166】

上に記載の方法において、式(III)で表される化合物と式(IV)で表される化合物との間の反応は、好ましくは、HATU、TBTU、ポリマーで支持された1-アルキル-2-クロロピリジニウム塩(ポリマーで支持されたMukaiyamaの試薬)、1-メチル-2-クロロピリジニウムヨージド(Mukaiyamaの試薬)、カルボジイミドから選択され

50

るカップリング剤の存在下で実施される。

【0167】

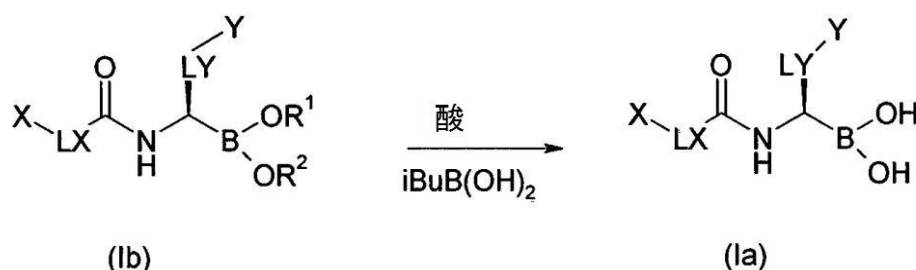
式(Ia)、式中LX、X、LYおよびYは上に定義されるとおりであり、ならびに、式中R¹およびR²はHである、で表される化合物は、式(Ib)で表される化合物から出発して、例えば、過剰の低分子量ボロン酸(例えばi-BuB(OH)₂などであるが、これに限定されない)の存在下または不在下でのHCl、HBr、HI、TFAでの処置などであるがこれらに限定されない、ボロン酸エステルの加水分解に係る当業者に周知の方法を使用して、調製され得る(スキーム2)。

【0168】

【化24】

10

スキーム2



式(III)または(IV)で表される化合物は、市販されているか、または、当業者に周知の方法によって調製され得るか、のいずれかである。

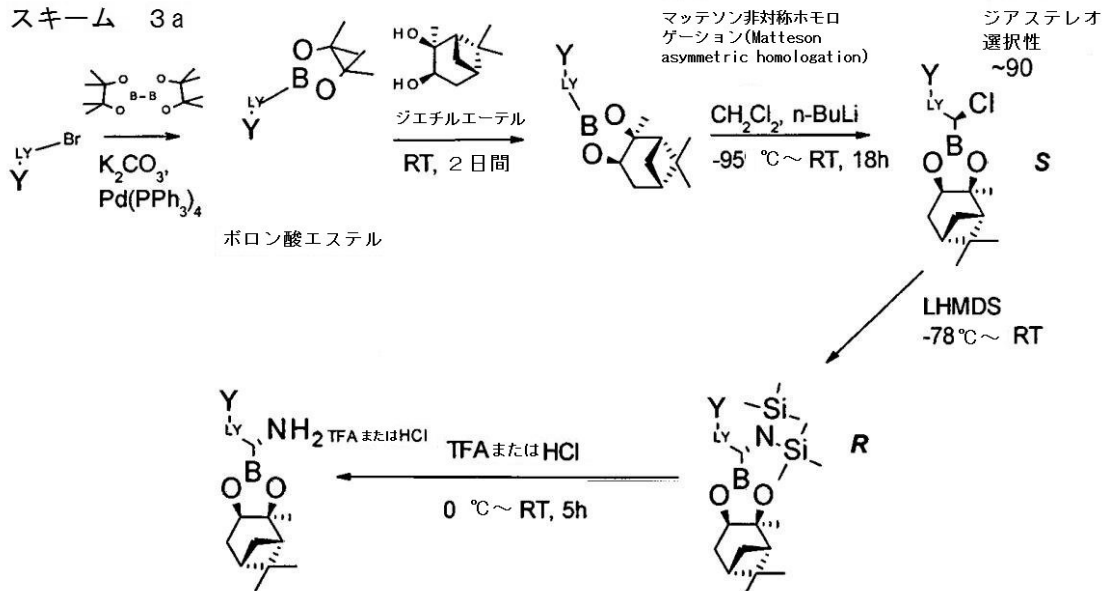
20

【0169】

一般に、式(IV)で表される化合物は、例えば以下のスキーム3aによって入手可能である：

【化25】

スキーム 3a



30

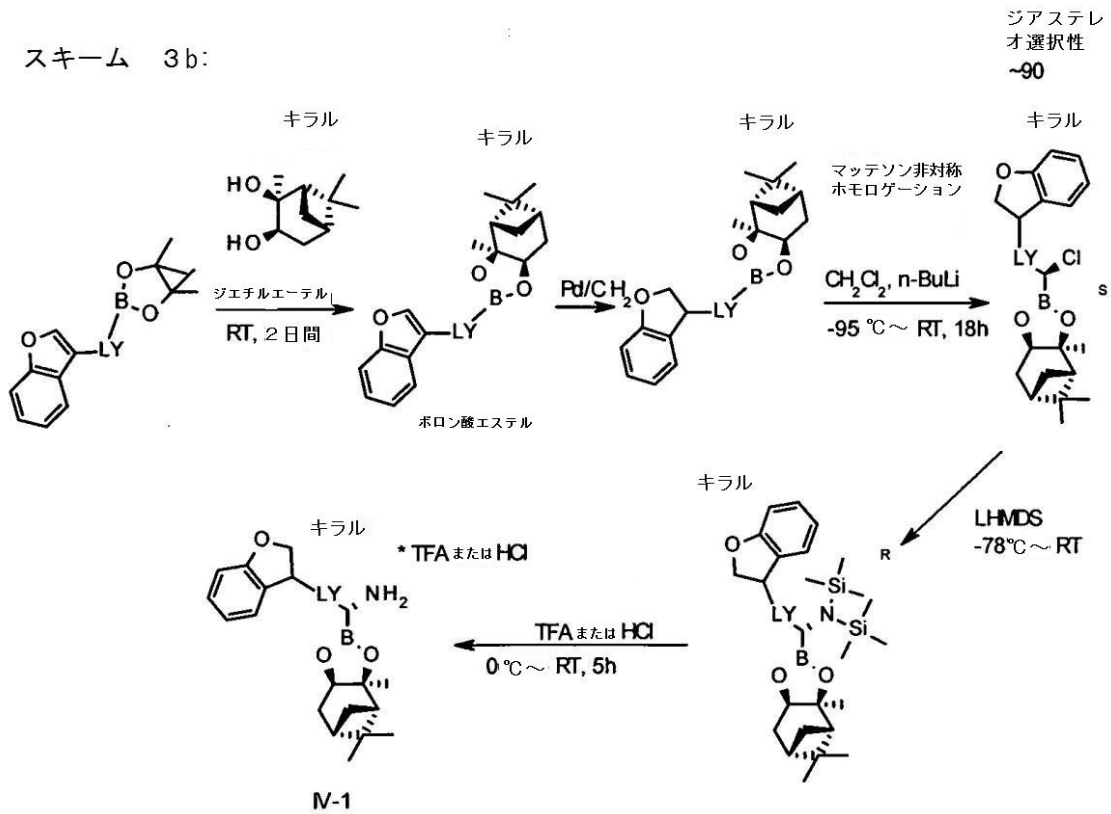
40

【0170】

式(IV-1)、式中Yは2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルである、で表される化合物は、例えば以下のスキーム3bによって入手可能である：

【化 2 6】

スキーム 3b:



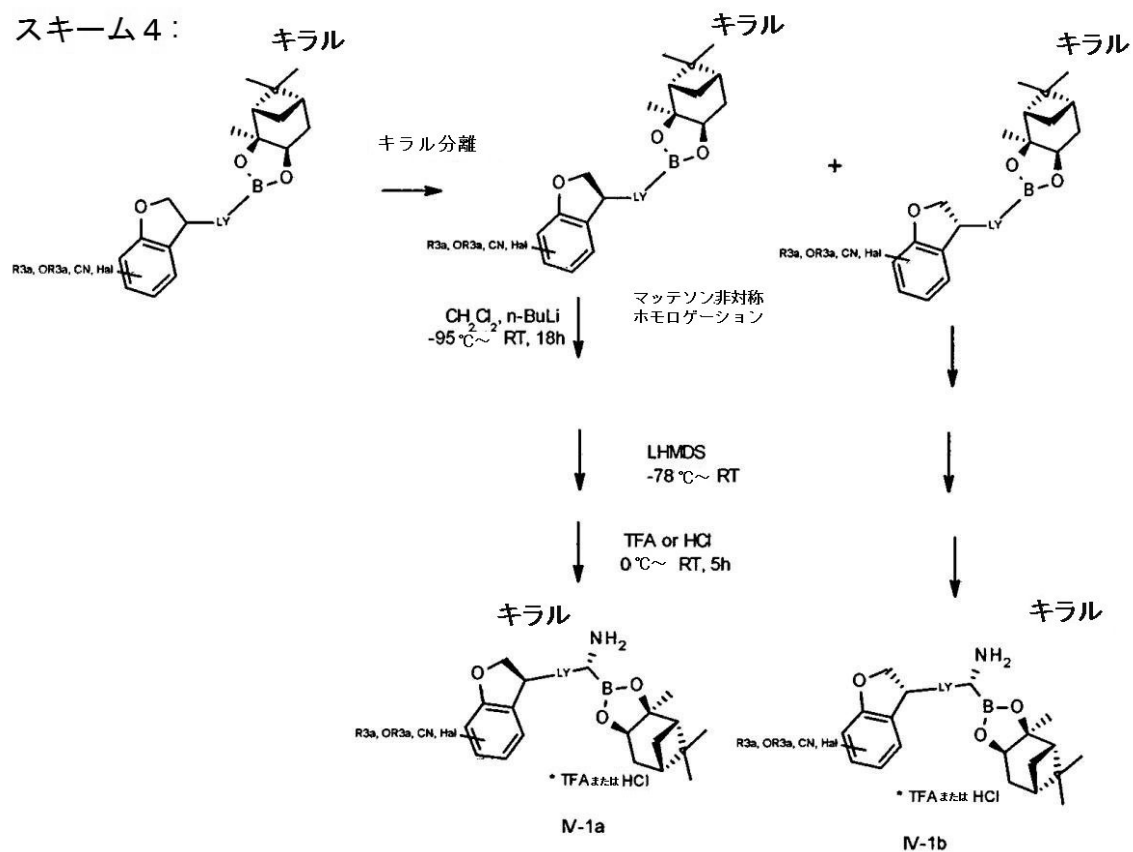
この場合、典型的には、2,3-ジヒドロベンゾフランの3位での両異性体が形成される。

【0171】

立体化学的に純粋な2,3-ジヒドロベンゾフランを含有する式IV-1aまたはIV-1bで表されるアミノボロン酸は、以下のスキーム4aによって入手可能である:

【化 27】

スキーム 4:



10

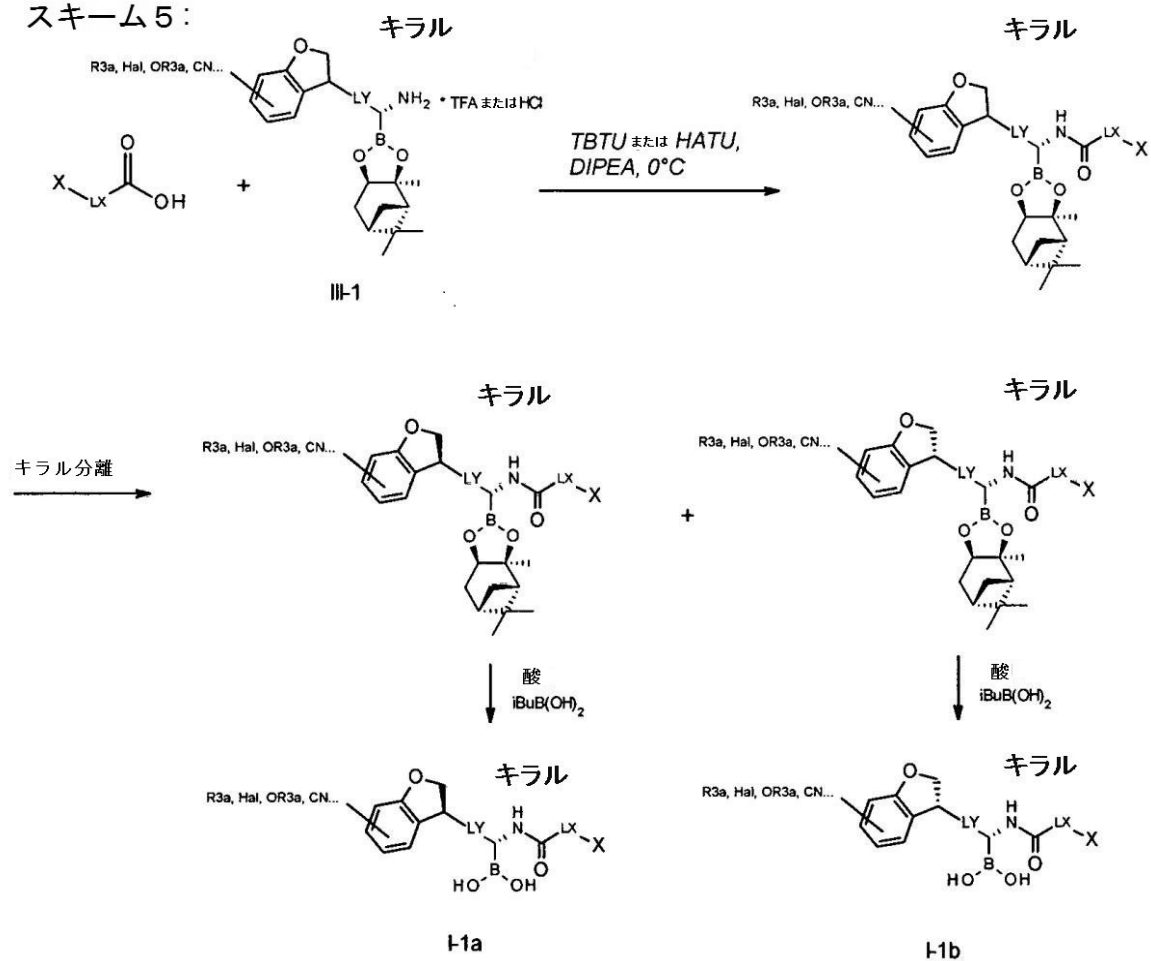
20

【0172】

式 I - 1 a および I - 1 b、式中 Y は 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イルである、で表される化合物は、例えば以下のスキーム 5 によって入手可能である：

【化 2 8】

スキーム5:



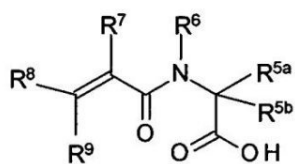
キラル分離は、例としてキラルHPLCによって、実施することができる。

【 0 1 7 3 】

式(III)で表される化合物は、例えば、以下のスキーム4-1、5-1、6-1、7-1、8-1、9-1、10-1または11-1によって入手可能である：

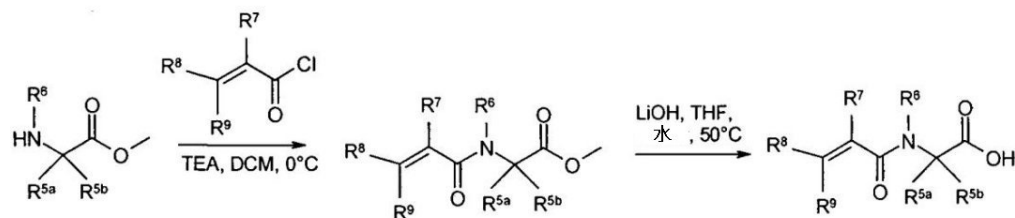
式 (I I I a) で表される化合物について：

【化 2 9】

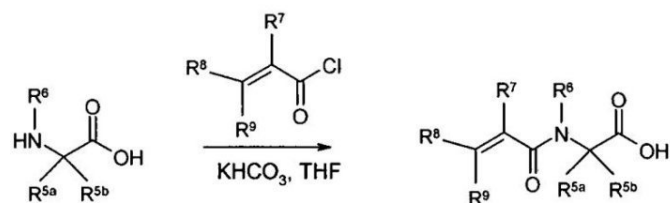


式 (IIIa)

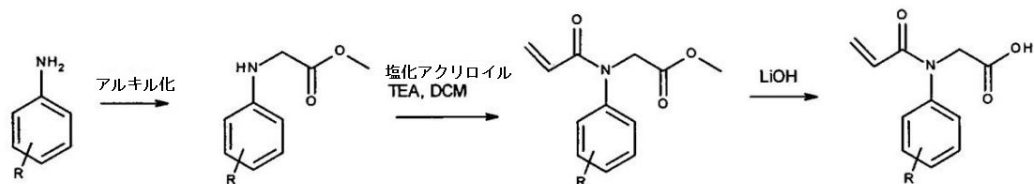
スキーム 4-1:



または



または



【0174】

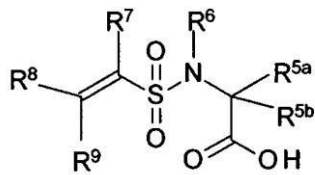
式 (IIIb) で表される化合物について:

10

20

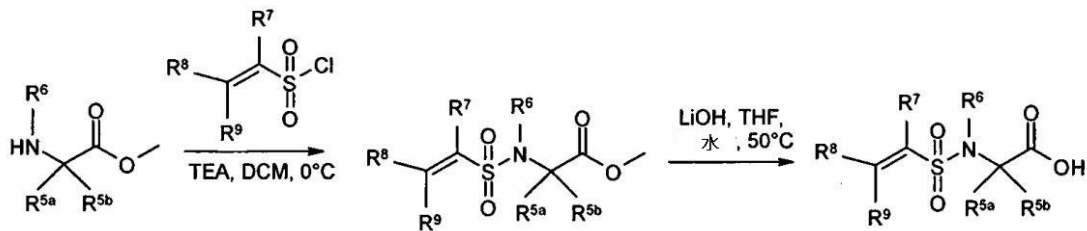
30

【化30】



式(IIIb)

スキーム5-1:



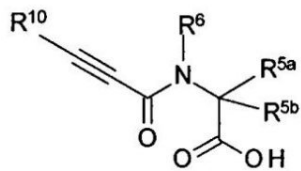
10

【0175】

式(IIIc)で表される化合物について:

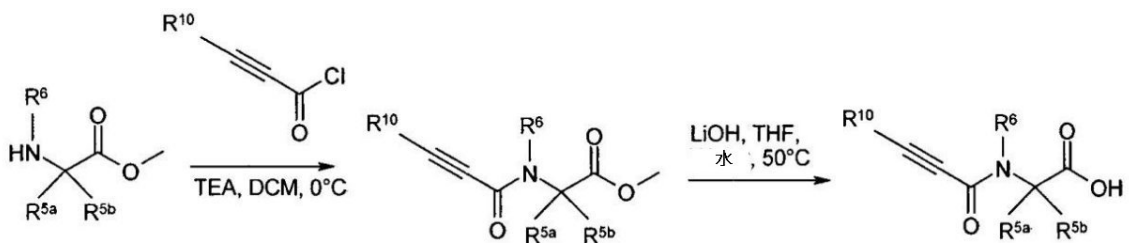
20

【化31】



式(IIIc)

スキーム6-1:



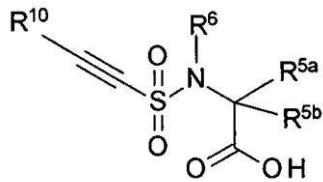
30

【0176】

式(IIId)で表される化合物について:

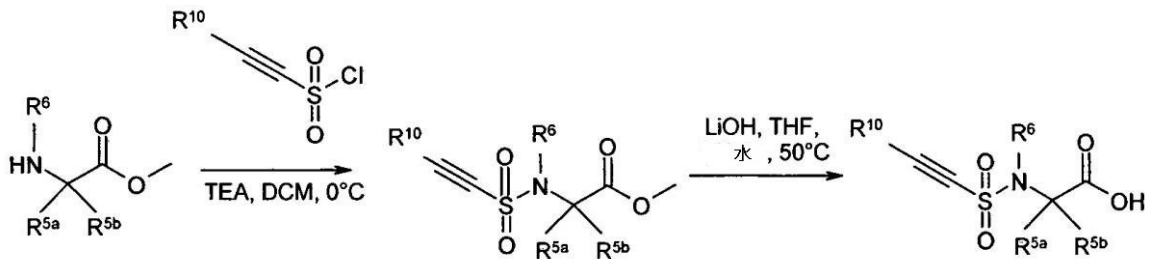
40

【化 3 2】



式 (III d)

スキーム7-1:

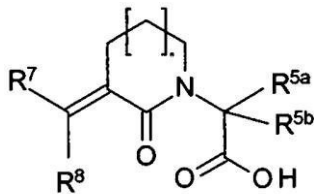


10

【 0 1 7 7】

式 (I I I e) で表される化合物について :

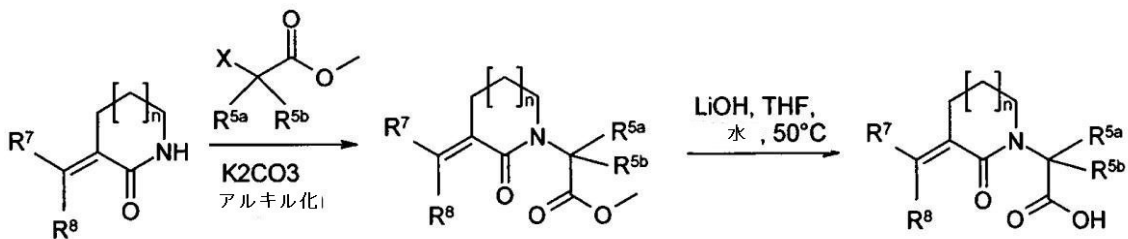
【化 3 3】



式 (III e)

20

スキーム8-1:



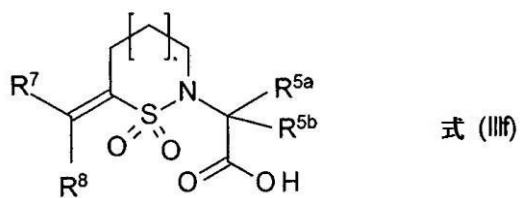
30

ここで、X は、例えば I、B r または C l である。

【 0 1 7 8】

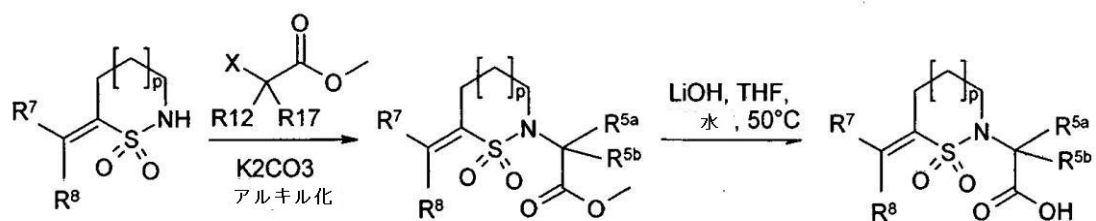
式 (I I I f) で表される化合物について :

【化34】



スキーム9-1:

10



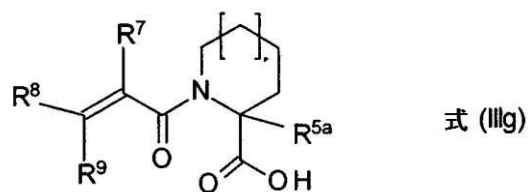
ここで、Xは、例えばI、BrまたはClである。

【0179】

式(III g)で表される化合物について:

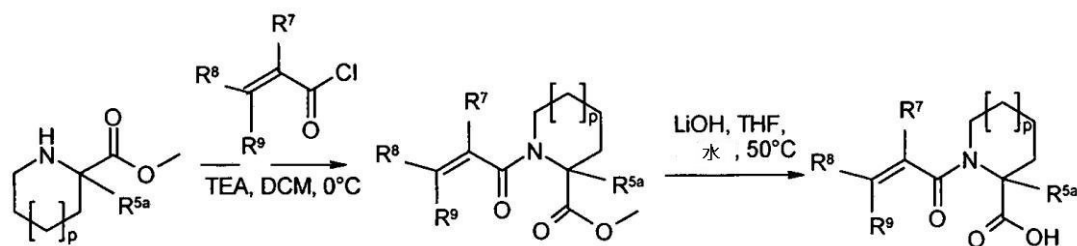
20

【化35】



スキーム10-1:

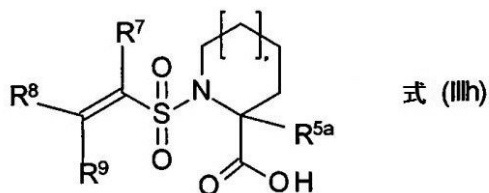
30



【0180】

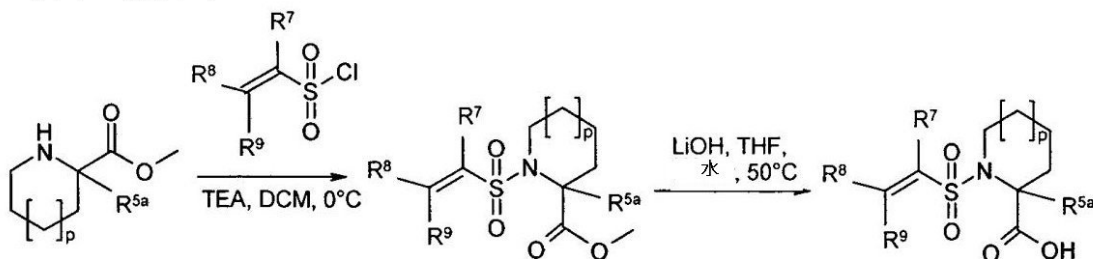
式(III h)で表される化合物について:

【化 3 6】



10

スキーム11-1



【0181】

20

上の一連の一般の合成方法が、式 (I) に従う化合物および / または式 (I) で表される化合物の合成に必要な中間体を得るのに適用可能ではない場合、当業者によって知られている調製の好適な方法が使用されるべきである。

【0182】

一般に、式 (I) で表されるあらゆる個々の化合物のための合成経路は、各分子の具体的な置換基、および、必要な中間体の入手しやすさ (ready availability) に依存するであろう；あらためて、かかる因子は、当業者に十分に理解される。保護および脱保護のすべての方法については、Philip J. Kocienski の「Protecting Groups」 (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) にて、ならびに、Theodora W. Greene および Peter G. M. Wuts の「Protective Groups in Organic 合成」 (Wiley Interscience, 3rd Edition 1999) にて、述べられている。

30

【0183】

本発明の化合物を、溶媒分子と合同で、適切な溶媒の蒸発からの結晶によって単離することができる。塩基性中心を含む式 (I) で表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩を、慣用のやり方で調製してもよい。例えば遊離塩基の溶液を、好適な純粋の (neat) 酸または好適な溶液中の好適な酸のいずれかが処置してもよく、得られた塩を、濾過または反応溶媒の真空下での蒸発のいずれかによって単離する。薬学的に許容し得る塩基付加塩は、類似のやり方において、酸性中心を含有する式 (I) で表される化合物の溶液を好適な塩基で処置することにより、得られてもよい。両方のタイプの塩を、イオン交換樹脂手法を使用して形成するかまたは相互転換してもよい。

40

【0184】

使用される条件に依存して、反応時間は一般に、数分間と 14 日間との間であり、反応温度は、約 -30 ~ と 140 との間であり、通常 -10 と 90 との間、特に約 0 と約 70 との間である。

【0185】

式 (I) で表される化合物は、そのうえ、式 (I) で表される化合物を、それらの官能性誘導体の 1 つから、加溶媒分解剤または水素化分解剤での処理によって遊離させることにより、得られ得る。

【0186】

加溶媒分解または水素化分解に好ましい出発材料は、式 (I) に適合するが対応する保

50

護されたアミノおよび/またはヒドロキシル基を、1つ以上の遊離のアミノおよび/またはヒドロキシル基の代わりに含有するもの、好ましくはアミノ保護基をN原子に結合したH原子の代わりに持つもの、特にR'がアミノ保護基を示すR'-N基をHN基の代わりに持つもの、および/または、ヒドロキシル保護基をヒドロキシル基のH原子の代わりに持つもの、例えば式(I)に適合するが、R''がヒドロキシル保護基を示す-COOR''基を-COOH基の代わりに持つものである。

【0187】

複数の、-同一であるかまたは異なる-、保護されたアミノおよび/またはヒドロキシル基が、出発材料の分子中に存在するのをもまた可能である。存在する保護基が互いに異なる場合、それらは、多くの場合において、選択的に切断され得る。

10

【0188】

用語「アミノ保護基」は、概括的な言葉として知られており、アミノ基を化学反応に対して保護する(遮断する)のに好適であるが、所望の化学反応が分子中の他の個所で行われた後に除去するのが容易である基に関する。典型的なかかる基は、特に、非置換または置換アシル、アリール、アラルコキシメチルまたはアラルキル基である。アミノ保護基が所望の反応(または反応順序)の後に除去されるので、それらのタイプおよびサイズはさらに重大ではない;しかしながら、好ましいのは、1~20個、特に1~8個のC原子を有するものである。

【0189】

用語「アシル基」は、本方法に関して最も広い意味において理解するべきである。それは、脂肪族、芳香脂肪族、芳香族または複素環式カルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基、特に、アルコキシ-カルボニル、アリールオキシカルボニル、とりわけ、アラルコキシカルボニル基を含む。かかるアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニルおよびブチリル;アラルカノイル、例えばフェニルアセチル;アロイル、例えばベンゾイルおよびトリル;アリールオキシアルカノイル、例えばPOA;アルコキシカルボニル、例えばメトキシ-カルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC(tert-ブトキシ-カルボニル)および2-ヨードエトキシカルボニル;アラルコキシカルボニル、例えばCBZ(「カルボベンゾキシ」)、4-メトキシベンジルオキシカルボニルおよびFMOC;ならびにアリール-スルホニル、例えばMtrである。好ましいアミノ保護基は、BOCおよびMtr、さらにCBZ、Fmoc、ベンジルおよびアセチルである。

20

30

【0190】

用語「ヒドロキシル保護基」は、概括的な言葉として同様に知られており、ヒドロキシル基を化学反応に対して保護するのに好適であるが、所望の化学反応が分子中の他の個所で行われた後に除去するのが容易である基に関する。かかる基の典型的なものは、前述の非置換または置換アリール、アラルキルまたはアシル基、さらにまたアルキル基である。それらが再び所望の化学反応または反応順序の後に除去されるので、ヒドロキシル保護基の性質およびサイズは重大ではない;好ましいのは、1~20個、特に1~10個の炭素原子を有する基である。ヒドロキシル保護基の例は、中でもベンジル、4-メトキシベンジル、p-ニトロ-ベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチルおよびアセチルであり、ここでベンジルおよびtert-ブチルが特に好ましい。

40

【0191】

用語「化合物の溶媒和物」は、それらの相互の引力のせいで形成される化合物上への不活性溶媒分子のアダクション(adduction)を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば一もしくは二水和物またはアルコールである。

【0192】

式(I)で表される化合物を、-使用する保護基に依存して-、例えば強酸を使用して、有利にはTFAまたは過塩素酸を使用して、しかしまた他の強無機酸、例えば塩酸または硫酸、強有機カルボン酸、例えばトリクロロ酢酸、またはスルホン酸、例えばベンゼンもしくはp-トルエンスルホン酸をも使用して、それらの官能性誘導体から遊離させる。

50

追加の不活性溶媒の存在は可能であるが、常に必要であるわけではない。

【0193】

好適な不活性溶媒は、好ましくは有機、例えばカルボン酸、例えば酢酸、エーテル、例えばTHFまたはジオキサン、アミド、例えばDMF、ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、さらにまたアルコール、例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノール、および水である。前述の溶媒の混合物は、さらに好適である。TFAを、好ましくは、さらなる溶媒を加えずに過剰において使用し、過塩素酸を、好ましくは酢酸および70%過塩素酸の比率9:1における混合物の形態において使用する。切断のための反応温度は、有利には約0と約50との間、好ましくは15と~30(RT)との間である。

【0194】

BOC、OBu^tおよびMtr基を、例えば、好ましくは、DCM中のTFAを使用して、またはジオキサン中の約3~5NのHClを使用して、15~30で切断することができ、Fmoc基を、ジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジンをDMFに溶解した約5~50%の溶液を使用して、15~30で切断することができる。

【0195】

水素化分解的に除去することができる保護基(例えばCBZ、ベンジルまたはそのオキサジアゾール誘導体からのアミノ基の遊離)を、例えば触媒(例えば、有利には担体、例えば炭素上の貴金属触媒、例えばパラジウム)の存在下での水素での処置によって切断することができる。ここでの好適な溶媒は、上に示したもの、特に例えばアルコール、例えばメタノールもしくはエタノール、またはアミド、例えばDMFである。水素化分解を、一般に、約0と100との間の温度および約1と200barとの間の圧力で、好ましくは20~30および1~10barで行う。CBZ基の水素化分解は、例えばメタノール中の5~10%Pd/C上で、またはPd/C上でギ酸アンモニウム(水素の代わりに)を使用して、メタノール/DMF中で20~30で良好に成功する。

【0196】

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレン;塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリ-フルオロ-メチルベンゼン、クロロホルムもしくはDCM;アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール;エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)もしくはジオキサン;グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム);ケトン、例えばアセトンもしくはブタノン;アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン(NMP)もしくはジメチル-ホルムアミド(DMF);ニトリル、例えばアセトニトリル;スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド(DMSO);二硫化炭素;カルボン酸、例えば酸もしくは酢酸;ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン;エステル、例えばEtOAc、あるいは該溶媒の混合物である。

【0197】

エステルを、例えば水中のLiOH、NaOHまたはKOH、水/THF、水/THF/エタノールまたは水/ジオキサンを使用して、0と100との間の温度で鹸化することができる。さらに、エステルを、例えば酢酸、TFAまたはHClを使用して加水分解することができる。

【0198】

遊離のアミノ基を、そのうえ、慣用のやり方で塩化アシルもしくは無水物を使用してアシル化するか、あるいは非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化するか、あるいはCH₃-C(=NH)-OEtと、有利には不活性溶媒、例えばDCMもしくはTHF中で、および/または塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジンの存在下で、-60と+30との間の温度で反応させることができる。

【0199】

明細書全体にわたって、用語脱離基は、好ましくはC1、Br、Iまたは反応的に修飾されたOH基、例えば1-6炭素原子を有する活性化されたエステル、イミダゾリドもしくはアルキルスルホニルオキシ（好ましくはメチルスルホニルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）または6-10炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくはフェニルもしくはpトリルスルホニルオキシ）を示す。

【0200】

典型的なアシル化反応におけるカルボキシル基の活性化のためのこのタイプのラジカルは、文献に（例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的学術書に）記載されている。

10

活性化されたエステルは、有利には、例えばHOBtまたはNヒドロキシスクシンイミドの添加を通して、in situで形成される。

【0201】

用語「薬学的に使用可能な誘導体」は、例えば式Iで表される化合物の塩およびいわゆるプロドラッグ化合物を意味するものと解釈される。

用語「プロドラッグ誘導体」は、例えばアルキルまたはアシル基、糖またはオリゴペプチドで修飾されており、生体中で迅速に切断されて活性化合物を形成する、式Iで表される化合物を意味するものと解釈される。

これらはまた、例えばInt. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) に記載のとおり、本発明に従う化合物の生分解性ポリマー誘導体も含む。

20

【0202】

本発明は、式(I)および関連の式に従う化合物を作製するための方法に関する。

本発明は、薬学的に許容し得る担体と一緒に、活性成分として、式(I)、式中すべての残基は上に定義されるとおりである、で表される少なくとも1つの化合物、または、その誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、ならびに、前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等を含む、医薬組成物に関する。

【0203】

本発明の目的において、用語「医薬組成物」は、1以上の活性成分、および、担体を構成する1以上の不活性成分を含む組成物または製品、ならびに、いずれか2つ以上の成分の組み合わせ、錯化もしくは凝集に、または、1つ以上の成分の解離に、または、1つ以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用に、直接的または間接的に起因するいずれの製品を指す。結果的に、本発明の医薬組成物は、本発明の少なくとも1つの化合物および薬学的に許容し得る担体、賦形剤またビヒクルを混和することによって作製されるいずれの組成物も包含する。

30

【0204】

本発明の医薬組成物はまた、第2活性成分またはその誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体ならびに前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等をさらに含むいずれの組成物も包含するが、ここでその第2活性成分は、式(I)、式中すべての残基は上に定義される、で表される化合物以外である。

40

【0205】

本発明は、免疫調節性異常または血液悪性腫瘍の処置および/または予防法(prophylaxis)（予防(prevention)）における使用のための、式(I)または上に記載のいずれか具体的な態様に従う化合物、ならびに、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体、溶媒和物および立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物等に関する。

【0206】

本発明の目的において、免疫調節性異常は、以下：全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アテローム性動脈硬化症、強皮症、自己免疫性肝炎、シェーグレン症候群、ループス腎炎、糸球体腎炎

50

、関節リウマチ、乾癬、重症筋無力症、免疫グロブリンA腎症、血管炎、移植片拒絶、筋炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病および喘息からなる群から選択される自己免疫疾患または慢性炎症性疾患であり、ならびに、血液悪性腫瘍は、以下：多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、マントル細胞リンパ腫からなる群から選択される疾患である。

【0207】

本発明は、LMP7の阻害に影響を受ける病状の予防および/または処置における使用のための、式(I)または上に記載のいずれか特定の態様に従う化合物およびその誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体ならびに前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等に関する。

10

【0208】

また本発明は、免疫調節性異常または血液悪性腫瘍の予防および/または処置における使用のための、式(I)または上に記載のいずれか特定の態様に従う化合物およびその誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体または立体異性体ならびに前述した各々の生理学的に許容し得る塩、あらゆる比率でのそれらの混合物等にも関する。特に、かかる場合において、免疫調節性異常は、筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis)、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、糸球体腎炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis)、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、乾癬、重症筋無力症、皮膚線維症(Dermal fibrosis)、腎線維症、心筋線維化、肝線維症、肺線維症、免疫グロブリンA腎症、血管炎、移植片拒絶、血液悪性腫瘍および喘息から選択される。

20

【0209】

医薬調製物は、ヒト医学および獣医学における医薬として用いられ得る。

本発明はさらに、

(a)有効量の、式(I)で表される化合物および/またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物等、ならびに、

(b)有効量のさらなる医薬活性成分
の個別のパックからなる、セット(キット)に関する。

【0210】

薬学的塩および他の形態

式(I)で表される該化合物を、それらの最終的な非塩形態において使用することができる。他方、本発明はまた、これらの化合物の、様々な有機および無機酸および塩基から当該技術分野において知られている手順によって誘導され得るそれらの薬学的に許容し得る塩の形態における使用に関する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、大部分、従来の方法によって調製される。

30

【0211】

式Iで表される化合物が酸性の中心、例えばカルボキシル基を含有する場合、その好適な塩の1つを、当該化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることによって生成することができる。かかる塩基は、例えば水酸化カリウムおよび水酸化ナトリウムを含むアルカリ金属水酸化物；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化カルシウム；ならびに様々な有機塩基、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチル-グルカミン(メグルミン)、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ベネタミン(benethamine)、ジエチルアミン、ピペラジン、リシン、L-アルギニン、アンモニア、トリエタノールアミン、ベタイン、エタノールアミン、モルホリンおよびトロメタミンである。塩基性中心を含有する式Iで表されるある化合物の場合、酸付加塩を、これらの化合物を薬学的に許容し得る有機および無機酸、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素または臭化水素、他の鉱酸およびそれらの対応する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキル-およびモノアリアル-スルホナート、例えばメタンスルホナート、エタンスルホナート、トルエンスルホナー

40

50

トおよびベンゼン - スルホナート、ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩、例えば炭酸塩、酢酸塩、トリフルオロ - 酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などで処置することによって形成することができる。

【 0 2 1 2 】

結果的に、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は、以下のものを含む：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼン - スルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳 - スルホン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、チクロ、ケイ皮酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩（ムチン酸から）、ガラクトuron酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタン - スルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パルモエート (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは限定を表さない。両方のタイプの塩を、好ましくはイオン交換樹脂手法を使用して生成するかまたは相互転換してもよい。

【 0 2 1 3 】

そのうえ、式 I で表される化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄（III）、鉄（II）、リチウム、マグネシウム、マンガン（III）、マンガン（II）、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩を含むが、これは限定を表すことを意図しない。前述の塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩カルシウムおよびマグネシウムである。

【 0 2 1 4 】

薬学的に許容し得る有機無毒性塩基から誘導される式 I で表される化合物の塩は、第一、第二および第三アミン、また天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジル - エチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノール - アミン、ジエチル - アミン、2 - ジエチル - アミノ - エタノール、2 - ジメチル - アミノ - エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチル - ピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン (hydrabamine)、イソプロピル - アミン、リドカイン、リシン、メグルミン（N - メチル - D - グルカミン）、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノール - アミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピル - アミンおよびトリス（ヒドロキシ - メチル） - メチルアミン（トロメタミン）の塩を含むが、これは限定を表すことを意図しない。

【 0 2 1 5 】

塩基性 N 2 含有基を含有する本発明の式 I で表される化合物を、剤、例えば（C 1 ~ C 4）アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよび tert - ブチル；ジ（C 1 ~ C 4）アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；（C 10 ~ C 18）アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにアリアル - （C 1 ~ C 4）アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルを使用して四級化することができる。式 I で表される水溶性および油溶性の化合物とともに、かかる塩を使用して調製することができる。

【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

好ましい上述の薬学的塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンを含むが、これは限定を表すことを意図しない。

【0217】

式(I)で表される塩基性化合物の酸付加塩を、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用のやり方で塩の形成を引き起こさせることによって調製する。遊離塩基を、塩形態を塩基と接触させ、遊離塩基を慣用のやり方で単離することによって再生することができる。遊離塩基形態は、ある点において、ある物理的特性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、その対応する塩形態と異なる；しかしながら、本発明の目的において、塩は、他の点ではその夫々の遊離塩基形態に対応する。

10

【0218】

述べたとおり、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属またはアミン、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンを使用して生成する。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノール - アミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

20

【0219】

式Iで表される酸性化合物の塩基付加塩を、遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させ、塩の生成を慣用のやり方で引き起こさせることによって調製する。遊離酸を、塩形態を酸と接触させ、遊離酸を慣用のやり方で単離することによって再生することができる。遊離酸形態は、ある点において、ある物理的特性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、その対応する塩形態と異なる；しかしながら、本発明の目的において、塩は、他の点ではその夫々の遊離酸形態に対応する。

【0220】

式(I)で表される化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成することができる1つよりも多い基を含有する場合、式Iはまた、多重塩をも包含する。典型的な多重塩形態は、例えば重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウムおよび三塩酸塩を含むが、これは限定を表すことを意図しない。

30

【0221】

上で述べたことに関して、本文脈における用語「薬学的に許容し得る塩」は、特に、この塩形態が、活性化化合物に対して、前に使用されていた活性化化合物の遊離形態または活性化化合物のあらゆる他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的特性を付与する場合には、式Iで表される化合物をその塩の1種の形態で含む活性成分を意味するものと解釈されることが明らかである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、この活性成分に前には有していなかった所望の薬物動態学的特性を初めて提供することができ、さらに活性成分の薬力学に対して身体におけるその治療的有効性に関する正の影響を有することができる。

40

【0222】

それらの分子構造のせいで、式(I)で表される化合物はキラルであり、結果的に様々な鏡像異性体形態で存在し得る。それらは、したがって、ラセミ体形態または光学的に活性な形態で存在し得る。

本発明に従う化合物のラセミ化合物または立体異性体の薬学的活性が異なり得るので、鏡像異性体を使用することが望ましい場合がある。これらの場合において、最終生成物またはさらに中間体を、当業者に知られている化学的もしくは物理的手段によって鏡像異性体化合物に分離するか、またはさらに合成においてそれ自体で用いられ得る。

【0223】

50

ラセミ体のアミンの場合において、ジアステレオマーが、光学的に活性な分割剤との反応によって混合物から形成する。好適な分割剤の例は、光学的に活性な酸、例えば酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、好適なN保護されたアミノ酸（例えばN-ベンゾイルプロリンもしくはN-ベンゼンスルホニルプロリン）、または様々な光学的に活性な樟脳スルホン酸の（R）および（S）形態である。また有利なのは、光学的に活性な分割剤（例えばジニトロベンゾイルフェニルグリシン、三酢酸セルロースまたはシリカゲル上で固定化された炭水化物またはキラルに誘導体化されたメタクリレートポリマーの他の誘導体）の補助によるクロマトグラフィー的鏡像異性体分割である。この目的のために適している溶離剤は、例えば比率82：15：3における水性またはアルコール性溶媒混合物、例えばヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリルである。

10

【0224】

本発明はそのうえ、式Iおよび関連する式で表される化合物の、少なくとも1種のさらなる医薬活性成分、好ましくは多発性硬化症の処置において使用する医薬、例えばクラドリピンもしくは別の共同剤(co-agent)、例えばインターフェロン、例えばPEG化された、もしくはPEG化されていないインターフェロン、好ましくはインターフェロンベータと、および/または血管機能を改善する化合物と組み合わせでの、あるいは免疫抑制薬、例えばフィンゴリモド；シクロスポリン、ラパマイシンもしくはアスコマイシン、またはそれらの免疫抑制性類似体、例えばシクロスポリンA、シクロスポリンG、FK-506、ABT-281、ASM981、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシンなど；副腎皮質ステロイド；シクロホスファミド；アザチオプリン；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリピン；ミコフェノール添加；ミコフェノール酸モフェチル；15-デオキシスベルグアリン；吉草酸ジフルコルトロン；ジフルプレドナート；ジプロピオン酸アルクロメタゾン；アムシノニド；アムサクリン；アスパラギナーゼ；アザチオプリン；バシリキシマブ；ジプロピオン酸ベクロメタゾン；ベータメタゾン；酢酸ベータメタゾン；ジプロピオン酸ベータメタゾン；リン酸ベータメタゾンナトリウム；吉草酸ベータメタゾン；ブデソニド；カプトプリル；クロルメチンクロルヒドレート；クラドリピン；プロピオン酸クロベタゾール；酢酸コルチゾン；コルチバゾール；シクロホスファミド；シタラピン；ダクリズマブ；ダクチノマイシン；デソニド；デスオキシメタゾン；デキサメタゾン；酢酸デキサメタゾン；イソニコチン酸デキサメタゾン；メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム；リン酸デキサメタゾン；デキサメタゾンテブテート；酢酸ジクロリソン；ドキシソルピシンクロルヒドレート；エピルピシンクロルヒドレート；フルクロロンアセトニド；酢酸フルドロコルチゾン；フルドロキシコルチド；ピバリン酸フルメタゾン；フルニソリド；フルオシノロンアセトニド；フルオシノニド；フルオコルトロン；ヘキサノン酸フルオコルトロン；ピバリン酸フルオコルトロン；フルオロメトロン；酢酸フルプレドニデン；プロピオン酸フルチカゾン；ゲムシタピンクロルヒドレート；ハルシノニド；ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン；メルファラン；メプレドニゾン；メルカプトプリン；メチルプレドニソロン；酢酸メチルプレドニソロン；ヘミコハク酸メチルプレドニソロン；ミソプロストール；ムロモナブ-cd3；ミコフェノール酸モフェチル；酢酸パラメタゾン；プレドナゾリン(prednazoline)、プレドニゾロン；酢酸プレドニゾロン；カプロン酸プレドニゾロン；メタスルホ安息香酸プレドニゾロンナトリウム；リン酸プレドニゾロンナトリウム；プレドニゾン；プレドニリデン；リファンピシン；リファンピシンナトリウム；タクロリムス；テリフルノミド；サリドマイド；チオテパ；ピバリン酸チキソコルトール；トリアムシノロン；ヘミコハク酸トリアムシノロンアセトニド；トリアムシノロンベネトニド；二酢酸トリアムシノロン；トリアムシノロンヘキサセトニド；免疫抑制モノクローナル抗体、例えば白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えばMHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD40、CD45もしくはCD58またはそれらの配位子；あるいは他の免疫修飾化合物、例えばCTLA41g、あるいは他の接着分子阻害剤、例えばmAbsまたはセレクトインアンタゴニストおよ

20

30

40

50

びV L A - 4 アンタゴニストを含む低分子量阻害剤と組み合わせての使用に関する。

【 0 2 2 5 】

好ましい組成物は、シクロスポリン A、F K 5 0 6、ラパマイシンまたは 4 0 - (2 - ヒドロキシ) エチル - ラパマイシンおよびフィンゴリモドを有するものである。これらのさらなる医薬、例えばインターフェロンベータを、付随して、または連続的に、例えば皮下、筋肉内もしくは経口経路によって投与してもよい。

【 0 2 2 6 】

これらの組成物は、ヒト医学および獣医学における医薬として使用され得る。

医薬処方物を、投薬単位あたり所定量の活性化合物を含む投薬単位の形態で投与することができる。かかる単位は、処置される疾患状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存して、例えば 0 . 5 m g ~ 1 g、好ましくは 1 m g ~ 7 0 0 m g、とりわけ好ましくは 5 m g ~ 1 0 0 m g の本発明に従う化合物を含むことができ、または医薬処方物を、投薬単位あたり所定量の活性成分を含む投薬単位の形態で投与することができる。好ましい投薬単位処方物は、前に示したように毎日の用量もしくは部分的用量を含むもの、または活性化合物のその対応する部分である。さらに、このタイプの医薬処方物を、薬学分野において一般に知られている方法を使用して調製することができる。

【 0 2 2 7 】

医薬処方物を、あらゆる所望の好適な方法による、例えば経口（頬側もしくは舌下を含む）、直腸内、鼻腔内、局所的（頬側、舌下もしくは経皮的を含む）、腔内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む）方法による投与に適合させることができる。かかる処方物を、薬学分野において知られているすべての方法を使用して、例えば活性成分を賦形剤（単数もしくは複数）またはアジュバント（単数もしくは複数）と合わせることによって調製することができる。

【 0 2 2 8 】

経口投与に適応した医薬処方物を、別個の単位、例えばカプセルもしくは錠剤；散剤もしくは顆粒；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液；食用発泡体もしくは発泡体食品；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして投与することができる。

【 0 2 2 9 】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合において、活性成分構成要素を、経口的な、無毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと混ぜ合わせることができる。散剤を、化合物を好適な微細な大きさに粉碎し、それを粉碎した薬学的賦形剤、例えば食用炭水化物、例えばデンプンまたはマンニトールと、同様のやり方で混合することによって調製する。風味剤、保存剤、分散剤および色素が、同時に存在してもよい。

【 0 2 3 0 】

カプセルを、上に記載のとおり散剤混合物を調製し、成形したゼラチン殻をそれで充填することによって製造する。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態での高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールを、充填操作の前に散剤混合物に加えることができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムを、同様に、カプセルを服用した後の医薬の利用可能性を改善するために加えてもよい。

【 0 2 3 1 】

加えて、所望によりまたは所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料を、同様に混合物中に組み込むことができる。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ - ラクトース、トウモロコシから作製された甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどを含む。これらの投薬形態において使用する潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど

10

20

30

40

50

を含む。崩壊剤は、限定されずにデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどを含む。

【0232】

錠剤を、例えば散剤混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることによって処方する。散剤混合物は、好適なやり方において粉碎された化合物を、上に記載のとおり希釈剤または塩基と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムと混合することによって調製される。散剤混合物を、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロースの溶液またはポリマー材料で湿潤させ、それをふるいに通過させて押圧することによって顆粒化することができる。顆粒化の代替として、散剤混合物を、打錠機に通し、不均一な形状の塊を得、それを崩壊させて、顆粒を形成することができる。

10

【0233】

顆粒を、錠剤流延型への粘着を防止するためにステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることによって潤滑化することができる。潤滑化した混合物を、次に圧縮して、錠剤を得る。活性成分をまた、自由流動の不活性賦形剤と混ぜ合わせ、次に直接圧縮して、顆粒化または乾燥圧縮ステップを行わずに錠剤を得ることができる。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層および/または光沢層からなる透明な、または不透明な保護層が、存在してもよい。色素を、異なる投薬単位間を区別することができるためにこれらのコーティングに加えることができる。

20

【0234】

経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤を、投薬単位の形態で調製し、したがって所定量が予め特定された量の化合物を含むようにすることができる。シロップを、化合物を水性溶液中に好適な風味剤とともに溶解することによって調製することができる。一方エリキシル剤を、無毒性アルコール性ビヒクルを使用して調製する。懸濁液を、化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることによって処方することができる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル、保存剤、風味添加剤、例えばペパーミント油もしくは天然甘味剤もしくはサッカリン、または他の人工甘味料などを、同様に加えることができる。

30

【0235】

経口投与のための投薬単位処方物を、所望により、マイクロカプセル中にカプセル封入することができる。処方物はまた、放出が延長されるかまたは遅延されるように、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどの中にコーティングするかまたは包埋することによっても調製することができる。

【0236】

式(I)で表される化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物および生理学的に官能性の誘導体ならびに他の活性成分はまた、リポソーム送達系、例えば小さな単層小胞 (small unilamellar vesicles)、大きな単層小胞 (large unilamellar vesicles) および多層小胞 (multilamellar vesicles) の形態でも投与することができる。リポソームを、様々なリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンから形成することができる。

40

【0237】

式(I)で表される化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物および生理学的に官能性の誘導体ならびに他の活性成分をまた、化合物分子が結合する個別の担体としてモノクローナル抗体を使用して送達することができる。当該化合物をまた、標的化された医薬担体としての可溶性ポリマーに結合させることができる。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルにより置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピル-メタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラタミドフェノール (polyh

50

ydroxyethylaspartamidophenol)またはポリエチレンオキシドポリリシンを包含してもよい。当該化合物をさらに、医薬の制御された放出を達成するのに適する生分解性ポリマーの群、例えばポリ乳酸、ポリ - エプシロン - カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ - オルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋ブロックコポリマーまたは両親媒性のブロックコポリマーに結合させてもよい。

【0238】

経皮的投与に適応した医薬処方物を、レシピエントの表皮との長期間の、密接な接触のための独立した硬膏剤として投与することができる。よって、例えば、活性成分を、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に概括的な言葉として記載されているように、イオン泳動により硬膏剤から送達することができる。

10

【0239】

局所的投与に適応した医薬化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたは油として処方することができる。

【0240】

目または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、処方物を、好ましくは、局所用軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を施与するための処方物の場合において、活性成分を、パラフィン系または水混和性クリームベースのいずれかとともに用いられ得る。あるいはまた、活性化合物を処方して、水中油型クリームベースまたは油中水型ベースを有するクリームを得ることができる。

20

【0241】

目への局所的適用に適応した医薬処方物は、点眼剤を含み、ここで活性成分を、好適な担体、特に水性溶媒中に、溶解するかまたは懸濁させる。

口における局所的適用に適応した医薬処方物は、薬用キャンディー、トローチおよび洗口剤を包含する。

直腸内投与に適応した医薬処方物を、坐剤または浣腸剤の形態で投与することができる。

【0242】

担体物質が固体であって鼻腔内投与に適合した医薬処方物は、例えば20～500ミクロンの範囲内の粒子の大きさを有する粗い粉末を含み、それを、嗅ぎタバコを服用するやり方において、すなわち鼻に近接して保持した散剤を含む容器からの鼻道を介しての迅速な吸入によって投与する。担体物質としての液体とともに鼻腔内スプレーまたは点鼻剤としての投与に好適な処方物は、水または油に溶解した活性成分溶液を包含する。

30

【0243】

吸入による投与に適応した医薬処方物は、微細粒子状細粉またはミストを包含し、それを、エアゾール、噴霧器または吸入器を有する様々なタイプの加圧ディスペンサーによって生じさせることができる。

膣内投与に適合した医薬処方物を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレー処方物として投与することができる。

【0244】

40

非経口投与に適応した医薬処方物は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、それによって処方物が処置すべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに水性の、および非水性の無菌懸濁液であって、懸濁媒体および増粘剤を含んでいてもよいものを含む。処方物を、単一用量または複数用量の容器、例えばシールされたアンプルおよびバイアルにおいて投与し、使用の直前に滅菌の担体液体、例えば注射目的のための水を加えることのみを要するように、フリーズドライ(freeze-dried) (凍結乾燥(lyophilised)) 状態で貯蔵することができる。

【0245】

レシピに従って調製される注射溶液および懸濁液は、滅菌された散剤、顆粒および錠剤から調製され得る。

50

上でとりわけ述べられた構成成分に加えて、処方物もまた、処方物の具体的なタイプに関して当該分野において通常の他の剤を含んでいてもよいことは、言うまでもない；よって、例えば、経口投与に好適な処方物は、風味剤を含んでいてもよい。

【 0 2 4 6 】

式 I で表される化合物および他の活性成分の治療的有効量は、例えば動物の年齢および体重、処置を必要とする正確な疾患状態およびその重篤度、処方物の性質および投与の方法を含む多くの因子に依存し、最終的には処置する医師または獣医師によって決定される。しかしながら、化合物の有効量は、一般に、1日あたり 0 . 1 ~ 1 0 0 m g / レシピエント（哺乳動物）の体重 1 k g の範囲内、とりわけ典型的には1日あたり 1 ~ 1 0 m g / 体重 1 k g の範囲内である。よって、体重が 7 0 k g である成体の哺乳動物についての1日あたりの実際の量は、通常は 7 0 と 7 0 0 m g との間であり、ここで、この量を、1日あたりの個々の用量として、または通常は1日あたり一連の部分用量（例えば2回分、3回分、4回分、5回分もしくは6回分）において投与し、したがって合計の1日用量が同一であるようにすることができる。その塩もしくは溶媒和物の、または生理学的に官能性の誘導体の有効量を、化合物自体の有効量の比として決定することができる。

10

【 0 2 4 7 】

本発明はそのうえ、スフィンゴシン - 1 - ホスファート関連障害に罹患した対象を処置する方法に関し、前記方法は、該対象に、有効量の式（I）で表される化合物を投与することを含む。本発明は、好ましくは、スフィンゴシン - 1 - ホスファート - 1 関連障害が自己免疫障害または過敏性の免疫応答と関連する状態である方法に関する。

20

【 0 2 4 8 】

本発明はそのうえ、免疫調節性異常または血液悪性腫瘍に罹患した対象を処置する方法に関し、前記方法は、該対象へ式（I）で表される化合物を、該免疫調節性異常または血液悪性腫瘍を処置するのに有効な量で投与することを含む。本発明は、好ましくは、免疫調節性異常が自己免疫または慢性炎症性疾患である方法に関する。

【 0 2 4 9 】

例

¹ H N M R :

Bruker 400 MHz

H P L C :

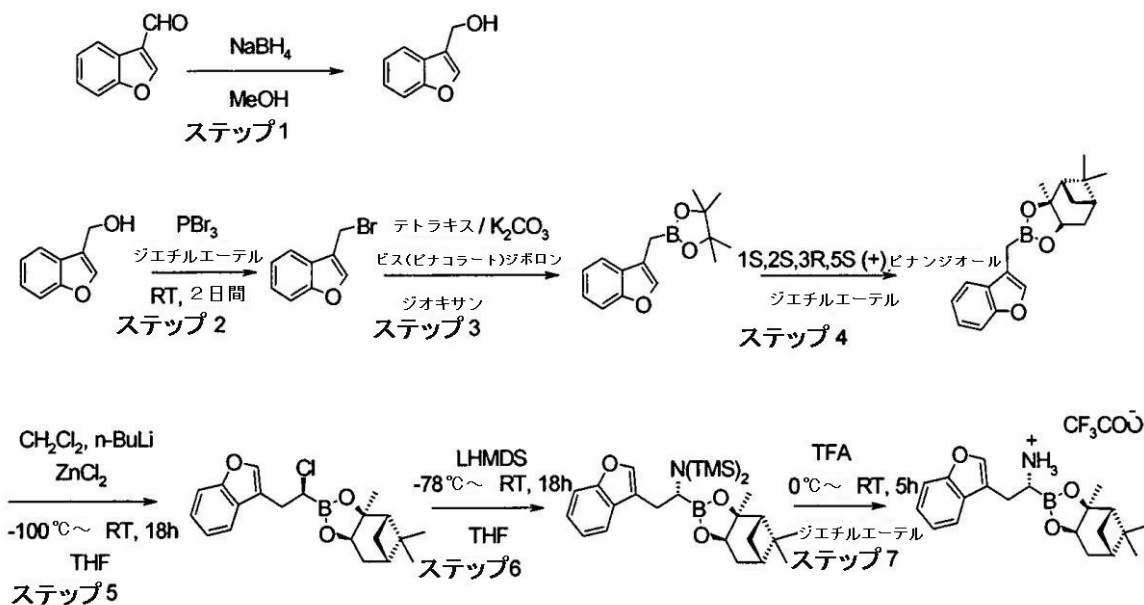
方法 : HPLC 19/533 EliteLa Chrom 70173815 ; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8 . 1 m i n ; 2 m L / m i n ; 2 1 5 n m ; 緩衝液 A : 0 . 0 5 % T F A / H ₂ O ; 緩衝液 B : 0 . 0 4 % T F A / A C N ; 0 . 0 ~ 0 . 2 m i n 5 % 緩衝液 B ; 0 . 2 ~ 8 . 1 m i n 5 % ~ 1 0 0 % 緩衝液 B ; 8 . 1 ~ 1 0 . 0 m i n 1 0 0 % ~ 5 % 緩衝液 B

30

【 0 2 5 0 】

中間体 1 a :

【化 3 7】



10

【 0 2 5 1】

ステップ 1 : ベンゾフラン - 3 - イルメタノール

20

メタノール (5 0 m L) 中 1 - ベンゾフラン - 3 - カルバルデヒド (5 g 、 3 4 . 2 m m o l) の溶液を氷で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (1 . 9 g 、 5 1 . 3 m m o l) を少しずつ添加した。反応混合物を室温にて 1 h 撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を飽和塩化アンモニウムと酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物 (5 . 0 g 、 無色液体、 9 8 %) を精製せずに次のステップへそのまま用いた。

【 0 2 5 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 4.86 (s, 2H)。

【 0 2 5 3】

30

ステップ 2 : 1 - (プロモメチル) - 3 - エチルベンゼン

ジエチルエーテル (5 0 m L) 中ベンゾフラン - 3 - イルメタノール (5 . 0 g 、 3 3 . 7 m m o l) の冷却 (0) 溶液を三臭化リン (1 . 1 m L 、 1 1 . 2 m m o l) で処置し、反応混合物を 0 にて 3 0 m i n 撹拌した。反応混合物を次いで、氷中へ注ぎ入れ、エーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物 (7 . 1 g 、 黄色液体、 1 0 0 %) を精製せずに次のステップへそのまま用いた。

【 0 2 5 4】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 7.74-7.71 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 4 . 65 (s, 2H)。

【 0 2 5 5】

40

ステップ 3 : 2 - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

脱気された 1 , 4 - ジオキサン (7 0 m l) 中 3 - (プロモメチル) ベンゾフラン (7 . 1 g 、 3 3 . 8 m m o l) の溶液を、ビス (ピナコラート) ジボロン (1 0 . 3 g 、 4 0 . 5 m m o l) 、炭酸カリウム (1 3 . 9 g 、 1 0 1 . 0 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 . 9 g 、 1 . 7 m m o l) で処置し、混合物を 1 0 0 にて 1 2 h 加熱した。フラスコの内容物を室温まで冷却し、セライトベッド (a celite bed) に通して濾過した。濾過物を濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、石油エーテル中 2 ~ 5 % の酢酸エチルで溶離することで、表題化合物 (6 . 1 g 、 6 9 %) が黄色液体として得られた。

50

【 0 2 5 6 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.29 (s, 12H)。

【 0 2 5 7 】

ステップ4: 2 - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) ボロン酸 (+) - ピナンジオールエステル

ジエチルエーテル (60 ml) 中 2 - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (6.1 g、23.6 mmol) の溶液を、(1S, 2S, 3R, 5S) - (+) - ピナンジオール (6.0 g、35.4 mmol) で処置した。反応混合物を室温にて12 h 攪拌し、次いで混合物を水で2度、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、石油エーテル中5%の酢酸エチルで溶離することで、表題化合物 (6.3 g、82%) が与えられた。

10

【 0 2 5 8 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.58-7.56 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 1.88, 8.76$ Hz, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.22-2.21 (m, 1H), 2.08 (t, $J = 5.88$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 10.92$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H)。GCMS: m/z : 310。

【 0 2 5 9 】

ステップ5: [(1S) - 1 - クロロ - 2 - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) ボロン酸 (+) - ピナンジオールエステル

20

ジクロロメタン (6.3 ml、60.9 mmol) および無水テトラヒドロフラン (36 ml) の冷却された (-100) 混合物へ、 n - ブチルリチウム (ヘキサン中1.6 M、14.0 ml、(22.3 mmol) を20 min にわたり加えた。-100 にて20 min 攪拌した後、無水THF (22 ml) 中 2 - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) ボロン酸 (+) - ピナンジオールエステル (6.3 g、20.3 mmol) の溶液を20 min にわたり加えた。次いで塩化亜鉛 (THF 中0.5 M、36.5 mL、18.2 mmol) の溶液を、-100 にて30 min にわたり加えた。混合物が室温に達したら18 h 攪拌し、濃縮した。得られた油へジエチルエーテルおよび飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空濃縮した。残渣 (7.3 g、99%) を次のステップへそのまま用いた。

30

【 0 2 6 0 】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.60-7.57 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.06 (t, $J = 5.84$ Hz, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 11.04$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H)。GCMS: m/z : 358.2。

【 0 2 6 1 】

ステップ6: [(1R) - 1 - [ビス(トリメチルシリル)アミノ] - 2 - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) ボロン酸 (+) - ピナンジオールエステル

40

40 ml の無水テトラヒドロフラン中 [(1S) - 1 - クロロ - 2 - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) ボロン酸 (+) - ピナンジオールエステル (7.3 g、20.3 mmol) の冷却された (-78) 溶液へ、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中1 M、25.5 ml、25.5 mmol) を加えた。混合物を室温にしたら18 h 攪拌し、乾固するまで濃縮した。得られた残渣へヘキサンを加え、次いで沈殿した固体を濾別した。濾過物を濃縮させることで必要な粗生成物 (6.7 g、68%) が与えられ、それを次のステップへ精製せずにそのまま用いた。

【 0 2 6 2 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.60-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.31 (dd, $J = 1.56, 8.70$ Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.15-2.14 (m, 1H), 2.03 (t, $J = 5.68$ Hz, 1H),

50

1.88-1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.01 (d, J = 10.88 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.09 (s, 18H)。

【0263】

ステップ7: [(1R)-1-アミノ-2-(ベンゾフラン-3-イルメチル)ボロン酸(+)-ピナンジオールエステルトリフルオロ酢酸塩

ジエチルエーテル(30 ml)中[(1R)-1-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]-2-(ベンゾフラン-3-イルメチル)ボロン酸(+)-ピナンジオールエステル(6.7 g, 13.9 mmol)の冷却された(0)溶液を、トリフルオロ酢酸(3.2 ml, 41.7 mmol)の滴下で処置した。反応混合物を次いでRTにて3 h 攪拌した。沈殿が見られた。反応混合物を0℃まで冷却して濾過した。濾過された個体を冷エーテルで洗浄し真空下で乾燥させることで、表題化合物(2.3 g, 白色固体, 36%)が与えられた。

10

【0264】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.66 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 3H), 1.94 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.01 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 0.75 (s, 3H)。

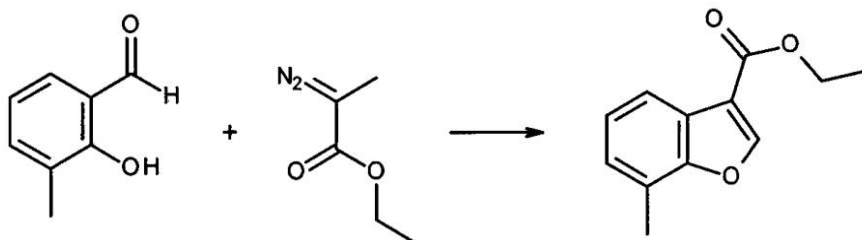
【0265】

中間体1b: 2-(7-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラ-トリシクロ[6.1.1]デカ-4-イル)-エチルアミン塩酸塩

20

ステップ1: 7-メチル-ベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル

【化38】



30

ジクロロメタン(120 ml)中2-ヒドロキシ-3-メチル-ベンズアルデヒド(20.00 g; 139.55 mmol; 1.00 eq.)の溶液へ、テトラフルオロホウ酸ジエチルエーテル複合体(1.88 ml; 13.96 mmol; 0.10 eq.)を加えた。得られた暗赤色混合物へ、ジクロロメタン(80 ml)中ジアゾ酢酸エチル(31.70 ml; 300.04 mmol; 2.15 eq.)を、25~30℃(内部温度)にて約50 min、ゆっくり滴加した。(注: N₂の放出が観察された)。16 h後、濃H₂SO₄を加えた。反応混合物を30 min 攪拌した。反応混合物を次いで、固体NaHCO₃で中和し、セライトに通して濾過し、濾過物を濃縮することで粗残渣が得られた。残渣を、石油エーテル中2%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製することで、7-メチル-ベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル(19.00 g; 86.83 mmol; 62.2%; 黄色油; 精製産物)が与えられた。

40

【0266】

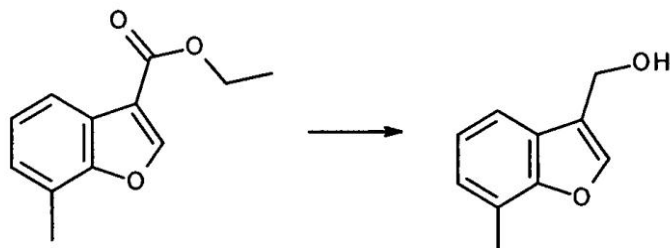
HPLC(方法A): RT 4.98 min (HPLC純度 93%)

¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃: 8.27 (s, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.39-4.45 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.16 Hz, 3H)。

【0267】

ステップ2: (7-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-メタノール

【化 3 9】



ジクロロメタン (190.00 ml; 10.00 V) 中 7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - カルボン酸エチルエステル (19.00 g; 86.83 mmol; 1.00 eq.) の溶液へ、窒素下で、水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン 1.0 M) (191.03 ml; 191.03 mmol; 2.20 eq.) を - 78 にて滴加した。反応混合物が RT まできたら 1 h 攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、1.5 N HCl の水溶液でクエンチした。得られた混合物 (溶媒に懸濁された粘着性の固体塊を有した) を酢酸エチルで希釈し、セライトに通して濾過した。セライトベッドを酢酸エチルおよびジクロロメタンで徹底的に洗浄した。濾過物を蒸発させたら粗残渣が得られた。セライトベッドに残存していた固体を取り、酢酸エチルですりつぶし濾過した。濾過物を粗残渣と一緒に混合し、蒸発させた。このようにして得られた残渣を酢酸エチル中に取り込ませ、1.5 N HCl の水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル中 40 ~ 50 % 酢酸エチルを溶離剤として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することで、(7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - メタノール (8.20 g; 48.40 mmol; 55.7 %; 淡黄色油; 精製産物) が得られた。

【0268】

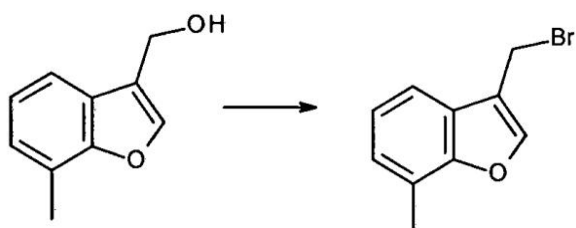
HPLC (方法 A): RT 3.33 min.、(HPLC 純度 95.7%)。

^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.64 (s, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 7.20$ Hz, 1H), 4.86-4.86 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。

【0269】

ステップ 3: 3 - (プロモメチル) - 7 - メチル - ベンゾフラン

【化 4 0】



ジエチルエーテル (82.00 ml; 10.00 V) 中 (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - メタノール (8.20 g; 48.40 mmol; 1.00 eq.) の氷冷された溶液へ、窒素雰囲気下で、三臭化リン (1.53 ml; 16.12 mmol; 0.33 eq.) を滴加し、反応混合物を氷冷条件にて 30 分間攪拌した。反応混合物を氷中へ注ぎ入れ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮することで、3 - プロモメチル - 7 - メチル - ベンゾフラン (10.00 g; 44.43 mmol; 91.8 %; 無色油) が与えられた。粗生成物を次のステップへ精製せずに用いた。

【0270】

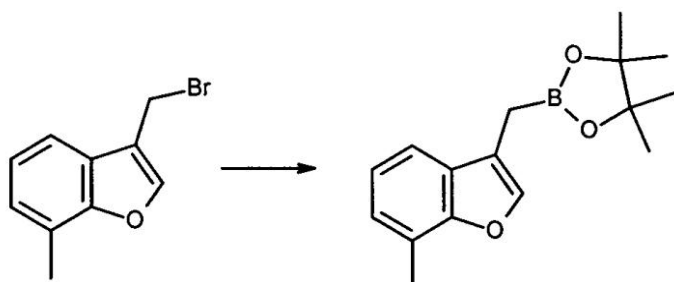
^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.71 (s, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。

【0271】

ステップ 4: 7 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキ

サボロラン - 2 - イルメチル) - ベンゾフラン

【化 4 1】



脱気されたジオキサン - 1, 4 (100.00 ml; 10.00 V) 中 3 - ブロモメチル - 7 - メチル - ベンゾフラン (10.00 g; 44.43 mmol; 1.00 eq.) の溶液へ、ビス (ピナコラート) ジボロン (13.68 g; 53.31 mmol; 1.20 eq.)、乾燥された K_2CO_3 (18.61 g; 133.28 mmol; 3.00 eq.) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2.57 g; 2.22 mmol; 0.05 eq.) を加えた。反応混合物を次いで、100 にて窒素雰囲気下 16 h 加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトに通して濾過した。濾過物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させてブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮した。粗製物を、石油エーテル中 2 % 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製することで、7 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イルメチル) - ベンゾフラン (5.00 g; 18.37 mmol; 41.4%; 無色液体; 精製産物) が得られた。

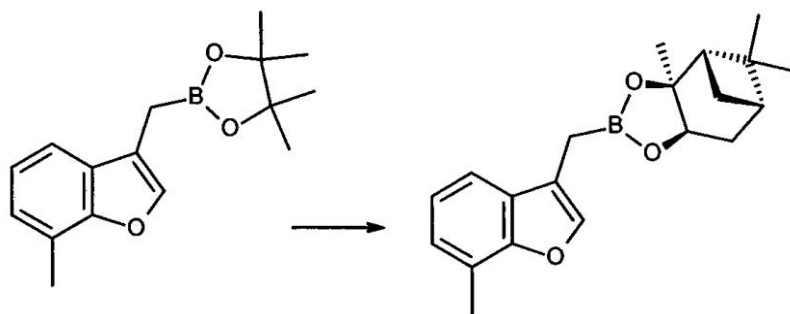
【0272】

1H NMR, 400 MHz, DMSO- d_6 : 7.65 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.16 (s, 12H)。

【0273】

ステップ 5: トリメチル - 4 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02, 6] デカン

【化 4 2】



Et_2O (50.00 ml; 10.00 V) 中 7 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イルメチル) - ベンゾフラン (5.00 g; 18.37 mmol; 1.00 eq.) の氷冷された溶液へ、窒素雰囲気下で、1S, 2S, 3R, 5S - (+) - 2, 3 - ピナンジオール (4.69 g; 27.56 mmol; 1.50 eq.) を加え、反応混合物を RT にて 14 h 撹拌した。TLC 分析によって反応の完了が示された。反応混合物をブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で洗浄して濃縮した。粗製物を、石油エーテル中 2 % 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することで、(1S, 2S, 6R, 8S) - 2, 9, 9 - トリメチル - 4 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02, 6] デカン (5.00 g; 13.00 mmol; 70.7%; 無色液体; 精製産物) が得られた。

【0274】

10

20

30

40

50

G C M S : m / z : 3 2 4 . 2

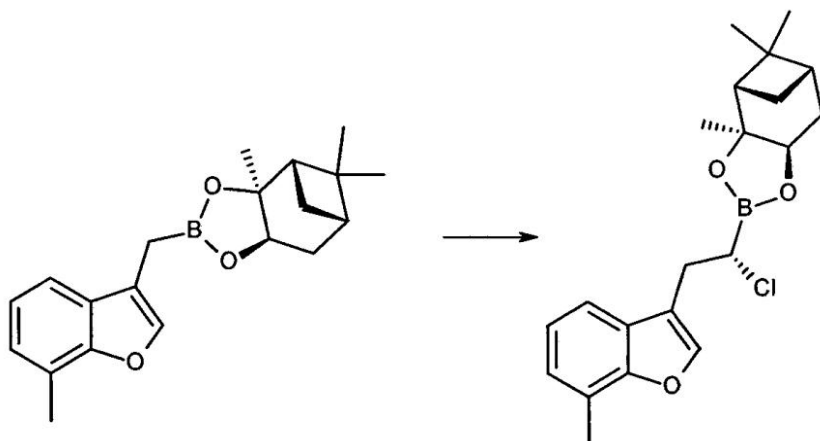
^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.53-7.55 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.12-7.27 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 5.76$ Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.12-1.15 (m, 1H), 0.85 (s, 3H)。

【 0 2 7 5 】

ステップ 6 : (1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 4 - [1 - クロロ - 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカン

【 化 4 3 】

10



20

THF (4 0 m L) 中ジクロロメタン (2 . 9 6 m l ; 4 6 . 2 6 m m o l ; 3 . 0 0 e q .) を、窒素の陽圧下で R B フラスコに入れ、液体窒素 - エタノール混合物を使用して - 9 5 まで冷却した。内部温度が - 9 5 と - 1 0 0 との間に維持され得るように、これへ、*n* - ブチルリチウム (ヘキサン中 1 . 6 M) (1 0 . 6 0 m l ; 1 6 . 9 6 m m o l ; 1 . 1 0 e q .) を、R B フラスコの側面を通して滴加した (中ぐらいの速度にて、添加に約 3 0 m i n かった)。添加後、反応混合物を 2 0 分間攪拌した。反応の経過中、白色沈殿物が形成された (内部温度を - 9 5 と - 1 0 0 との間に維持した)。次いで、内部温度が - 9 5 と - 1 0 0 との間に維持され得るように、THF (2 0 m L) 中 (1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 4 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカン (5 . 0 0 g ; 1 5 . 4 2 m m o l ; 1 . 0 0 e q .) の溶液を、R B フラスコの側面を通して滴加した (約 2 5 m i n)。

30

【 0 2 7 6 】

添加後すぐに、内部温度が - 9 5 と - 1 0 0 との間に維持され得るように、塩化亜鉛 (THF 中 0 . 5 M) (2 7 . 7 6 m l ; 1 3 . 8 8 m m o l ; 0 . 9 0 e q .) を、R B フラスコの側面を通して滴加した (中ぐらいの速度にて、添加に約 4 5 m i n かった)。反応混合物が次いで、ゆっくり R T に到達したら、R T にて 1 6 h 攪拌した。反応混合物を濃縮した (浴の温度 3 0)。残渣をジエチルエーテルと飽和 NH_4Cl 溶液との間で分配した。有機層分離し、上で乾燥させて濃縮したことで (浴の温度 3 0)、(1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 4 - [1 - クロロ - 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカン (5 . 9 0 g ; 1 5 . 8 3 m m o l ; 1 0 2 . 7 % ; 茶色液体 ; 粗生成物) が与えられた。

40

【 0 2 7 7 】

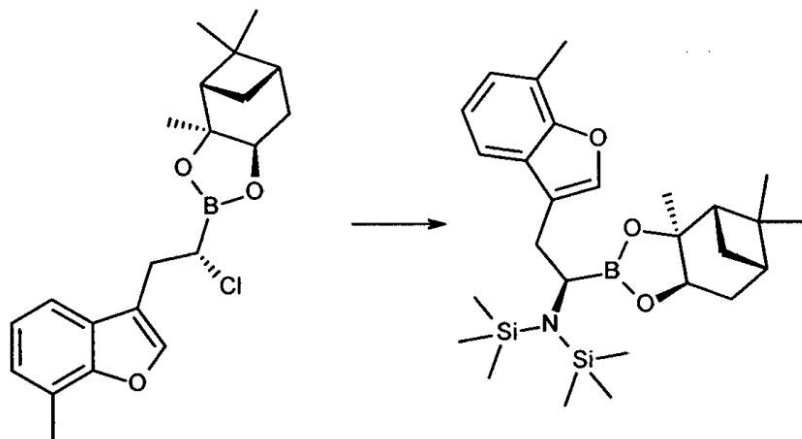
^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.57 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 4.34-4.36 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 5.88$ Hz, 1H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.06-1.09 (m, 1H), 0.85 (s, 3H)。

50

【0278】

ステップ7: ((1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [1 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル) - 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02, 6]デカン

【化44】



10

THF (40.00 ml; 6.78 V) 中 ((1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [1 - クロロ - 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02, 6]デカン (5.90 g; 15.83 mmol; 1.00 eq.) の溶液を、窒素の陽圧雰囲気下で、-78 まで冷却した。これへ、リチウム (ピストリメチルシリル) アミド (THF 中 1.0 M) (17.41 ml; 17.41 mmol; 1.10 eq.) の溶液を、30 分間の期間にわたり滴加した。反応混合物が RT に到達したら、RT にて 18 h 撹拌した。反応混合物を 30 にて蒸発させた。

20

【0279】

残渣を n - ヘキサンですりつぶし、形成された固体を濾過した。濾過物を 30 にて濃縮することで、((1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [1 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル) - 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02, 6]デカン (6.00 g; 12.06 mmol; 76.2%; 暗褐色油; 粗生成物) が得られた。

30

粗生成物を次のステップへ精製せずに用いた。生成物を ^1H - NMR で確認し、LCMS 条件において不安定であった。

【0280】

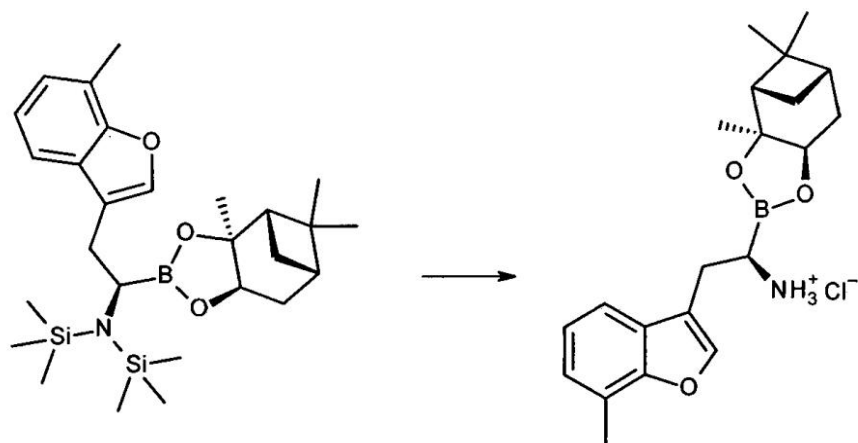
^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.50 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.70-2.89 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.14-2.14 (m, 1H), 2.03 (t, $J = 5.68$ Hz, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.01-1.04 (m, 1H), 0.90-0.92 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.12 (s, 18H)。

40

【0281】

ステップ8: 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - ((1S, 2S, 6R, 8S) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02, 6]デカ - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩

【化 4 5】



10

ジエチルエーテル (60.00 ml; 10.00 V) 中 (1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [1 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル) - 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02, 6] デカン (6.00 g; 12.06 mmol; 1.00 eq.) の攪拌された溶液を、窒素雰囲気下で、-10℃まで冷却した。これへ、ジエチルエーテル (15.07 ml; 30.14 mmol; 2.50 eq.) 中の塩酸の 2 M 溶液を滴加した。反応混合物を RT にて 2 h 攪拌した。反応混合物を 30℃にて蒸発させた。残渣へ、ジエチルエーテル (20 mL) を加え、形成された固体を濾別し、冷ジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させることで、2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - ((1S, 2S, 6R, 8S) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02, 6] デカ - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩 (3.50 g; 8.98 mmol; 74.5%; 暗いオレンジ色の固体; 粗生成物) が得られた。

20

【0282】

¹H NMR, 400 MHz, DMSO-d₆: 8.09 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 1.84, 8.62 Hz, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.28-2.30 (m, 1H), 2.07-2.08 (m, 1H), 1.92 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 1.82-1.84 (m, 1H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.19-1.25 (m, 8H), 1.00-1.08 (m, 1H), 0.78 (s, 3H)。

30

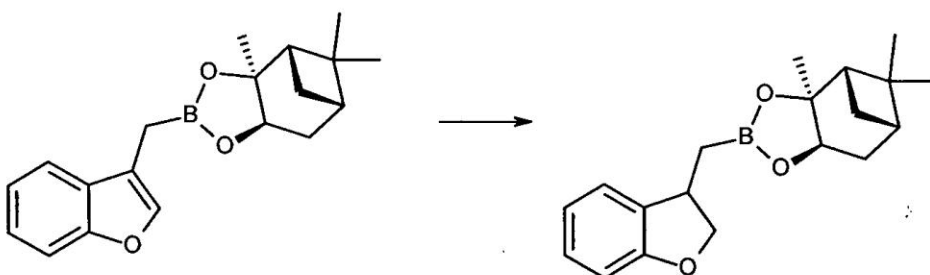
【0283】

中間体 1c: (R) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - ((1S, 2S, 6R, 8S) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02, 6] デカ - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩

ステップ 1: (1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02, 6] デカン

40

【化 4 6】



【0284】

50

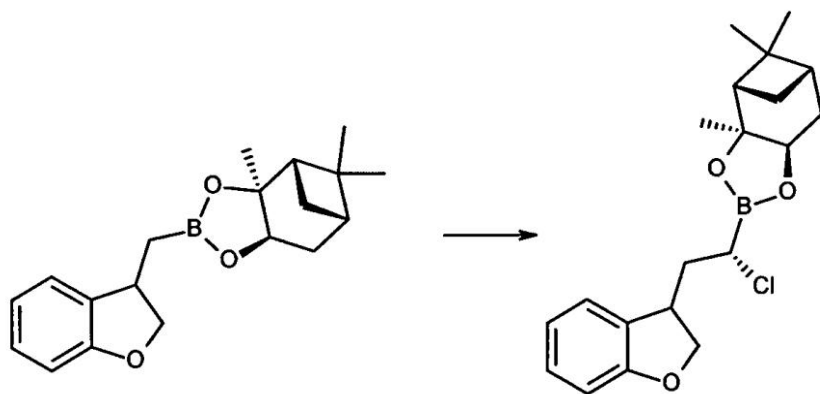
小さなクレーブにおいて、メタノール(100.00 ml; 20.00 V)中(1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - ベンゾフラン - 3 - イルメチル - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02,6]デカン(5.00 g; 10.72 mmol; 1.00 eq.)の溶液へ、炭素上のパラジウム(10 wt %)(2.28 g; 2.14 mmol; 0.20 eq.)を加えた。内容物を5 Kg/cm²のH₂圧力下で3 h水素化した。TLC分析によって、完全な変換が明らかにされた。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾過物を蒸発させた。粗製物を、Biotage-isoleraカラムクロマトグラフィー(C18カラム; 移動相: ACN/H₂O; 50:50の定組成)により精製することで、(1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02,6]デカン(4.10 g; 13.13 mmol; 122.5 %; 淡黄色液体; 精製産物)が得られた。

GCMS: m/z: 312.3。

【0285】

ステップ2: (1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [1 - クロロ - 2 - (7 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02,6]デカン

【化47】



THF(40.00 ml; 10.00 V)中ジクロロメタン(2.46 ml; 38.44 mmol; 3.00 eq.)を、窒素の陽圧下で、RBフラスコ中に入れ、液体窒素 - エタノール混合物を使用して - 95 °C まで冷却した。これへ、内部温度を - 95 °C と - 100 °C との間に維持され得るように、n - ブチルリチウム(THF中1.6 M)(8.81 ml; 14.09 mmol; 1.10 eq.)を、RBフラスコの側面を通して滴加した(中ぐらいの速度にて、添加に約20 minかった)。添加後、反応混合物を25分間攪拌した。反応の経過中、白色沈殿物が形成された(内部温度を - 95 °C と - 100 °C との間に維持した)。次いで、内部温度が - 95 °C と - 100 °C との間に維持され得るように、THF(15.00 ml; 3.75 V)中(1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ[6.1.1.02,6]デカン(4.00 g; 12.81 mmol; 1.00 eq.)の溶液を、RBフラスコの側面を通して滴加した(約25 min)。

【0286】

添加後すぐに、内部温度が - 95 °C と - 100 °C との間に維持され得るように、塩化亜鉛(THF中0.5 M)(25.62 ml; 12.81 mmol; 1.00 eq.)を、RBフラスコの側面を通して滴加した(中ぐらいの速度にて、添加に約25 minかった)。反応混合物を次いで、RTにゆっくり到達させたら、RTにて18 h攪拌した。反応混合物を濃縮した(浴の温度 30 °C)。残渣をジエチルエーテルと飽和NH₄Cl溶液との間で分配した。有機層を上で乾燥させて濃縮することで(浴の温度 30 °C)、(1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [(S) - 1 - クロロ - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベン

ゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02,6] デカン (4.60 g; 12.75 mmol; 99.5%; 黄色油; 粗生成物) が与えられた。生成物は、LCMS & HPLC 条件において不安定であり、¹H NMR で確認した。

キラルデータは、その生成物については取ることができなかった。その生成物のほとんどが S 異性体であったと推測された。

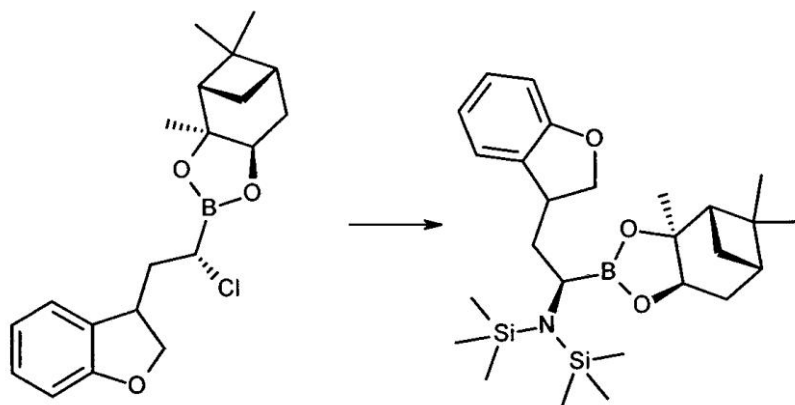
【0287】

¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃: 7.29 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.90-6.77 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.40-2.08 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17-1.15 (m, 1H), 0.86 (s, 3H)。

【0288】

ステップ 3: (1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [(R) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02,6] デカン

【化 48】



【0289】

THF (45.00 ml; 9.78 V) 中 (1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [(S) - 1 - クロロ - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02,6] デカン (4.60 g; 12.75 mmol; 1.00 eq.) の溶液を、窒素の圧力雰囲気下で、-78℃まで冷却した。これへ、リチウム (ビストリメチルシリル) アミド (THF 中 1.0 M) (16.58 ml; 16.58 mmol; 1.30 eq.) の溶液を、30 分間の期間にわたり滴加した。反応混合物を RT に到達させて、RT にて 18 h 撹拌した。反応混合物を 30℃にて蒸発させた。残基をヘキサンですりつぶし、形成された固体を濾過した。濾過物を真空下でしばらくの間静置させて、固体がいくらかでも形成された場合、再度濾過した。濾過物を 30℃にて濃縮することで、(1S, 2S, 6R, 8S) - 4 - [(R) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル) - エチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02,6] デカン (3.77 g; 7.76 mmol; 60.9%; 黄色油; 粗生成物) が得られた。粗生成物を次のステップへ精製せずに用いた。生成物を ¹H - NMR で確認し、LCMS 条件において不安定であった。

形成されたほとんどの生成物は R 異性体であった。

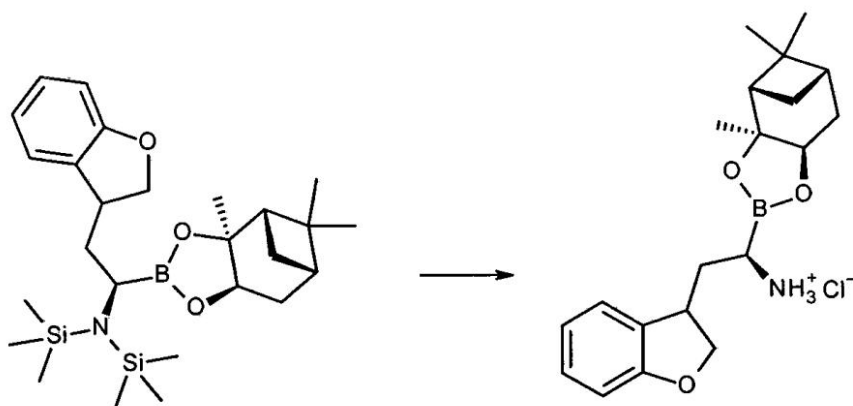
【0290】

¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃: 7.22-7.10 (m, 2H), 6.90-6.79 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.15-1.13 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.10 (s, 18H)。

【0291】

ステップ4：(R)-2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラ-トリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)-エチルアミン塩酸塩

【化49】



10

Et₂O (35.00 ml; 9.28 V) 中 (1S,2S,6R,8S)-4-[(R)-2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-1-((1,1,1,3,3,3-ヘキサメチル-ジシラザン-2-イル)-エチル)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラ-トリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン (3.77 g; 7.76 mmol; 1.00 eq.) の攪拌された溶液を、窒素雰囲気下で、-10℃まで冷却した。これへ、ジエチルエーテル (9.70 ml; 19.41 mmol; 2.50 eq.) 中の塩酸の2M溶液を滴加した。反応混合物をRTにて2h攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固させることで、固体が得られた。

20

【0292】

形成された固体をジエチルエーテルですりつぶし、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させることで、(R)-2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラ-トリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)-エチルアミン塩酸塩 (2.30 g; 5.25 mmol; 67.7%; 薄茶色固体; 精製産物) が得られた。

30

分析によって、示された(*)位置にて異性体の存在が示された (~65.50% + 20.75%)。

LCMS: 4.73 min., 86.25% (最大), 80.47% (220 nm), 342.20 (M+1)。

【0293】

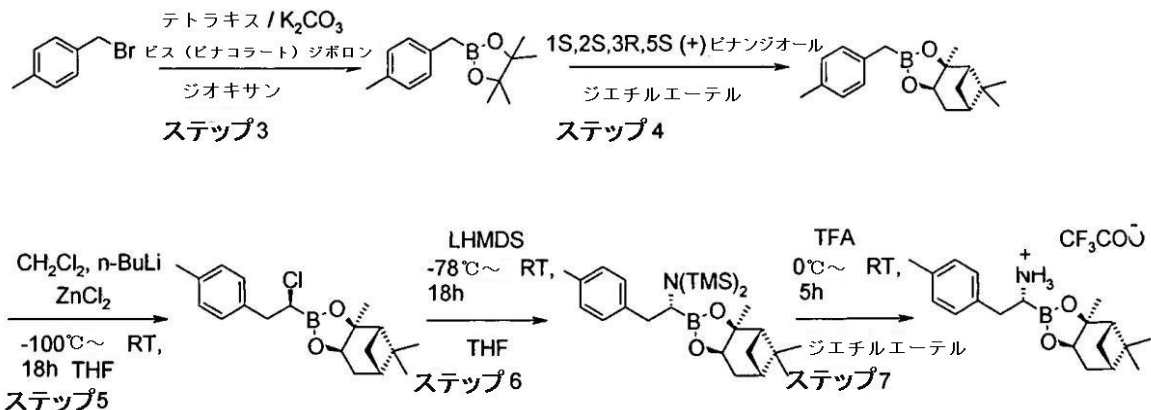
¹H NMR, 400 MHz, DMSO-d₆: 8.11 (s, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.85 (t, J = 7.40 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17-1.14 (m, 1H), 0.82 (s, 3H)。

40

【0294】

中間体2:

【化 5 0】



ステップ 1 : 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチルベンジル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

脱気した 1 , 4 - ジオキサン (1 0 0 m l) 中の 4 - メチルベンジルブロミド (1 0 . 0 g , 5 3 . 5 m m o l) の溶液を、ビス (ピナコラート) ジボロン (1 6 . 5 g , 6 4 . 2 m m o l) 、炭酸カリウム (2 2 . 6 g , 1 6 0 . 5 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 . 1 g , 2 . 7 m m o l) で処理し、混合物を、 $100^\circ C$ で 1 2 h 加熱した。フラスコの内容物を、室温に冷却し、セライトベットを介してろ過した。ろ液を濃縮して、残渣を酢酸エチルに溶解して、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の 2 % 酢酸エチルで溶出し、無色液体として表題化合物 (9 . 3 g , 7 0 %) を得た。

【 0 2 9 5】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.10-7.04 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.24 (s, 12H)。

【 0 2 9 6】

ステップ 2 : 2 - (4 - メチルベンジル) ボロン酸 (+) - ピナネジオールエステル

ジエチルエーテル (9 0 m l) 中の 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチルベンジル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (9 . 3 g , 3 7 . 6 m m o l) の溶液を、(1 S , 2 S , 3 R , 5 S) - (+) - ピナネジオール (9 . 7 g , 5 6 . 4 m m o l) で処理した。反応混合物を室温で 1 2 h 攪拌して、次いで、混合物を水で二回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の 3 % 酢酸エチルで溶出し、表題化合物 (1 1 . 0 g , 無色液体 , 9 3 %) が与えられた。

【 0 2 9 7】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 400 MHz, $CDCl_3$: 7.08 (s, 4H), 4.28 (dd, $J = 1.88$, 8.74 Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 6H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.06 (t, $J = 5.80$ Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.07-0.91 (m, 1H), 0.84 (s, 3H)。
 GCMS: m/z: 284.3。

【 0 2 9 8】

ステップ 3 : [(1 S) - 1 - クロロ - 2 - (4 - メチルベンジル) ボロン酸 (+) - ピナネジオールエステル

ジクロロメタン (4 . 0 m l , 6 2 . 3 m m o l) および無水テトラヒドロフラン (4 0 m l) の冷却した ($-100^\circ C$) 混合物に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1 . 6 M , 1 4 . 3 m l , (2 2 . 8 m m o l) を 2 0 分間かけて添加した。20 分間の攪拌後、 $-100^\circ C$ で、無水 THF (2 0 m l) 中の 2 - (4 - メチルベンジル) ボロン酸 (+) - ピナネジオールエステル (5 . 9 g , 2 0 . 7 m m o l) の溶液を 2 0 分間かけて添加した。次いで、塩化亜鉛の溶液 (THF 中 0 . 5 M , 3 7 . 3 m l , 2 0 . 7 m m o

1) を 30 分間かけて -100 °C で添加した。混合物を室温として、18 h 攪拌して、濃縮した。得られた油にジエチルエーテルおよび飽和塩化アンモニウムを添加した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣 (6.5 g, 淡黄色油, 94%) を次のステップにそのまま使用した。

【0299】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.18-7.08 (m, 5H), 4.37 (dd, J = 1.32, 8.74 Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 5H), 2.09 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.13-1.10 (m, 1H), 0.84 (s, 3H)。GCMS: m/z: 332.0。

【0300】

ステップ4: [(1R) - 1 - [ビス(トリメチルシリル)アミノ] - 2 - (4 - メチルベンジル) ボロン酸 (+) - ピナネジオールエステル

40 ml の無水テトラヒドロフラン中の冷却した (-78 °C) [(1S) - 1 - クロロ - 2 - (4 - メチルベンジル) ボロン酸 (+) - ピナネジオールエステル (6.5 g, 19.5 mmol) の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M, 24.4 ml, 24.4 mmol) を添加した。混合物を室温とし、18 h 攪拌して、乾燥するまで濃縮した。得られた残渣にヘキサンを添加し、次いで、沈殿した固体を濾別した。ろ液を濃縮して、要求された粗生成物 (7.5 g, 茶色油, 84%) が与えられ、精製せずに次のステップのためにそのまま使用した。

【0301】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.15-7.11 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 1.88, 8.72 Hz, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 5H), 2.29-2.29 (m, 1H), 2.01 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.98-0.96 (m, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.09 (s, 18H)。

【0302】

ステップ5: [(1R) - 1 - アミノ - 2 - (4 - メチルベンジル) ボロン酸 (+) - ピナネジオールエステルトリフルオロ酢酸

ジエチルエーテル (35 ml) 中の冷却した (0 °C) [(1R) - 1 - [ビス(トリメチルシリル)アミノ] - 2 - (4 - メチルベンジル) ボロン酸 (+) - ピナネジオールエステル (7.5 g, 16.4 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (3.8 ml, 49.1 mmol) を滴下して処理した。次いで、反応混合物を RT で 3 h 攪拌した。沈殿が見られた。反応混合物を 0 °C まで冷却してろ過した。ろ過した固体を冷エーテルで洗浄し、真空中で乾燥して、表題化合物 (2.8 g, 白色固体, 40%) が与えられた。

【0303】

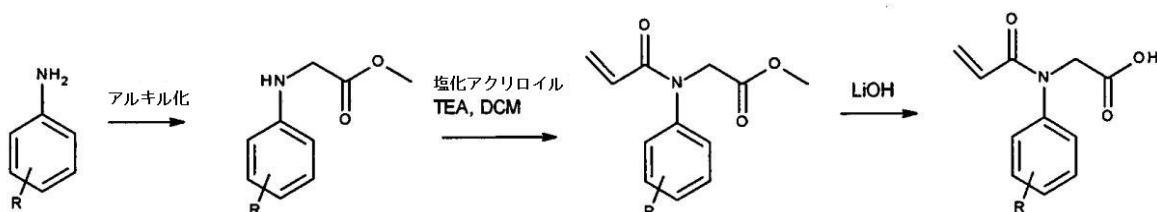
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.75 (s, 3H), 7.17-7.11 (m, 4H), 4.32-4.30 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 3H), 1.97 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.89-1.89 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09-1.08 (m, 1H), 0.84 (s, 3H)。

【0304】

酸性中間体:

R⁶ が非置換または置換フェニル基である酸性中間体は、下に記載の反応順序に従って得られ得る:

【化51】



10

20

30

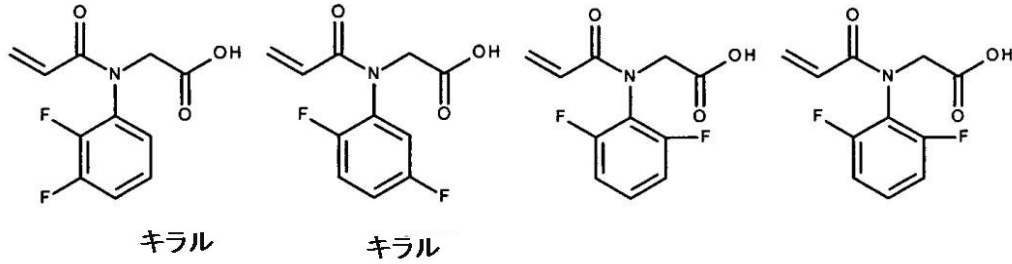
40

50

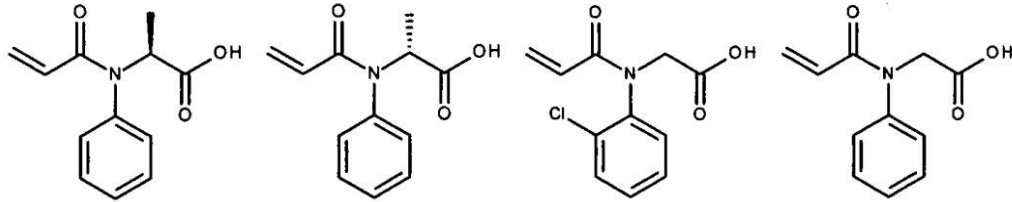
【 0 3 0 5 】

例えば、以下の酸性中間体を、市販の出発材料から調製することができる：

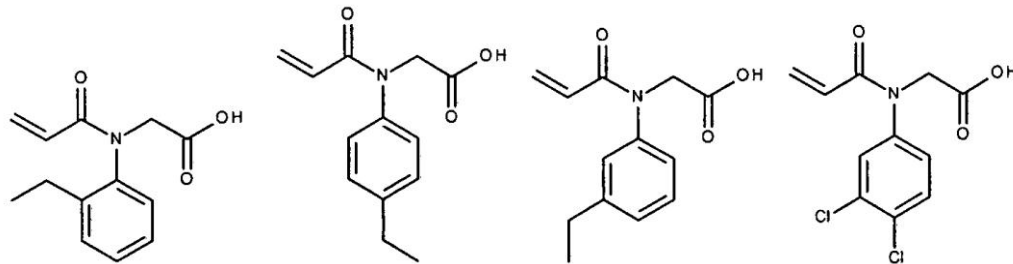
【 化 5 2 】



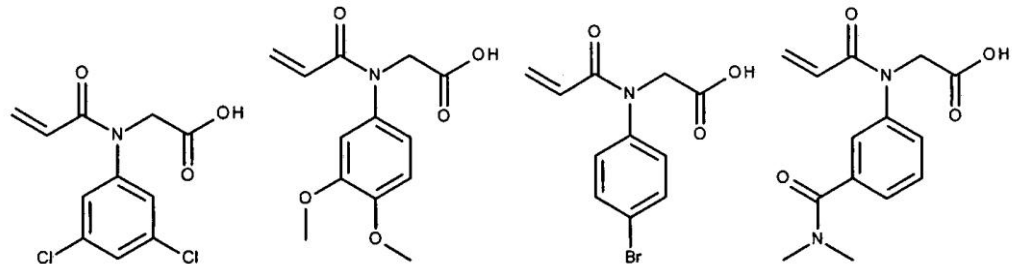
10



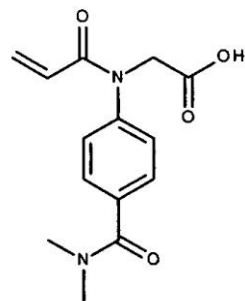
【 化 5 3 】



20



30



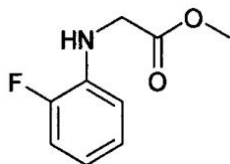
40

【 0 3 0 6 】

例 1：〔（1 R）- 2 - （2，4 - ジメチルフェニル）- 1 - 〔〔2 - （2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ）アセチル〕アミノ〕エチル〕ボロン酸（化合物番号 1）

1 . 1：（2 - フルオロ - フェニルアミノ）- 酢酸メチルエステル

【化 5 4】



窒素雰囲気下で、40 ml の乾燥アセトン中の、2 - フルオロアニリン (36.0 mmol ; 3.48 ml) と炭酸カリウム (54.0 mmol ; 7.46 g) との混合物を、60 °C まで 1 h 加熱した。プロモ酢酸メチルエステル (54.0 mmol ; 5.00 ml) を滴加し、懸濁液を 60 °C にて終夜撹拌した。懸濁液を濾別し、溶媒を真空下で除去した。残渣を、クロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘプタン / 酢酸エチル ; 勾配 0 ~ 30 % 酢酸エチル) により精製することで、3.28 g (45 %) の表題化合物がオレンジ色の油として生じた。

10

【0307】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4 mL/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B ; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液 B ; 5.0-5.2min 100% 緩衝液 B ; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液 B ; 5.9-6.0min 5% 緩衝液 B) : (パーセント面積) 91.06 %; Rt 3.22 min.

【0308】

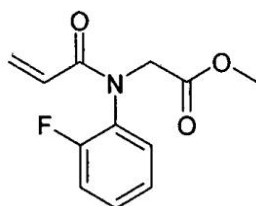
HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6mm; polar.m; 2.4mL/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液 B : 0.04% HCOOH/ACN; 0.0-2.8min 4%-100% 緩衝液 B ; 2.8-3.3min 100% 緩衝液 B ; 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液 B) : (M+H) 184.1; Rt 1.98 min.

20

【0309】

1.2 : [アクリロイル - (2 - フルオロ - フェニル) - アミノ] - 酢酸メチルエステル

【化 5 5】



30

窒素雰囲気下で、200 ml の乾燥 DCM 中の (2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 酢酸メチルエステル (16.3 mmol ; 3.28 g) の溶液およびトリエチルアミン (32.6 mmol ; 4.52 ml) を 0 °C まで冷却し、塩化アクリロイル (17.9 mmol ; 1.45 ml) を滴加した。溶液を 5 °C にて 1 h 撹拌し、さらに追加の塩化アクリロイル (12.3 mmol ; 1.00 ml) を添加した。混合物を 3 h 再び撹拌した。反応を氷水にて冷却し、水で処理し、DCM で希釈し、抽出した。有機層を水性クエン酸 (5 %) で 2 度洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾別し、乾固させた (reduced to dryness)。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘプタン / 酢酸エチル ; 勾配 0 ~ 50 % 酢酸エチル) により精製することで、1.86 g (44 %) の表題化合物が黄色の油として生じた。

40

【0310】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4 mL/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B ; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液 B ; 5.0-5.2min 100% 緩衝液 B ; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液 B ; 5.9-6.0min 5% 緩衝液 B) : (パーセント面積) 91.69 %; Rt 3.06 min.

【0311】

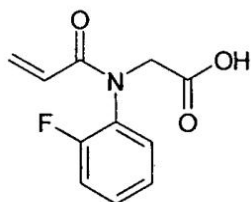
HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6mm; polar.m; 2.4mL/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液 B : 0.04% HCOOH/ACN; 0.0-2.8min 4%-

50

100% 緩衝液 B ; 2.8-3.3min 100% 緩衝液 B ; 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液 B) : (M+H) 238 .1; Rt 1.86 min。

【 0 3 1 2 】

1 . 3 : [アクリロイル - (2 - フルオロ - フェニル) - アミノ] - 酢酸
【化 5 6】



10

50 ml の T H F および 12 ml の水中の、[アクリロイル - (2 - フルオロ - フェニル) - アミノ] - 酢酸メチルエステル (7 . 18 mmol ; 1 . 85 g) の溶液に、水酸化リチウム (7 . 89 mmol ; 0 . 189 g) を添加した。淡黄色の溶液を、R T にて 4 h 攪拌した。T H F を除去し、残渣を D C M で抽出した (3 ×) 。水相を、1 M の H C l で酸性化し、D C M で再度抽出した (4 ×) 。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾別し、乾固させることで、2 . 16 g (> 100 %、残留溶媒を含有) の表題化合物が無色の油として生じ、それを精製せずに用いた。

【 0 3 1 3 】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4 mL/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H2O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B ; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液 B ; 5.0-5.2min 100% 緩衝液 B ; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液 B ; 5.9-6.0min 5% 緩衝液 B) : (パーセント面積) 97.58 %; Rt 2.62 min。

【 0 3 1 4 】

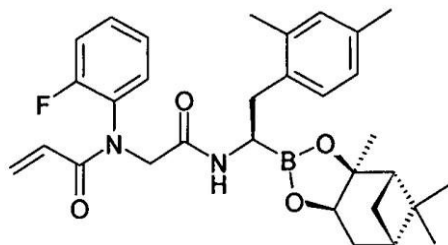
HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6mm; polar.m; 2.4m L/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% HCOOH/H2O, 緩衝液 B : 0.04% HCOOH/ACN; 0.0-2.8min 4 %-100% 緩衝液 B ; 2.8-3.3min 100% 緩衝液 B ; 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液 B) : (M+H) 224.1; Rt 1.59 min。

【 0 3 1 5 】

1 . 4 : N - { [(R) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 - ((1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカ - 4 - イル) - エチルカルバモイル] - メチル } - N - (2 - フルオロ - フェニル) - アクリルアミド

【化 5 7】

キラル



40

0 にてアルゴン雰囲気下で、12 mL の D M F 中 (R) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 - ((1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカ - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩 (0 . 87 mmol ; 0 . 400 g) の溶液に、[アクリロイル - (2 - フルオロ - フェニル) - アミノ] - 酢酸 (1 . 04 mmol ; 0 . 237 g) を添加した。次いで N - エチル - ジイソプロピルアミン (2 . 61 mmol ; 0 . 443 mL) および [(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) - ジメチルアミノメチレン] - ジメチル - アンモ

50

ニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (2.87 mmol; 0.921 g) を添加した。オレンジ色の溶液を、0 にて 1 h、次いで RT にて 1.5 h 撹拌した。混合物を氷で冷却し、酢酸エチルおよびブラインで希釈した (わずかに発熱性)。有機相をブラインで (2 ×)、水で (2 ×)、および 5 % の NaHCO₃ 溶液で (3 ×) 洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘプタン/酢酸エチル; 勾配 0 ~ 60 % 酢酸エチル) により精製することで、0.225 g (44 %) の表題化合物が黄色の油として生じた。

【0316】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 mm - 5 min; 4 mL/min; 220 nm; 緩衝液 A: 0.05 % TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04 % TFA/ACN; 0.0-0.2 min 5 % 緩衝液 B; 0.2-5.0 min 5%-100 % 緩衝液 B; 5.0-5.2 min 100 % 緩衝液 B; 5.2-5.9 min 100 % -5 % 緩衝液 B; 5.9-6.0 min 5 % 緩衝液 B): (パーセント面積) 90.72 %; Rt 4.89 min.

【0317】

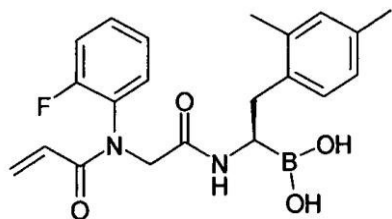
HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 mm; polar.m; 2.4 mL/min; 220 nm; 緩衝液 A: 0.05 % HCOOH/H₂O, 緩衝液 B: 0.04 % HCOOH/ACN; 0.0-2.8 min 4%-100 % 緩衝液 B; 2.8-3.3 min 100 % 緩衝液 B; 3.3-3.4 min 100%-4 % 緩衝液 B): (M+H) 533.3; Rt 2.93 min.

【0318】

1.5: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 1)

【化58】

キラル



N - { [(R) - 2 - (2, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 - ((1S, 2S, 6R, 8S) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.02, 6] デカ - 4 - イル) - エチルカルバモイル] - メチル } - N - (2 - フルオロ - フェニル) - アクリルアミド (0.385 mmol; 0.225 g) を、15 mL の n - ペンタンおよび 4 mL のメタノール中に溶解させ、0 まで冷却した。次いでイソプロピルボロン酸 (1.54 mmol; 0.165 g) および 1 M の塩酸 (1.73 mmol; 1.73 mL) を添加し、淡黄色の混合物を 0 にて 1 h、次いで RT にて終夜撹拌した。反応混合物をペンタンで洗浄した (3 ×)。メタノール水層を蒸発させ (浴の温度 30 °C)、残渣を 1 N の NaOH で塩基性化し、DCM で抽出した (3 ×)。水相を 1 N の HCl で酸性化し、DCM で再度抽出した (5 ×)。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾固させ、凍結乾燥することで、104 mg の表題化合物が灰白色の粉末として与えられた。

【0319】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 3H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.07 - 5.93 (m, 1H), 5.60 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.44 - 3.92 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 14.2, 8.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。MS (ESI⁺): 381.2 [M+H-H₂O]。HPLC: Rt. 5.07 min.

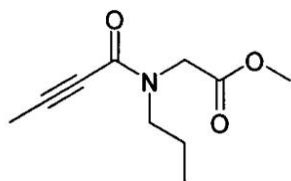
【0320】

例 2: [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (4 - フルオロ -

N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 2)

2 . 1 : [(1 - オキソ - ブタ - 2 - イニル) - プロピル - アミノ] - 酢酸メチルエステル

【化 5 9】



10

N₂ 雰囲気下で、メチル (プロピルアミノ) 酢酸塩 (4 . 3 5 mmol ; 0 . 6 0 0 g) およびブタ - 2 - イン酸 (5 . 2 1 mmol ; 0 . 4 4 7 g) を 3 5 mL の乾燥 DMF 中に溶解させ、HATU (6 . 5 2 mmol ; 2 . 4 7 8 g) および 4 - メチルモルホリン (1 3 . 0 4 mmol ; 1 . 4 3 mL) を添加し、無色の溶液を RT にて終夜撹拌した。混合物を氷で冷却し、酢酸エチルおよびブラインで希釈した (わずかに発熱性) 。有機相をブラインで 2 回および水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘプタン / 酢酸エチル ; 勾配 0 ~ 8 0 % 酢酸エチル) により精製することで、7 1 0 mg (6 6 %) の表題化合物が無色の油として生じた。

20

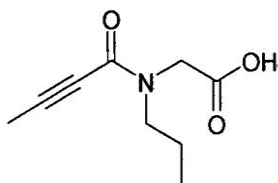
【 0 3 2 1】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4 mL/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B ; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液 B ; 5.0-5.2min 100% 緩衝液 B ; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液 B ; 5.9-6.0min 5% 緩衝液 B) : (パーセント面積) 100% (2 つのピーク) Rt 2 . 51 min および 2.63 min。

【 0 3 2 2】

2 . 2 : [(1 - オキソ - ブタ - 2 - イニル) - プロピル - アミノ] - 酢酸

【化 6 0】



30

2 0 mL の THF および 6 mL の水中の、[(1 - オキソ - ブタ - 2 - イニル) - プロピル - アミノ] - 酢酸メチルエステル 3 . 6 0 mmol ; 0 . 7 1 0 g) の溶液に、水酸化リチウム (3 . 9 6 mmol ; 0 . 0 9 5 g) を添加した。無色の溶液を、RT にて 2 . 5 h 撹拌した。THF を除去し、残渣を 1 M の HCl で中性化し、クロマトグラフィー (逆相 ; 水 / アセトニトリル ; 勾配 0 ~ 3 0 % ACN) により精製することで、0 . 5 6 4 g (8 5 %) の表題化合物が無色の油として与えられた。

40

【 0 3 2 3】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4 mL/min; 220nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B ; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液 B ; 5.0-5.2min 100% 緩衝液 B ; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液 B ; 5.9-6.0min 5% 緩衝液 B) : (パーセント面積) 100% (2 つのピーク) Rt 2 . 1 4 min および 2.34 min。

【 0 3 2 4】

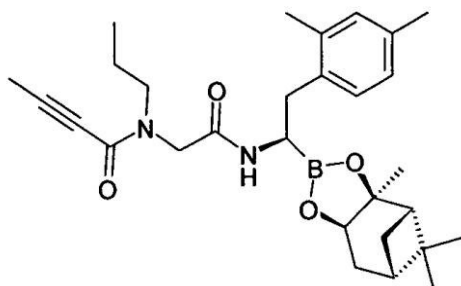
2 . 3 : ブタ - 2 - イン酸 { [(R) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 - ((1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - ト

50

リシクロ[6.1.1.02,6]デカ-4-イル)-エチルカルバモイル]-メチル}-
-プロピル-アミド

【化61】

キラル



10

0 にてアルゴン雰囲気下で、12 mLの乾燥DMF中(R)-2-(2,4-ジメチル-フェニル)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラ-トリシクロ[6.1.1.02,6]デカ-4-イル)-エチルアミン塩酸塩(0.792 mmol; 0.400 g)の溶液に、[(1-オキソ-ブタ-2-イニル)-プロピル-アミノ]-酢酸(1.029 mmol; 0.210 g)を添加した。次いでN-エチル-ジイソプロピルアミン(2.38 mmol; 0.404 mL)および[(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-ジメチルアミノメチレン]-ジメチル-アンモニウムテトラフルオロボラート(TBTU)(2.61 mmol; 0.839 g)を添加した。黄色の溶液を、5 にて2 h 撹拌した。混合物を氷で冷却し、酢酸エチルおよびブラインで希釈した(わずかに発熱性)。有機相をブラインで2回、水で2回、および5%のNaHCO₃溶液で3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; ヘプタン/酢酸エチル; 勾配0~70%酢酸エチル)により精製することで、0.322 g(60%)の表題化合物がオレンジ色の油として生じた。

20

【0325】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4mL/min; 220nm; 緩衝液A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液B; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液B; 5.0-5.2min 100% 緩衝液B; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液B; 5.9-6.0min 5% 緩衝液B): (パーセント面積) 73.1%; Rt 4.73 min。

30

【0326】

HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6mm; polar.m; 2.4mL/min; 220nm; 緩衝液A: 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液B: 0.04% HCOOH/ACN; 0.0-2.8min 4%-100% 緩衝液B; 2.8-3.3min 100% 緩衝液B; 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液B): (M+H) 493.3; Rt 2.83 min。

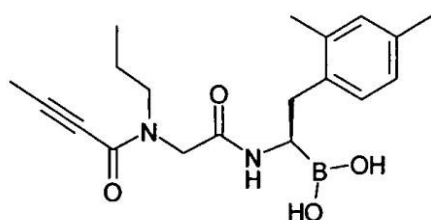
【0327】

2.4: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[2-(4-フルオロ-N-プロパ-2-エノイル-アニリノ)アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸(化合物番号2)

40

【化62】

キラル



50

ブタ - 2 - イン酸 { [(R) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 - ((1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカ - 4 - イル) - エチルカルバモイル] - メチル } - プロピル - アミド (0 . 4 7 7 m m o l ; 0 . 3 2 2 g) を、 1 8 m l の n - ペンタンおよび 5 m l のメタノール中に溶解させ、 0 まで冷却した。次いでイソブチルボロン酸 (1 . 9 0 9 m m o l ; 0 . 2 0 5 g) および 1 M の塩酸 (2 . 1 5 m m o l ; 2 . 1 5 m l) を添加し、淡黄色の混合物を 0 にて 1 h、次いで R T にて終夜撹拌した。反応混合物をペンタンで洗浄した (3 x)。メタノール水層を蒸発させ (浴の温度 3 0)、残渣を 1 N の N a O H で塩基性化し、 D C M で抽出した (3 x)。水相を 1 N の H C l で酸性化し、 D C M で再度抽出した (5 x)。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾固させ、凍結乾燥することで、 1 3 6 m g (7 5 %) の表題化合物が灰白色の粉末として生じた。

10

【 0 3 2 8 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 7.24 - 7.14 (m, 4H), 6.89 - 6.73 (m, 3H), 6.14 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.01 - 5.89 (m, 1H), 5.64 - 5.56 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 14.2, 5.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.1, 9.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS (ESI+): 381.2 [M+H-H₂O]。HPLC: R t. 5.16 min。

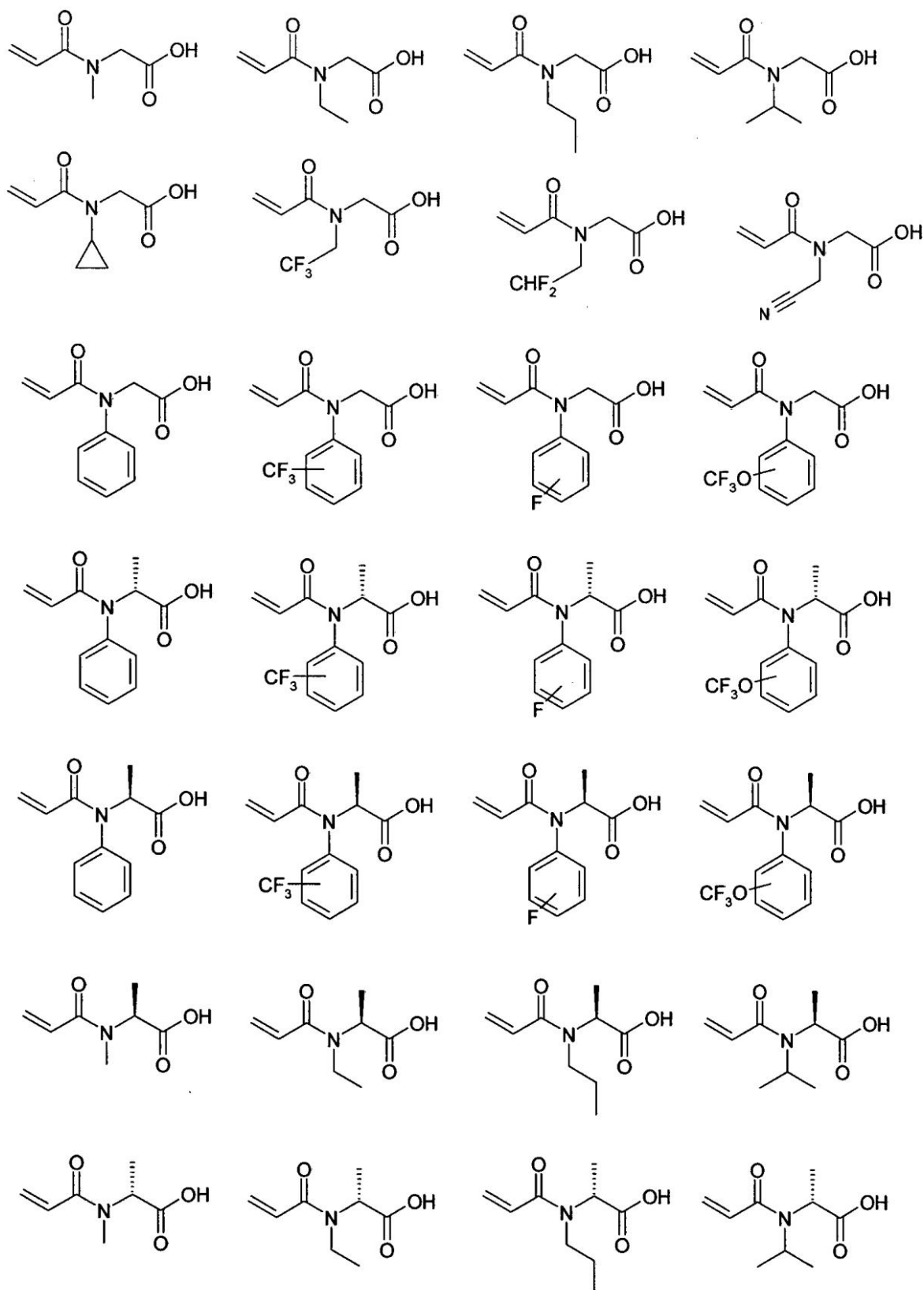
【 0 3 2 9 】

1 . 3 または 2 . 2 の下で記載した方法と類似して、これらの例に方法を限定することなく、以下の化合物を調製することができる (ここで、 R は、請求項 1 に含まれる定義に従う全ての意味を有し得るが、好ましくは F、C F ₃、C N、C H ₂ C N、O C H ₃、C H ₂ O C H ₃、O C F ₃、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、C H ₂ C H F ₂、C H F ₂、C H (C H ₃) ₂ を示す) :

20

【 0 3 3 0 】

【化 6 3】

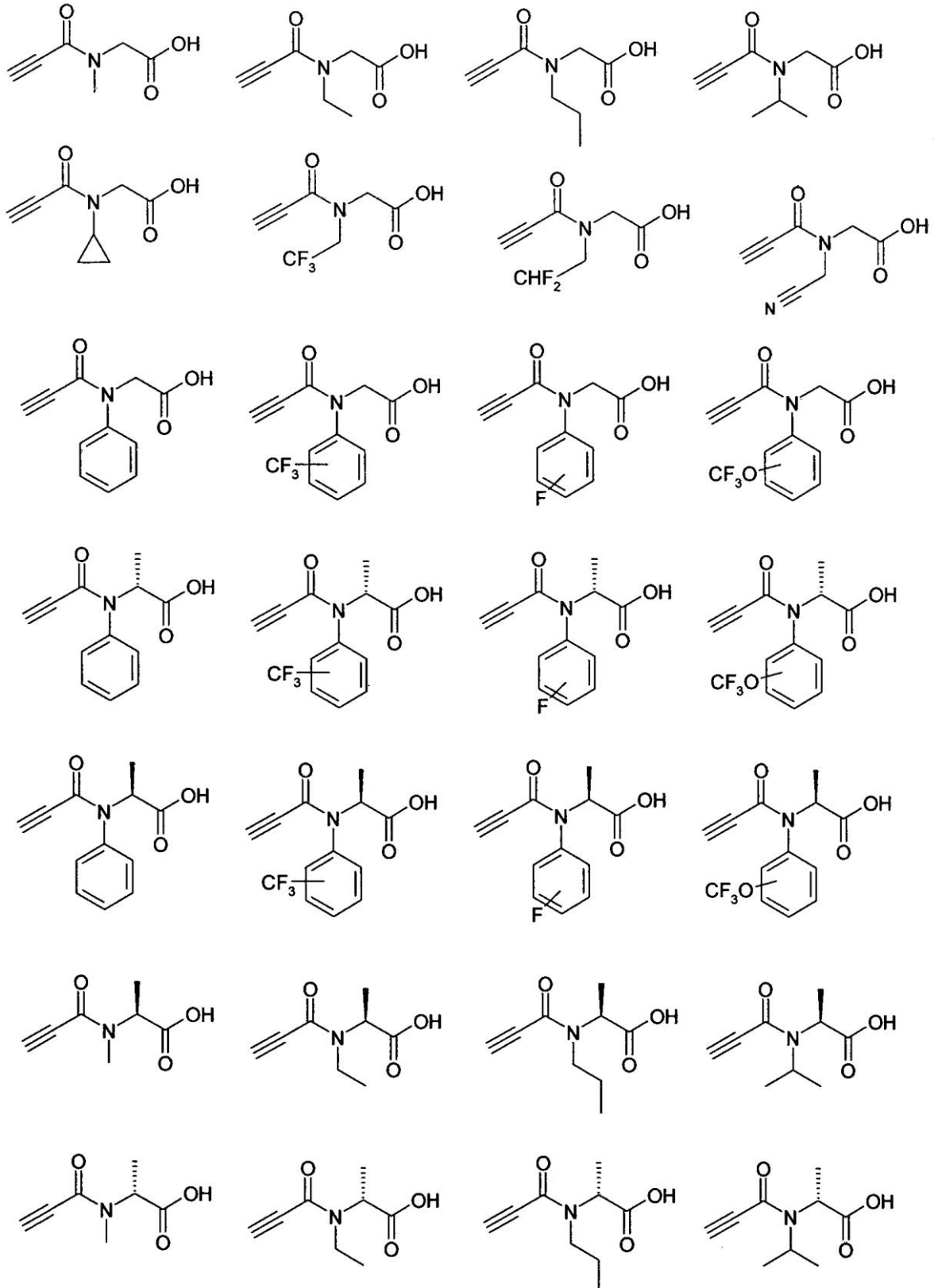


【 0 3 3 1 】

The image displays 20 chemical structures of substituted 2-(2-oxo-2-propenyl)-N-(2-oxo-2-propenyl)glycine derivatives, arranged in five rows of four. The structures are categorized by their substituents (R groups) on the nitrogen atom of the 2-oxo-2-propenyl group. The substituents include: 1) A methyl group (CH₃). 2) An isopropyl group (CH(CH₃)₂). 3) A phenyl ring with two 'R' substituents at the para and meta positions. 4) A 4-chlorophenyl ring. 5) A 4-cyano-2-oxo-2-propenyl group. 6) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group. 7) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position. 8) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position. 9) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position. 10) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position. 11) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position. 12) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position. 13) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position. 14) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position, and a cyano group at the 16-position. 15) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position, and a cyano group at the 16-position, and a cyano group at the 18-position. 16) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position, and a cyano group at the 16-position, and a cyano group at the 18-position, and a cyano group at the 20-position. 17) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position, and a cyano group at the 16-position, and a cyano group at the 18-position, and a cyano group at the 20-position, and a cyano group at the 22-position. 18) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position, and a cyano group at the 16-position, and a cyano group at the 18-position, and a cyano group at the 20-position, and a cyano group at the 22-position, and a cyano group at the 24-position. 19) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position, and a cyano group at the 16-position, and a cyano group at the 18-position, and a cyano group at the 20-position, and a cyano group at the 22-position, and a cyano group at the 24-position, and a cyano group at the 26-position. 20) A 4-(2-oxo-2-propenyl)phenyl group with a cyano group at the 2-position and a cyano group at the 4-position, and a cyano group at the 6-position, and a cyano group at the 8-position, and a cyano group at the 10-position, and a cyano group at the 12-position, and a cyano group at the 14-position, and a cyano group at the 16-position, and a cyano group at the 18-position, and a cyano group at the 20-position, and a cyano group at the 22-position, and a cyano group at the 24-position, and a cyano group at the 26-position, and a cyano group at the 28-position. The structures are labeled with 'R' to indicate the substituent position.

【 0 3 3 2 】

【化 6 5】



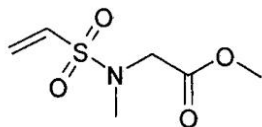
【 0 3 3 3】

例 3 : [(1 R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル (プロピル) アミノ] アセチル]

アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 3)

例 3 . 1 : (エテンシルホニル - メチル - アミノ) - 酢酸メチルエステル

【化 6 6】



アルゴン雰囲気下で、トリメチルアミン (1 . 9 3 m l ; 1 4 . 0 m m o l) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0 . 0 8 5 g ; 0 . 7 0 m m o l) を、9 m l の D C M 中塩酸サルコシンメチルエステル (0 . 6 5 0 g ; 4 . 6 6 m m o l) の冷溶液に添加した。次いで塩化エテンスルホニル (0 . 4 5 6 m l ; 5 . 1 2 m m o l) を、0 ~ 5 にて (発熱反応) 、1 0 分間にわたり攪拌下で滴加した。黄色の反応懸濁物を 0 にて 1 時間、次いで R T で 1 時間攪拌することを、氷冷下で水を添加する前に行った。有機相を水 (2 x) およびブライン (1 x) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (2 5 g のシリカゲル ヘプタン / 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル 2 5 m i n にて) による精製で、1 8 3 m g (2 0 %) の表題化合物が、無色の油として与えられた。

【 0 3 3 4 】

HPLC (Chromolith Performance RP-18e 100-4.6 HPLC-elite; 5min 4ml 215nm; 4ml/min, 215nm, 緩衝液 A 0.05% TFA/H₂O, 緩衝液 B 0.04% TFA/ACN, 0.0-0.2 min 5% 緩衝液 B; 0.2-5.0 min 5%-100% 緩衝液 B; 5.0-5.5 min 99%-5% 緩衝液 B): (パーセント面積) 9 9.6 %; Rt 1.89 min.

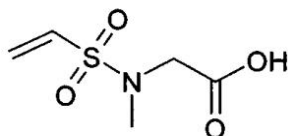
【 0 3 3 5 】

LC/MS (Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4.6 mm; Polar.m, 2.4ml/min, 220nm, 緩衝液 A 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液 B 0.04% HCOOH/ACN, 0.0-2.8min 4%-100% 緩衝液 B; 2.8-3.3min 100% 緩衝液 B 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液 B): Rt 1.31 min; (M+H) 194.1.

【 0 3 3 6 】

例 3 . 2 : (エテンスルホニル - メチル - アミノ) - 酢酸

【化 6 7】



7 . 5 m l の T H F 中 (エテンスルホニル - メチル - アミノ) - 酢酸メチルエステル (0 . 1 8 0 g ; 0 . 9 3 m m o l) の溶液に、1 . 7 m l の水中の水酸化リチウム (0 . 0 2 7 g ; 1 . 1 2 m m o l) を添加した。無色の溶液を、R T にて 1 h 攪拌し、溶媒を減少させた。残った混合物を、1 N の H C l で酸性化し、D C M で 3 回抽出した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、乾固させた。水相を凍結乾燥し、アセトニトリルで希釈し、真空濾過し、真空下で濃縮した。両方の相から得られた残渣を合わせることで、1 8 5 m g (定量的) の表題化合物が無色の油として与えられた。

【 0 3 3 7 】

HPLC (Chromolith Performance RP-18e 100-4.6 HPLC-elite; 5min 4ml 215nm; 4ml/min, 215nm, 緩衝液 A 0.05% TFA/H₂O, 緩衝液 B 0.04% TFA/ACN, 0.0-0.2 min 5% 緩衝液 B; 0.2-5.0 min 5%-100% 緩衝液 B; 5.0-5.5 min 99%-5% 緩衝液 B): (パーセント面積) 9 4.1 %; Rt 1.04 min.

【 0 3 3 8 】

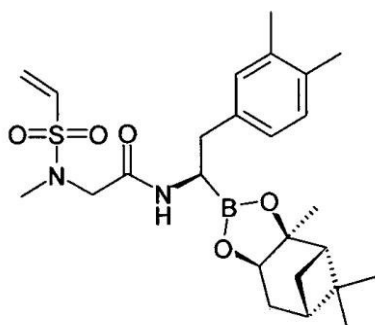
LC/MS (Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4.6 mm; LCMS Agilent 70108359; Polar.m, 2.4ml/min, 220nm, 緩衝液 A 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液 B 0.04% HCOOH/ACN, 0.0-2.8min 4%-100% 緩衝液 B; 2.8-3.3min 100% 緩衝液 B 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液 B): Rt 0.91 min; (M+H) 180.1.

【 0 3 3 9 】

3.3: N - [(R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - ((1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカ - 4 - イル) - エチル] - 2 - (エテンスルホニル - メチル - アミノ) - アセトアミド

【化 6 8】

キラル



10

- 15 にておよびアルゴン雰囲気下で、2.2 mL の乾燥 DMF 中 (R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - ((1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカ - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩 (0.325 g ; 0.89 mmol) の溶液に、1 mL の乾燥 DMF 中 (エテンスルホニル - メチル - アミノ) - 酢酸 (0.160 g ; 0.89 mmol) 、エチル - ジイソプロピルアミン (0.456 mL ; 2.68 mmol) および TBTU (344 mg ; 1.07 mmol) を添加した。黄色の反応溶液を - 10 にて 1 h 、次いで RT にて 1 h 撹拌した。反応溶液を氷で冷却し、酢酸エチルおよびブラインで希釈した。有機物を、ブラインで 1 回、水で 2 回、およびブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルヘプタン / 0 ~ 100 % 酢酸エチル 25 min にて) による残渣の精製で、196 mg の表題化合物が、無色の油として与えられた。

20

【 0 3 4 0 】

HPLC (Chromolith Performance RP-18e 100-4.6 HPLC-elite; 5min 4ml 215nm; 4ml/min, 215nm, 緩衝液 A 0.05% TFA/H₂O, 緩衝液 B 0.04% TFA/ACN, 0.0-0.2 min 5% 緩衝液 B ; 0.2-5.0 min 5%-100% 緩衝液 B ; 5.0-5.5 min 99%-5% 緩衝液 B) : (パーセント面積) 100 % ; Rt 4.40 min.

30

【 0 3 4 1 】

LC/MS (Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4.6 mm; LCMS Agilent 70108359; Polar.m, 2.4ml/min, 220nm, 緩衝液 A 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液 B 0.04% HCOOH/ACN, 0.0-2.8min 4%-100% 緩衝液 B ; 2.8-3.3min 100% 緩衝液 B 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液 B) : Rt 2.79 min; (M+H) 489.2。

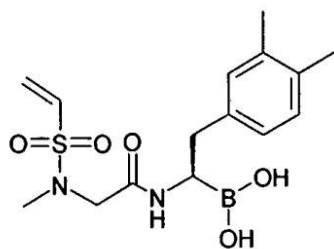
【 0 3 4 2 】

3.4: [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (ビニル) - スルホニル) アミノ] アセチル] アミノ] - エチル] ボロン酸

40

【化 6 9】

キラル



10

15 ml の n - ペンタンおよび 11 ml のメタノール中の N - [(R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - ((1 S , 2 S , 6 R , 8 S) - 2 , 9 , 9 - トリメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6 . 1 . 1 . 0 2 , 6] デカ - 4 - イル) - エチル] - 2 - (エテンスルホニル - メチル - アミノ) - アセトアミド (0 . 1 1 0 g ; 0 . 2 3 mmol) の二相系に、0 にて、イソブチルボロン酸 (0 . 0 9 2 g ; 0 . 9 0 mmol) および 2 M の塩酸 (1 . 0 1 3 ml ; 2 . 0 3 mmol) を添加した。反応を、RT にて終夜撹拌した。ペンタン相を分離し、メタノール水相をペンタンで 5 回洗浄した。メタノール水相を真空濃縮し、クロマトグラフィー (分取 HPLC Agilent 1100 シリーズ ; waters x-Bridge prep C8 5 μm、10 × 100 mm ; 水 0 . 1 % TFA、2 ~ 50 % アセトニトリル TFA 0 . 1 % 12 min にて、フロー 20 ml / min ; 220 nm) によって精製することで、57 mg (71 %) の表題化合物が、白色固体として与えられた。

20

【0343】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 4.09 - 3.73 (m, 2H), 3.39 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 6H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 0.82 - 0.68 (m, 3H)。MS (ESI⁺): 341.2 [M+H-H₂O]。HPLC: Rt . 4.82 min。

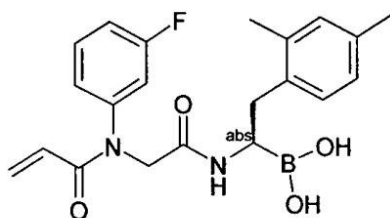
【0344】

例 4 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (3 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 4)

30

【化 7 0】

キラル



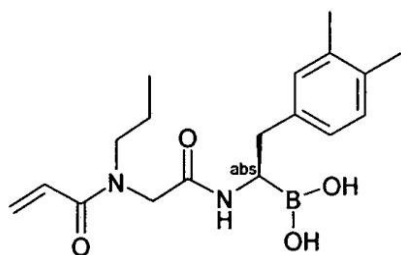
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 6.09 - 5.96 (m, 1H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.1, 5.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.1, 9.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。MS (ESI⁺): 381.1 [M+H-H₂O]。HPLC: Rt. 5.14 min。

【0345】

例 5 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (プロピル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5)

【化 7 1】
キラル



10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) = 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.77 - 6.34 (m, 1H), 6.18 - 6.03 (m, 1H), 5.78 - 5.56 (m, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 3.36 - 3.09 (m, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.8$, 8.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 6H), 1.50 - 1.34 (m, 2H), 0.84 - 0.74 (m, 3H). MS (ESI+): 329.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC: Rt. 4.58 min.

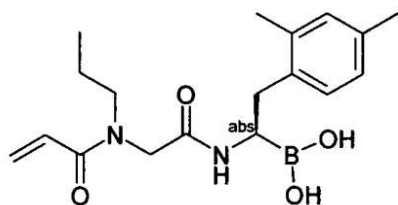
【 0 3 4 6】

例 6 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (プロピル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6)

【化 7 2】

キラル

20



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) = 6.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.77 - 6.30 (m, 1H), 6.19 - 6.02 (m, 1H), 5.78 - 5.57 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.38 - 3.05 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 6H), 1.51 - 1.33 (m, 2H), 0.85 - 0.74 (m, 3H). MS (ESI+): 329.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC: Rt. 4.55 min.

30

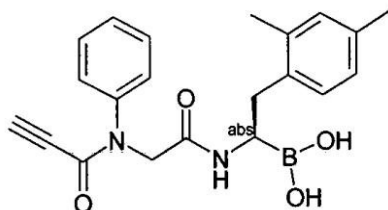
【 0 3 4 7】

例 7 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - イノイルアミノ) アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 7)

【化 7 3】

キラル

40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) = 7.42 - 7.23 (m, 5H), 6.89 - 6.73 (m, 3H), 4.48 - 3.88 (m, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI+): 361.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC: Rt. 4.97 min.

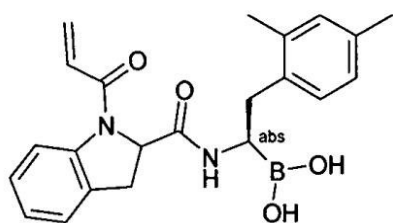
【 0 3 4 8】

例 8 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [(1 - プロパ - 2 - エノイルインドリン - 2 - カルボニル) アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 8)

50

【化 7 4】

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) ppm = 8.14 - 7.94 (m, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.76 (m, 3H), 6.44 - 4.87 (m, 4H), 3.56 - 3.17 (m, 2H), 2.93 - 2.53 (m, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 6H). MS (ESI $^{+}$): 375.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 5.03 min.

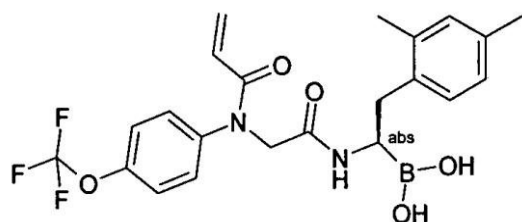
10

【 0 3 4 9】

例 9 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [N - プロパ - 2 - エノイル - 4 - (トリフルオロメトキシ) アニリノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 9)

【化 7 5】

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 / D $_2$ O) = 7.37 - 7.25 (m, 4H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 6.06 - 5.89 (m, 1 H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 14.2, 5.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI $^{+}$): 447.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 5.78 min.

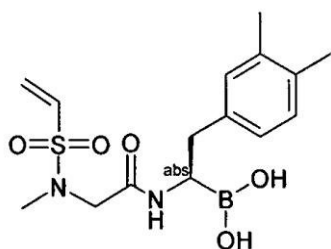
30

【 0 3 5 0】

例 1 0 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (ビニルスルホニル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 0)

【化 7 6】

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) ppm = 6.96 (d, J=7.7, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (dd, J=16.6, 10.0, 1H), 6.07 (d, J=4.3, 1H), 6.03 (d, J=2.4, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.27 (dd, J=8.3, 5.4, 1H), 2.75 (dd, J=13.6, 5.4, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 4H), 2.14 - 2.09 (m, 6H). MS (ESI $^{+}$): 337.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.53 min.

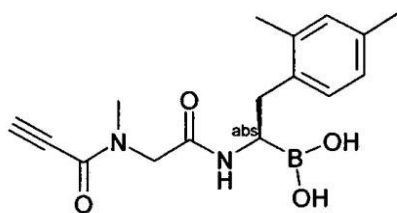
40

50

【 0 3 5 1 】

例 1 1 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロ
パ - 2 - イノイル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 1)
【 化 7 7 】

キラル



10

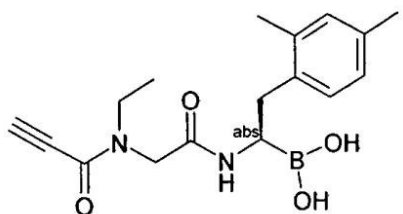
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) ppm = 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.14 - 3.78 (m, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 3.02 - 2.56 (m, 5H), 2.20 - 2.13 (m, 6H). MS (ESI $^+$): 299.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.04 min.

【 0 3 5 2 】

例 1 2 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロ
パ - 2 - イノイル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 2)
【 化 7 8 】

キラル

20



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.92 (d, $J=7.7$, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 4.15 - 3.73 (m, 3H), 3.51 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 2.97 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 6H), 1.07 - 0.86 (m, 3H). MS (ESI $^+$): 313.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.31 min.

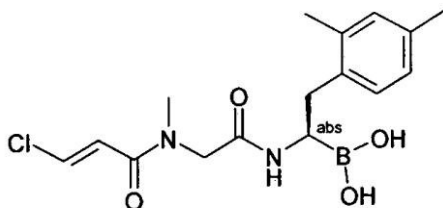
30

【 0 3 5 3 】

例 1 3 . [(1 R) - 1 - [[2 - [[(E) - 3 - クロロプロパ - 2 - エノイル] - メ
チル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン
酸 (化合物番号 1 3)

【 化 7 9 】

キラル



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.65 (m, 4H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 6H). MS (ESI $^+$): 335.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.44 min.

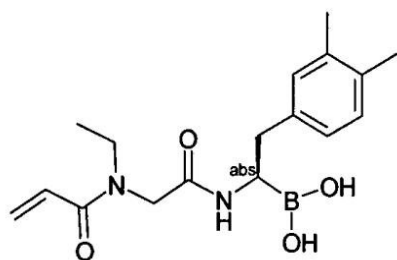
【 0 3 5 4 】

例 1 4 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロ

50

パ - 2 - エノイル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 14)
【化 80】

キラル



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.73 - 6.31 (m, 1H), 6.15 - 5.99 (m, 1H), 5.73 - 5.53 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.33 - 3.14 (m, 3H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=13.7, 8.6$, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 6H), 1.05 - 0.87 (m, 3H). MS (ESI $^{+}$): 315.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 2.24 min.

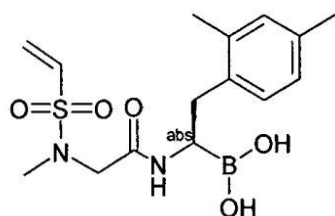
【0355】

例 15 . [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル(ビニル)スルホニル]アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸 (化合物番号 15)

【化 81】

20

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.93 (d, $J=7.7$, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 6.06 (d, $J=4.4$, 1H), 6.02 (d, $J=2.3$, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=9.2, 5.8$, 1H), 2.77 (dd, $J=14.1, 5.8$, 1H), 2.62 (dd, $J=14.1, 9.3$, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI $^{+}$): 337.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 2.4 min.

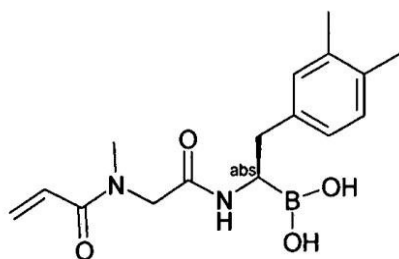
30

【0356】

例 16 . [(1R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル(プロパ - 2 - エノイル)アミノ] - アセチル]アミノ]エチル]ボロン酸 (化合物番号 16)

【化 82】

キラル



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.77 - 6.37 (m, 1H), 6.14 - 5.99 (m, 1H), 5.73 - 5.54 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 2.97 - 2.56 (m, 5H), 2.19 - 2.07 (m, 6H). MS (ESI $^{+}$): 301.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 3.89 min.

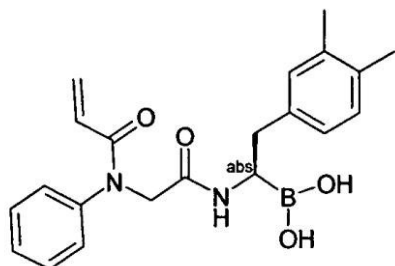
50

【 0 3 5 7 】

例 1 7 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 7)

【 化 8 3 】

キラル



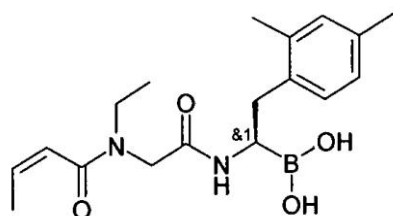
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.44 - 7.29 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.92 (d, J=7.6, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.15 (dd, J=16.8, 2.2, 1H), 6.06 - 5.91 (m, 1H), 5.60 (dd, J=10.2, 2.3, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.20 (dd, J=8.0, 5.5, 1H), 2.72 (dd, J=13.7, 5.6, 1H), 2.59 (dd, J=13.6, 8.1, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI⁺): 363.1 [M+H-H₂O]. HPLC: Rt. 5.05 min.

【 0 3 5 8 】

例 1 8 . [(1 R) - 1 - [[2 - [[(Z) - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 8)

【 化 8 4 】



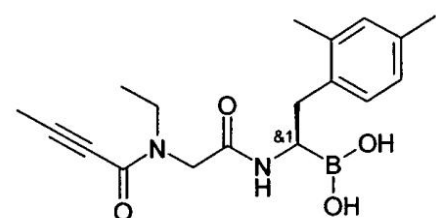
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.74 - 5.67 (m, 2H), 3.90 - 3.71 (m, 2H), 3.31 - 3.03 (m, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 6H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.02 - 0.85 (m, 3H). MS (ESI⁺): 329.2 [M+H-H₂O]. HPLC: Rt. 4.43 min.

【 0 3 5 9 】

例 1 9 . [(1 R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル (エチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 9)

【 化 8 5 】



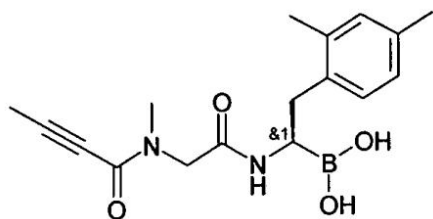
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.12 - 3.72 (m, 2H), 3.49 - 2.96 (m, 3H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 6H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.04 - 0.83 (m, 3H). MS (ESI⁺): 327.2 [M+H-H₂O]. HPLC: Rt. 4.45 min.

【 0 3 6 0 】

50

例 20 . [(1 R) - 1 - [[2 - [ブタ - 2 - イノイル (メチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] - ボロン酸 (化合物番号 20)
【化 8 6】



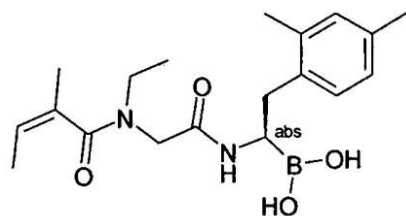
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 3.00 - 2.64 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 6H), 2.01 - 1.87 (m, 3H). MS (ESI+): 313.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.2 min.

【 0 3 6 1 】

例 21 . (1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル - [(Z) - 2 - メチルブタ - 2 - エノイル] - アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 21)

【化 8 7】

キラル



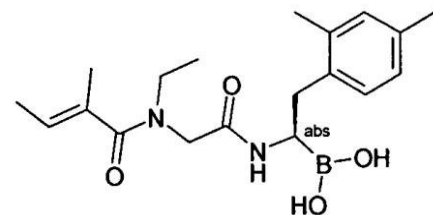
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.96 - 6.79 (m, 3H), 5.42 - 5.25 (m, 1H), 3.96 - 3.71 (m, 2H), 3.30 - 2.92 (m, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 6H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.51 - 1.34 (m, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 3H). MS (ESI+): 343.2 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.61 min.

【 0 3 6 2 】

例 22 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル - [(E) - 2 - メチルブタ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 22)

【化 8 8】

キラル



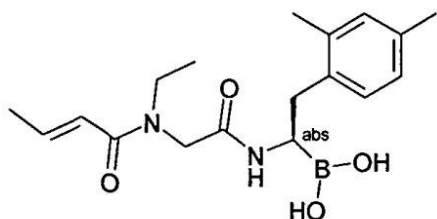
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.97 (d, $J=7.7$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$, 1H), 5.57 - 5.45 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.36 - 3.00 (m, 3H), 2.81 (dd, $J=14.2$, 5.9, 1H), 2.66 (dd, $J=14.1$, 9.3, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 6H), 1.74 - 1.54 (m, 6H), 0.97 (t, $J=7.1$, 3H). MS (ESI+): 343.2 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.63 min.

【 0 3 6 3 】

例 23 . [(1 R) - 1 - [[2 - [[(E) - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - エチル] ボロン酸 (化合物番号 23)

【化 89】

キラル



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.01 - 6.83 (m, 3H), 6.79 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.04 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.38 - 3.10 (m, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 6H), 1.91 - 1.76 (m, 3H), 1.07 - 0.91 (m, 3H). MS (ESI+): 329.2 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.46 min.

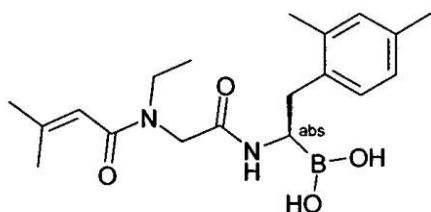
【0364】

例 24 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (3 - メチルブタ - 2 - エノイル) - アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 24)

20

【化 90】

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.97 (d, $J=7.7$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.1$, 1H), 5.94 - 5.61 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.36 - 3.04 (m, 3H), 2.80 (dt, $J=14.0$, 5.3, 1H), 2.65 (dd, $J=14.2$, 9.0, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 6H), 1.86 - 1.81 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 3H), 1.05 - 0.91 (m, 3H). MS (ESI+): 342.2 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.68 min.

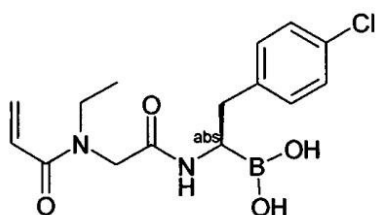
30

【0365】

例 25 . [(1 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] - ボロン酸 (化合物番号 25)

【化 91】

キラル



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.27 - 7.10 (m, 4H), 6.79 - 6.34 (m, 1H), 6.20 - 5.99 (m, 1H), 5.74 - 5.50 (m, 1H), 4.26 - 3.83 (m, 2H), 3.46 - 3.18 (m, 2H), 2.87 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 1.12 - 0.90 (m, 3H). MS (ESI+): 321.0 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.14 min.

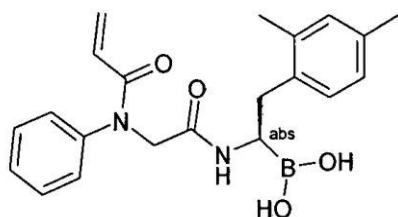
50

【 0 3 6 6 】

例 2 6 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) アセチル] - アミノ] エチル] - ボロン酸 (化合物番号 2 6)

【 化 9 2 】

キラル



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.45 - 7.27 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.92 - 6.72 (m, 3H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 6.03 - 5.86 (m, 1H), 5.65 - 5.54 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 6H). MS (ESI+): 361.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 5.02 min.

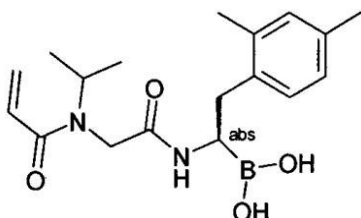
【 0 3 6 7 】

例 2 7 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [イソプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 2 7)

20

【 化 9 3 】

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.99 - 6.79 (m, 3H), 6.78 - 6.14 (m, 1H), 6.10 - 5.96 (m, 1H), 5.73 - 5.48 (m, 1H), 4.57 - 4.10 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.34 - 3.09 (m, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 6H), 1.02 - 0.80 (m, 6H). MS (ESI+): 329.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.38 min.

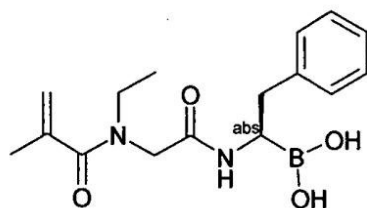
30

【 0 3 6 8 】

例 2 8 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (2 - メチルプロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - フェニル - エチル] ボロン酸 (化合物番号 2 8)

【 化 9 4 】

キラル



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 5.16 - 4.81 (m, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.37 - 2.98 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 3H), 1.00 - 0.86 (m, 3H). MS (ESI+): 301.0 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 3.83 min.

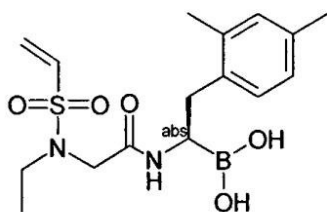
50

【 0 3 6 9 】

例 2 9 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (ビニル) スルホニル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 (化合物番号 2 9)

【 化 9 5 】

キラル



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.98 (d, $J=7.7$, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=16.6$, 10.0, 1H), 6.12 - 5.99 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.30 (dd, $J=9.2$, 5.9, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 2H), 2.82 (dd, $J=14.1$, 5.8, 1H), 2.66 (dd, $J=14.1$, 9.3, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.1$, 3H). MS (ESI+): 351.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC: Rt. 4.71 min.

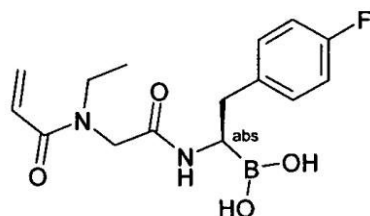
【 0 3 7 0 】

例 3 0 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - ボロン酸 (化合物番号 3 0)

20

【 化 9 6 】

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.72 - 6.20 (m, 1H), 6.15 - 5.97 (m, 1H), 5.75 - 5.53 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.37 - 3.13 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 1.04 - 0.86 (m, 3H). MS (ESI+): 305.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC: Rt. 3.73 min.

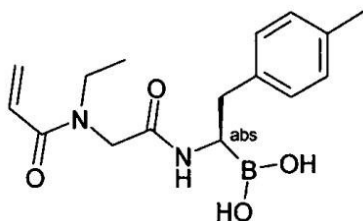
30

【 0 3 7 1 】

例 3 1 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (p - トリル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 3 1)

【 化 9 7 】

キラル



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.06 - 6.97 (m, 4H), 6.73 - 6.27 (m, 1H), 6.15 - 5.98 (m, 1H), 5.75 - 5.52 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.34 - 3.14 (m, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.63 (dd, $J=13.8$, 8.6, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.04 - 0.88 (m, 3H). MS (ESI+): 301.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC: Rt. 3.93 min.

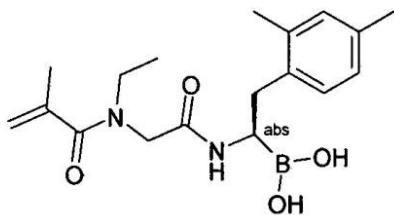
【 0 3 7 2 】

50

例 3 2 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (2 - メチルプロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 3 2)

【化 9 8】

キラル



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 1H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.37 - 2.95 (m, 3H), 2.76 (dd, $J=14.1, 5.9$, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.03 - 0.85 (m, 3H). MS (ESI+): 329.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 4.43 min.

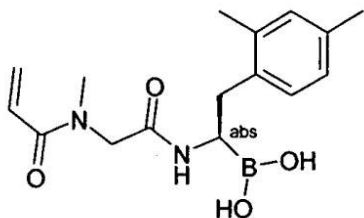
【0 3 7 3】

例 3 3 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 3 3)

20

【化 9 9】

キラル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.93 (dd, $J=7.6, 3.2$, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.75 - 6.30 (m, 1H), 6.12 - 5.98 (m, 1H), 5.73 - 5.54 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 2.95 - 2.70 (m, 4H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 6H). MS (ESI+): 301.1 [M+H- H_2O]. HPLC: Rt. 3.93 min.

30

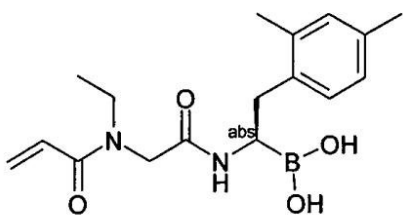
【0 3 7 4】

例 3 4 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] - アセチル] アミノ] エチル] - ボロン酸 (化合物番号 3 4)

【化 1 0 0】

キラル

40



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 6.97 (d, $J=7.7$, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.77 - 6.28 (m, 1H), 6.20 - 6.02 (m, 1H), 5.79 - 5.56 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.39 - 3.15 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.65 (dd,

50

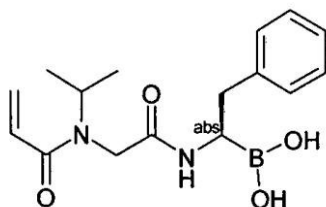
J=14.1, 9.4, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 6H), 1.09 - 0.92 (m, 3H)。MS (ESI+): 315.1 [M+H-H₂O]。HPLC: Rt. 4.21 min。

【 0 3 7 5 】

例 3 5 . [(1 R) - 1 - [[2 - [イソプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - フェニル - エチル] ボロン酸 (化合物番号 3 5)

【 化 1 0 1 】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 6.85 - 6.22 (m, 1H), 6.13 - 6.02 (m, 1H), 5.76 - 5.53 (m, 1H), 4.60 - 4.17 (m, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.44 - 3.24 (m, 1H), 2.86 (td, J=13.0, 12.4, 5.3, 1H), 2.72 (dd, J=13.8, 8.7, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 3H)。MS (ESI+): 301.2 [M+H-H₂O]。HPLC: Rt. 3.76 min。

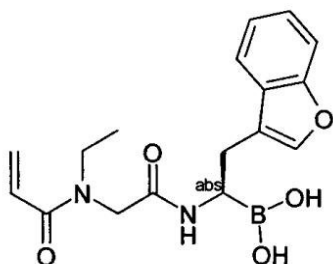
【 0 3 7 6 】

20

例 3 6 . [(1 R) - 2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] - アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 3 6)

【 化 1 0 2 】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.9, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 6.77 - 6.30 (m, 1H), 6.18 - 6.00 (m, 1H), 5.76 - 5.52 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.45 - 3.17 (m, 3H), 2.99 - 2.78 (m, 2H), 1.08 - 0.90 (m, 3H)。MS (ESI+): 327.1 [M+H-H₂O]。HPLC: Rt. 4.04 min。

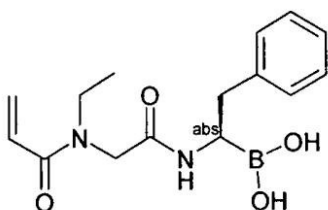
【 0 3 7 7 】

例 3 7 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - フェニル - エチル] ボロン酸 (化合物番号 3 7)

【 化 1 0 3 】

40

キラル



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.7

50

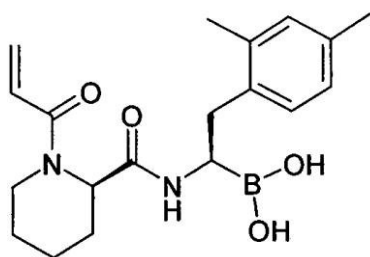
2 - 6.25 (m, 1H), 6.14 - 5.97 (m, 1H), 5.74 - 5.54 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.35 - 3.12 (m, 3H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.66 (dd, J=13.8, 8.9, 1H), 1.03 - 0.86 (m, 3H)。MS (ESI+): 287.1 [M+H-H₂O]。HPLC: Rt. 3.52 min。

【0378】

例38. [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[(2R)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸(化合物番号38)

【化104】

キラル

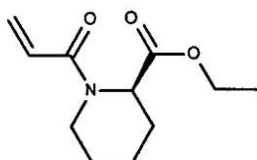


10

38.1: (R)-アクリロイル-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化105】

キラル



20

窒素雰囲気下で、(R)-エチルピペリジン-2-カルボン酸塩酸塩(3.61mmol; 0.700g)を25mLの乾燥DCM中に溶解させ、次いでトリエチルアミン(14.46mmol; 2004μl)を添加した。溶液を0℃まで冷却し、0℃にて塩化アクリロイル(3.98mmol; 321μl)を滴加した。黄色の溶液をRTにて2.5h撹拌した。反応を氷水にて冷却し、水で処置し、DCMで薄めて、抽出した。有機相をクエン酸(5%)で2度洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾別し、乾固させた。

30

【0379】

残渣を、クロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン/酢酸エチル; 勾配 0~70% 酢酸エチル)により精製することで、911mg(45%)の表題化合物が無色の油として生じた。

【0380】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4 mL/min; 220nm; 緩衝液A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液B; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液B; 5.0-5.2min 100% 緩衝液B; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液B; 5.9-6.0min 5% 緩衝液B): (パーセント面積) 99.9%; Rt 2.82 min。

40

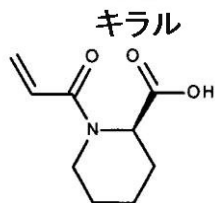
【0381】

HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6mm; polar.m; 2.4mL/min; 220nm; 緩衝液A: 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液B: 0.04% HCOOH/ACN; 0.0-2.8min 4%-100% 緩衝液B; 2.8-3.3min 100% 緩衝液B; 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液B): (M+H) 112.2; Rt 1.77 min。

【0382】

38.2: (R)-アクリロイル-ピペリジン-2-カルボン酸

【化 1 0 6】



20 ml の THF および 8 ml の水中の、(R) - アクリロイル - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (4.27 mmol ; 0.911 g) の溶液に、水酸化リチウム (4.27 mmol ; 0.040 ml) を添加した。黄色の溶液を、RT にて 4 h 攪拌した。THF を除去し、残渣を DCM で抽出した (3 ×)。水相を 1 M の HCl で酸性化し、DCM で再度抽出した (5 ×)。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、乾固させることで、329 mg (40%) の表題化合物が固体として生じ、それを、さらなる精製をせずに用いた。

【0383】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 mm - 5 min; 4 mL/min; 220 nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2 min 5% 緩衝液 B; 0.2-5.0 min 5%-100% 緩衝液 B; 5.0-5.2 min 100% 緩衝液 B; 5.2-5.9 min 100%-5% 緩衝液 B; 5.9-6.0 min 5% 緩衝液 B): (パーセント面積) 95.8%; Rt 2.06 min。

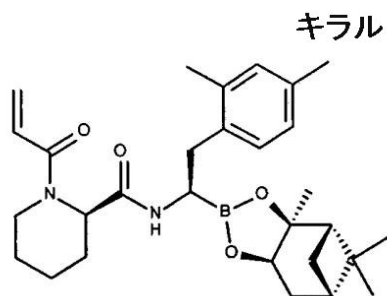
【0384】

HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 mm; polar.m; 2.4 mL/min; 220 nm; 緩衝液 A: 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液 B: 0.04% HCOOH/ACN; 0.0-2.8 min 4%-100% 緩衝液 B; 2.8-3.3 min 100% 緩衝液 B; 3.3-3.4 min 100%-4% 緩衝液 B): (M+H) 184.1; Rt 1.29 min。

【0385】

38.3: (R) - 1 - アクリロイル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [(R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - ((1S, 2S, 6R, 8S) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.0^{2,6}] デカ - 4 - イル) - エチル] - アミド

【化 1 0 7】



0 にてアルゴン雰囲気下で、10 mL の DMF 中 (R) - 2 - (2, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 - ((1S, 2S, 6R, 8S) - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ - トリシクロ [6.1.1.0^{2,6}] デカ - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩 (0.804 mmol ; 0.370 g) の溶液に、(R) - 1 - アクリロイル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (0.964 mmol ; 0.192 g) を添加した。次いで N - エチル - ジイソプロピルアミン (2.41 mmol ; 0.410 ml) および [(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) - ジメチルアミノメチレン] - ジメチル - アンモニウムテトラフルオロボラート (TBTU) (2.41 mmol ; 0.774 g) を添加した。オレンジ色の溶液を、0 にて 1 h、次いで RT にて 2 h 攪拌した。混合物を氷で冷却し、酢酸エチルおよびブラインで希釈した (発熱性反応注意)。有機相をブラインで 2 回、水で 2 回、および 5% の NaHCO₃ 溶液で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘプタン/酢酸

エチル；勾配 0～70%酢酸エチル）により精製することで、0.136 g（34%）の表題化合物が黄色の油として生じた。

【0386】

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100×4.6mm - 5min; 4 mL/min; 220nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-5.0min 5%-100% 緩衝液 B; 5.0-5.2min 100% 緩衝液 B; 5.2-5.9min 100%-5% 緩衝液 B; 5.9-6.0min 5% 緩衝液 B): (パーセント面積) 99.2%; Rt 4.65 min。

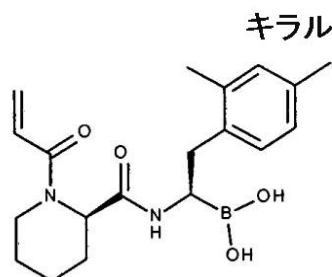
【0387】

HPLC MS (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6mm; polar.m; 2.4mL/min; 220nm; 緩衝液 A: 0.05% HCOOH/H₂O, 緩衝液 B: 0.04% HCOOH/ACN; 0.0-2.8min 4%-100% 緩衝液 B; 2.8-3.3min 100% 緩衝液 B; 3.3-3.4min 100%-4% 緩衝液 B): (M+H) 493.3; Rt 2.84 min。

【0388】

38.4: [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[(2R)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸

【化108】



(R)-1-アクリロイル-ピペリジン-2-カルボン酸[(R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラ-トリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)-エチル]-アミド(0.273 mmol; 0.136 g)を、12 mLのn-ペンタンおよび4 mLのメタノール中に溶解させ、0℃まで冷却した。次いでイソブチルボロン酸(1.09 mmol; 0.117 g)および1 Mの塩酸(1.23 mmol; 1.23 mL)を添加し、淡黄色の混合物を0℃にて1 h、次いでRTにて終夜撹拌した。反応混合物をペンタンで洗浄した(3×)。メタノール水層を蒸発させ(浴の温度 30℃)、残渣を1 NのNaOHで塩基性化し、DCMで抽出した(3×)。水相を1 NのHClで酸性化し、DCMで再度抽出した(5×)。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、乾固させ、凍結乾燥することで、54.3 mg(68%)の表題化合物が灰白色の粉末として与えられた。

【0389】

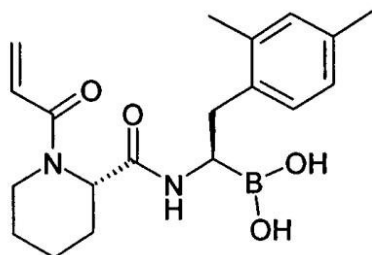
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.77 - 6.42 (m, 1H), 6.10 - 5.93 (m, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 1H), 4.97 - 4.44 (m, 1H), 4.22 - 3.76 (m, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 2.53 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 6H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.55 - 1.06 (m, 5H)。回転異性体。MS (ESI⁺): 341.2 [M+H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.50 min。

【0390】

例39. [(1R)-2-(2,4-ジメチルフェニル)-1-[[(2S)-1-プロパ-2-エノイルピペリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ボロン酸(化合物番号 39)

【化 1 0 9】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ? 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 3H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 6.07 - 5.92 (m, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 4.56 - 3.02 (m, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。回 転 異 性 体 MS (ESI⁺): 341.2 [M+H-H₂O]。HPLC: Elite La Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩 衝 液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩 衝 液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩 衝 液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩 衝 液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩 衝 液 B。Rt. 4.50 min。

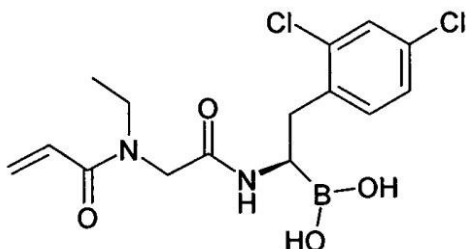
【 0 3 9 1】

例 4 0 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジ ク ロ ロ フ ェ ニ ル) - 1 - [[2 - [エ チ ル (プ ロ パ - 2 - エ ノ イ ル) ア ミ ノ] ア セ チ ル] ア ミ ノ] エ チ ル] ボ ロ ン 酸 (化 合 物 番 号 4 0)

20

【化 1 1 0】

キラル



30

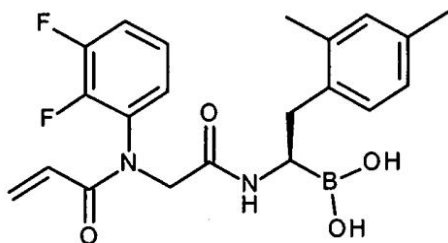
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ? 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.74 - 6.25 (m, 1H), 6.14 - 5.98 (m, 1H), 5.73 - 5.53 (m, 1H), 3.94 - 3.63 (m, 2H), 3.39 - 3.13 (m, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 14.0, 10.4 Hz, 1H), 1.04 - 0.88 (m, 3H)。MS (ESI⁺): 355.0 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters X Bridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩 衝 液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩 衝 液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩 衝 液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩 衝 液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩 衝 液 B。Rt. 4.46 min。

【 0 3 9 2】

例 4 1 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 , 3 - ジ フ ル オ ロ - N - プ ロ パ - 2 - エ ノ イ ル - ア ニ リ ノ) ア セ チ ル] ア ミ ノ] - 2 - (2 , 4 - ジ メ チ ル フ ェ ニ ル) エ チ ル] ボ ロ ン 酸 (化 合 物 番 号 4 1)

40

【化 1 1 1】



50

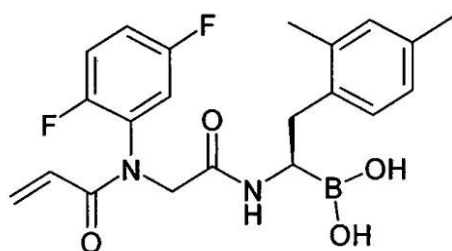
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 3H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 6.07 - 5.92 (m, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 4.56 - 3.02 (m, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。回 転 異 性 体 MS (ESI⁺): 399.1 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩 衝 液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩 衝 液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩 衝 液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩 衝 液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩 衝 液 B。Rt. 5.24 min。

【 0 3 9 3 】

例 4 2 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 , 5 - ジフルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 4 2)

【 化 1 1 2 】

キラル



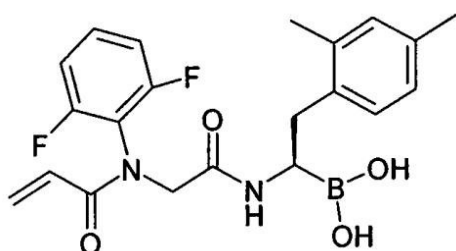
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7.40 - 6.59 (m, 6H), 6.23 - 5.93 (m, 2H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 4.74 - 2.95 (m, 3H), 2.78 - 2.44 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 6H)。回 転 異 性 体。MS (ESI⁺): 399.1 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩 衝 液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩 衝 液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩 衝 液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩 衝 液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩 衝 液 B。Rt. 5.24 min。

【 0 3 9 4 】

例 4 3 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 , 6 - ジフルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 4 3)

【 化 1 1 3 】

キラル



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7.54 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.02 (m, 2H), 6.91 - 6.64 (m, 3H), 6.29 - 5.96 (m, 2H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.14 - 2.51 (m, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 6H)。MS (ESI⁺): 399.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩 衝 液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩 衝 液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩 衝 液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩 衝 液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩 衝 液 B。Rt. 5.05 min。

【 0 3 9 5 】

例 4 4 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 4 4)

10

20

30

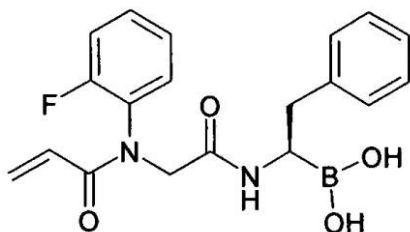
40

50

ノ) アセチル] アミノ] - 2 - フェニル - エチル] ボロン酸 (化合物番号 44)

【化 114】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7.47 - 6.97 (m, 9H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 5.95 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.32 - 3.11 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H)。MS (ESI⁺): 353.1 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.46 min。

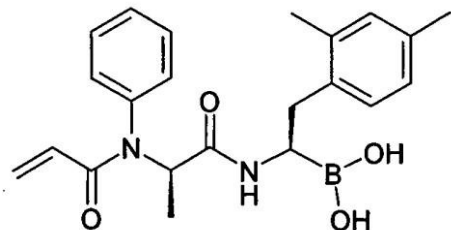
【0396】

例 45 . [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2R) - 2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 45)

20

【化 115】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7.46 - 7.16 (m, 5H), 7.01 - 6.69 (m, 3H), 6.18 - 6.05 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 1H), 5.05 - 4.83 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 14.3, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 6H), 1.05 - 0.69 (m, 3H)。回転異性体。MS (ESI⁺): 377.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 5.26 min。

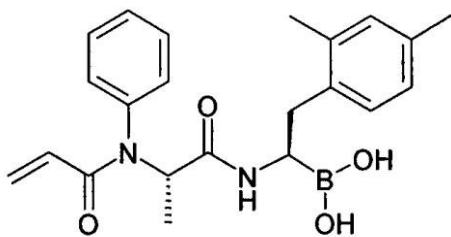
【0397】

40

例 46 . [(1R) - 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2S) - 2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 46)

【化 1 1 6】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7.46 - 7.16 (m, 5H), 7.01 - 6.69 (m, 3H), 6.18 - 6.05 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 1H), 5.05 - 4.83 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 14.3, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 6H), 1.05 - 0.69 (m, 3H)。回転異性体。MS (ESI⁺): 377.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215 nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% buffer Rt. 5.26 min。

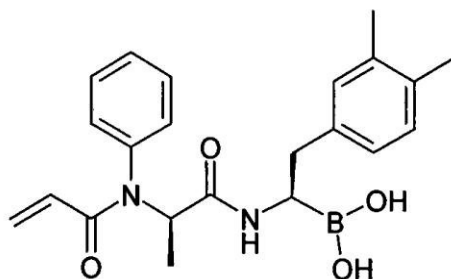
【 0 3 9 8】

例 4 7 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 R) - 2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 4 7)

20

【化 1 1 7】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7.47 - 7.15 (m, 4H), 7.00 - 6.67 (m, 4H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 5.74 - 5.49 (m, 2H), 5.09 - 4.84 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 6H), 1.04 - 0.72 (m, 3H)。回転異性体。MS (ESI⁺): 377.3 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B . Rt. 5.32 min。

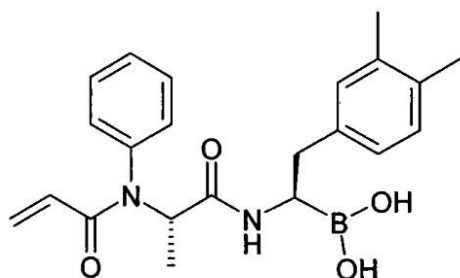
【 0 3 9 9】

例 4 8 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 S) - 2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 4 8)

40

【化 1 1 8】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.45 - 7.20 (m, 5H), 6.96 - 6.79 (m, 3H), 6.10 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 13.8, 5.1 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 6H), 0.92 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。回 転 異 性 体。MS (ESI⁺): 377.3 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 5.29 min。

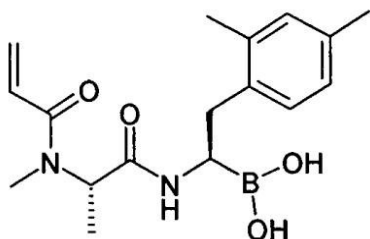
【 0 4 0 0】

20

例 4 9 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 S) - 2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 4 9)

【化 1 1 9】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 6.93 - 6.74 (m, 3H), 6.67 - 6.48 (m, 1H), 6.14 - 5.95 (m, 1H), 5.76 - 5.55 (m, 1H), 4.94 - 4.42 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.80 - 2.53 (m, 5H), 2.15 (s, 6H), 1.22 - 1.04 (m, 3H)。回 転 異 性 体。MS (ESI⁺): 315.3 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.16 min。

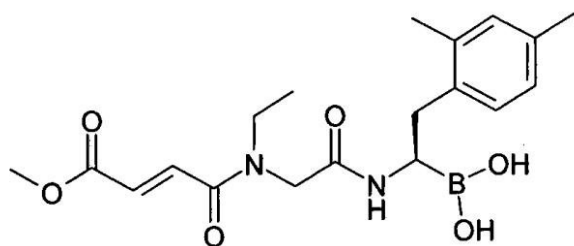
40

【 0 4 0 1】

例 5 0 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [エチル - [(E) - 4 - メトキシ - 4 - オキソ - プタ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 0)

【化 1 2 0】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7.39 - 6.45 (m, 5H), 4.03 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.34 (m, 3H), 3.34 - 2.99 (m, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 6H), 1.05 - 0.77 (m, 3H). MS (ESI⁺): 373.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.43 min.

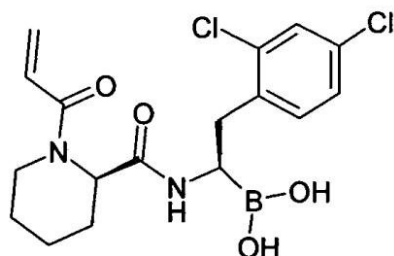
【 0 4 0 2】

例 5 1 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[(2 R) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピペリジン - 2 - カルボニル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 1)

20

【化 1 2 1】

キラル



30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 7.51 - 7.03 (m, 3H), 6.78 - 6.34 (m, 1H), 6.09 - 5.83 (m, 1H), 5.73 - 5.39 (m, 1H), 4.96 - 4.40 (m, 1H), 4.23 - 3.70 (m, 1H), 3.37 - 2.51 (m, 4H), 2.08 - 1.89 (m, 1H), 1.54 - 1.00 (m, 5H). MS (ESI⁺): 381.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.77 min.

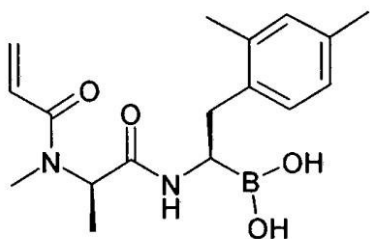
【 0 4 0 3】

例 5 2 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 R) - 2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 2)

40

【化 1 2 2】

キラル



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) ppm = 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.76 - 6.55 (m, 1H), 6.16 - 6.01 (m, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 4.95 - 4.49 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 5H), 2.26 - 2.17 (m, 6H), 1.27 - 1.14 (m, 3H). MS (ESI $^+$): 315.1 [M+H- H_2O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H $_2$ O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.15 min.

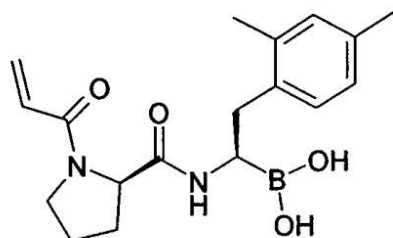
【0 4 0 4】

例 5 3 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 R) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 3)

20

【化 1 2 3】

キラル



30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) ppm = 7.00 - 6.83 (m, 3H), 6.65 - 6.12 (m, 1H), 6.10 - 6.04 (m, 1H), 5.79 - 5.49 (m, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 1H), 3.65 - 3.36 (m, 2H), 3.32 - 3.07 (m, 1H), 2.85 - 2.65 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 6H), 2.18 - 1.63 (m, 4H). MS (ESI $^+$): 327.1 [M+H- H_2O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H $_2$ O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.09 min.

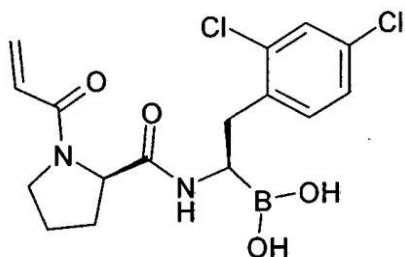
【0 4 0 5】

例 5 4 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[(2 R) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 4)

40

【化 1 2 4】

キラル



10

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) ppm = 7.45 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.58 - 5.95 (m, 2H), 5.73 - 5.48 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.62 - 3.32 (m, 2H), 3.30 - 3.06 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.13 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 3H). MS (ESI $^{+}$): 369.1 [$M+H-H_2O$]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H $_2$ O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.40 min.

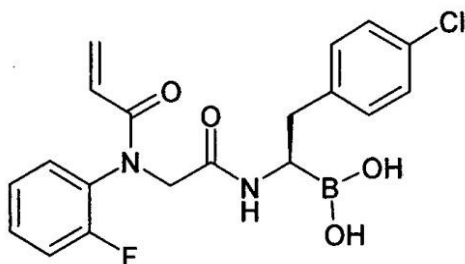
【 0 4 0 6】

例 5 5 . [(1 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 5)

20

【化 1 2 5】

キラル



30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) ppm = 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.18 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H). MS (ESI $^{+}$): 387.1 [$M+H-H_2O$]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H $_2$ O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 5.07 min.

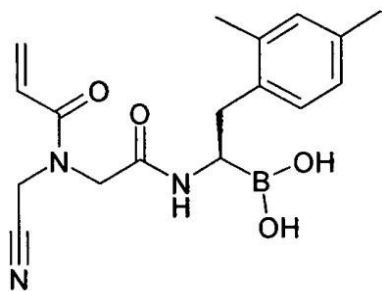
40

【 0 4 0 7】

例 5 6 . [(1 R) - 1 - [[2 - [シアノメチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 6)

【化 1 2 6】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI⁺): 326.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215 nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.21 min.

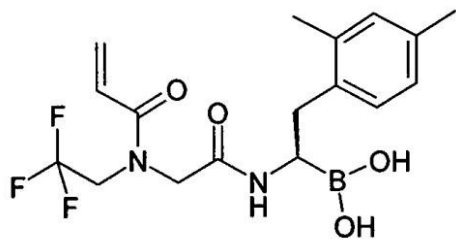
【 0 4 0 8】

20

例 5 7 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 7)

【化 1 2 7】

キラル



30

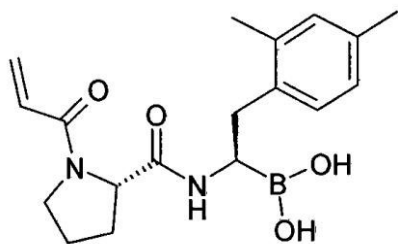
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/H₂O, 90 °C) 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.60 - 6.27 (m, 1H), 6.10 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 4.15 - 3.86 (m, 4H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 14.2, 5.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI⁺): 369.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.82 min.

40

【 0 4 0 9】

例 5 8 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 S) - 1 - プロパ - 2 - エノイルピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 8)

【化 1 2 8】
キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.58 - 5.94 (m, 2H), 5.74 - 5.46 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 3.60 - 3.32 (m, 2H), 3.24 - 3.01 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 6H), 2.12 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 3H). MS (ESI⁺): 327.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.13 min.

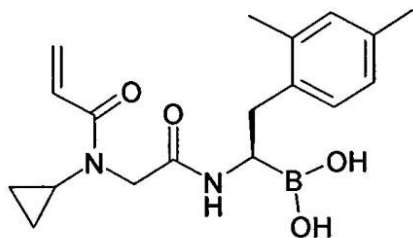
【 0 4 1 0 】

例 5 9 . [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 5 9)

20

【化 1 2 9】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 16.9, 2.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.61 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 2H), 0.62 - 0.56 (m, 2H). MS (ESI⁺): 327.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.44 min.

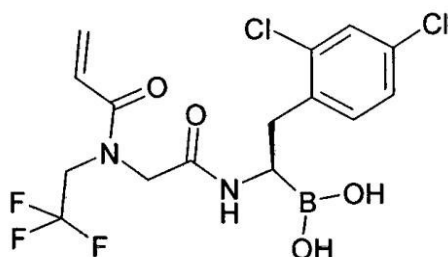
【 0 4 1 1 】

例 6 0 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 0)

40

【化 1 3 0】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.80 - 6.24 (m, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 1H), 5.82 - 5.65 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 4H), 3.38 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H). MS (ESI⁺): 409.0 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 5.04 min.

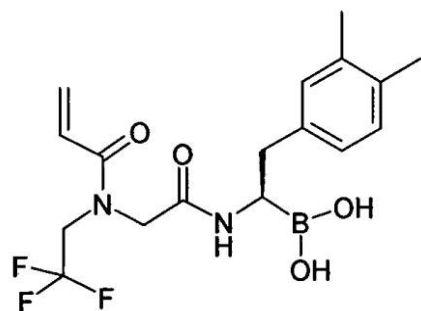
【 0 4 1 2】

例 6 1 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - [プロパ - 2 - エノイル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 1)

20

【化 1 3 1】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.32 (m, 1H), 6.22 - 6.08 (m, 1H), 5.82 - 5.62 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 4H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI⁺): 369.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05 % TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.82 min.

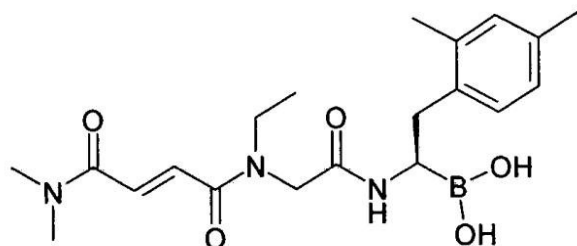
40

【 0 4 1 3】

例 6 2 . [(1 R) - 1 - [[2 - [[(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 2)

【化 1 3 2】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 7.22 - 6.79 (m, 5H), 4.02 - 3.82 (m, 2H), 3.36 - 3.06 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.04 - 0.87 (m, 3H). MS (ESI⁺): 386.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.00 min.

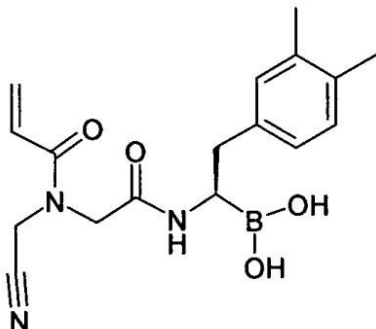
【 0 4 1 4】

例 6 3 . [(1 R) - 1 - [[2 - [シアノメチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 3)

20

【化 1 3 3】

キラル



30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.28 (m, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 1H), 5.88 - 5.66 (m, 1H), 4.58 - 4.15 (m, 2H), 4.10 - 3.61 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI⁺): 326.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 3.96 min.

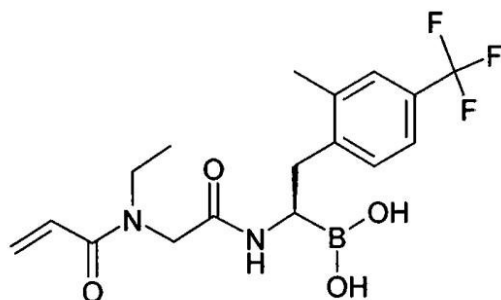
40

【 0 4 1 5】

例 6 4 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 4)

【化 1 3 4】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.17 (m, 1H), 6.12 - 5.95 (m, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.39 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 14.1, 10.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 3H), 0.99 - 0.83 (m, 3H). MS (ESI⁺): 369.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.50 min.

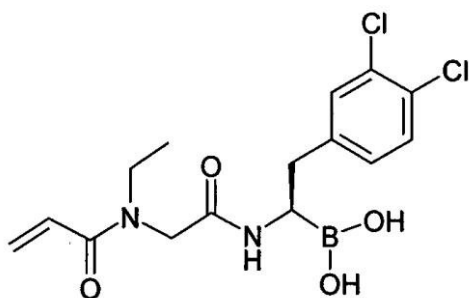
20

【 0 4 1 6 】

例 6 5 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 5)

【化 1 3 5】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.71 - 6.20 (m, 1H), 6.14 - 5.97 (m, 1H), 5.74 - 5.53 (m, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 2H), 3.36 - 3.11 (m, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 1.03 - 0.86 (m, 3H). MS (ESI⁺): 355.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.30 min.

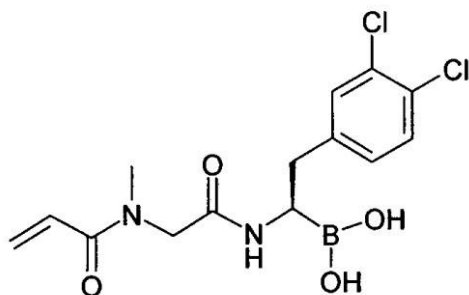
40

【 0 4 1 7 】

例 6 6 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 6)

【化 1 3 6】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) : 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.74 - 6.28 (m, 1H), 6.12 - 5.98 (m, 1H), 5.73 - 5.55 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 1H). MS (ESI⁺): 341.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.00 min.

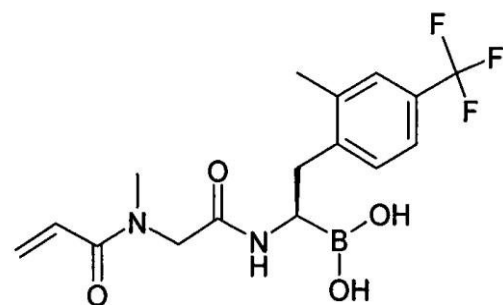
【 0 4 1 8】

例 6 7 . [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 7)

20

【化 1 3 7】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) : 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.22 (m, 1H), 6.13 - 5.93 (m, 1H), 5.74 - 5.50 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.37 - 3.15 (m, 1H), 2.94 - 2.64 (m, 5H), 2.34 - 2.26 (m, 3H). MS (ESI⁺): 355.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.20 min.

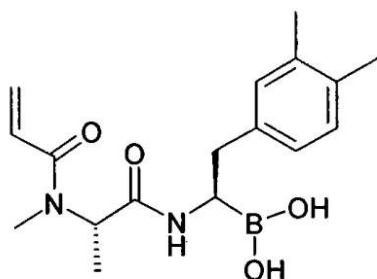
40

【 0 4 1 9】

例 6 8 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[(2 S) - 2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] プロパノイル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 8)

【化 1 3 8】

キラル



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 1H), 6.52 - 6.34 (m, 1H), 6.15 - 5.95 (m, 1H), 5.35 - 4.84 (m, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 3.23 - 2.85 (m, 8H), 2.57 - 2.49 (m, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 3H). MS (ESI $^{+}$): 315.3 [M+H- H_2O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/ H_2O ; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 3.79 min.

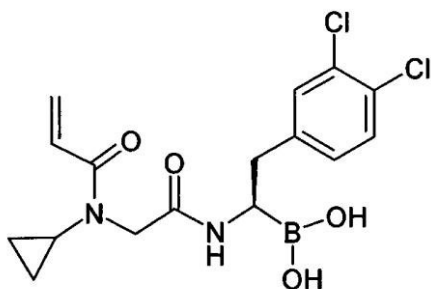
【 0 4 2 0】

例 6 9 . [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 6 9)

20

【化 1 3 9】

キラル



30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2\text{O}$) d 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 13.8, 9.0 Hz, 1H), 0.81 - 0.70 (m, 2H), 0.63 - 0.52 (m, 2H). MS (ESI $^{+}$): 367.1 [M+H- H_2O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/ H_2O ; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.42 min.

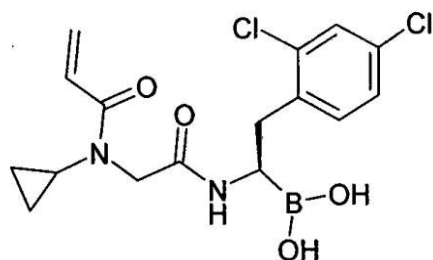
40

【 0 4 2 1】

例 7 0 . [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 0)

【化 1 4 0】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H). MS (ESI⁺): 367.0 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215 nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.32 min.

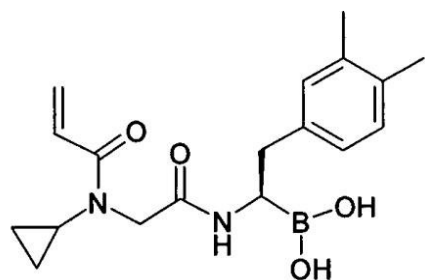
【 0 4 2 2】

例 7 1 . [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 1)

20

【化 1 4 1】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 13.7, 8.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.80 - 0.70 (m, 2H), 0.62 - 0.51 (m, 2H). MS (ESI⁺): 327.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.09 min.

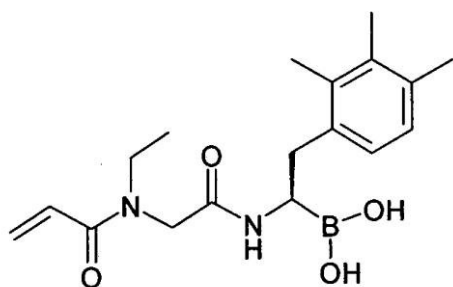
40

【 0 4 2 3】

例 7 2 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 3 , 4 - トリメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 2)

【化 1 4 2】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6.88 - 6.73 (m, 2H), 6.72 - 6.26 (m, 1H), 6.15 - 5.97 (m, 1H), 5.73 - 5.52 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.35 - 3.08 (m, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 6H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.05 - 0.88 (m, 3H). MS (ESI⁺): 329.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 3.90 min.

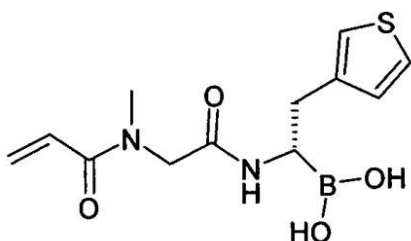
【 0 4 2 4】

例 7 3 . [(1 S) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 3)

20

【化 1 4 3】

キラル



30

MS (ESI⁺): 279.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 2.12 min.

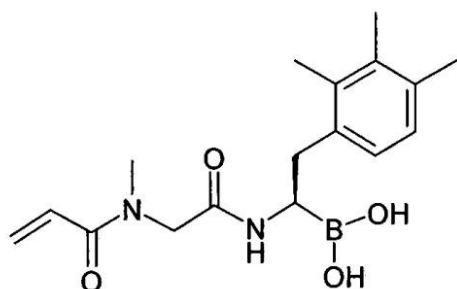
【 0 4 2 5】

例 7 4 . [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 3 , 4 - トリメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 4)

【化 1 4 4】

40

キラル



50

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 6.81, 6.79 - 6.74, 6.74 - 6.64, 6.34 (1x d, J = 7.8 Hz, 2x m, 1x dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 3H, 回転異性体の混合物、比率 1 : 1), 6.08, 6.01 (2x dd, J = 16.7, 1.8 Hz, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H, 回転異性体の混合物、比率 1 : 1), 5.71, 5.58 (2x dd, J = 10.5, 1.8 Hz, J = 10.5, 1.6 Hz, 1H, 回転異性体の混合物、比率 1 : 1), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 3.19, 3.09 (2x dd, J = 9.5, 5.8 Hz, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H, 回転異性体の混合物、比率 1 : 1), 2.96 - 2.57 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。MS (ESI⁺): 315.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 3.58 min。

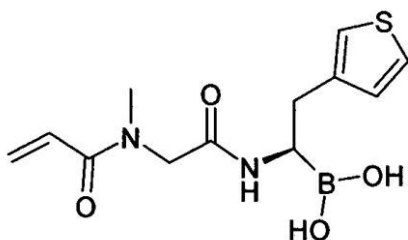
10

【 0 4 2 6 】

例 7 5 . [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 5)

【 化 1 4 5 】

キラル



20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.76 - 6.41 (m, 1H), 6.13 - 6.00 (m, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.97 - 2.70 (m, 5H)。MS (ESI⁺): 279.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 2.17 min。

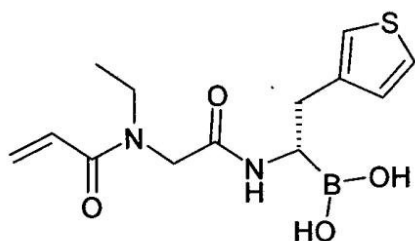
30

【 0 4 2 7 】

例 7 6 . [(1 S) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 6)

【 化 1 4 6 】

キラル



40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.33 (m, 1H), 6.15 - 6.00 (m, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.35 - 3.17 (m, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 1.04 - 0.90 (m, 3H)。MS (ESI⁺): 293.1 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 1.41 min。

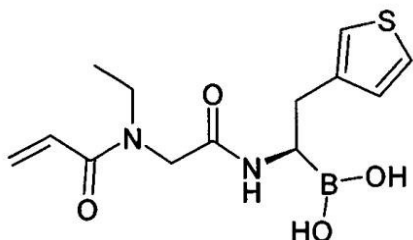
50

【 0 4 2 8 】

例 7 7 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 7)

【 化 1 4 7 】

キラル



10

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.35 (ddd, J = 6.5, 4.9, 2.9 Hz, OH), 7.08 - 7.04 (m, OH), 6.93 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, OH), 6.70 (dd, J = 16.6, 10.5 Hz, OH), 6.37 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, OH), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, OH), 6.04 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, OH), 5.72 (dd, J = 10.5, 2.2 Hz, OH), 5.59 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, OH), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, OH), 3.32 (dq, J = 9.4, 6.1, 5.4 Hz, OH), 3.27 - 3.18 (m, OH), 3.21 (s, OH), 3.06 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 14.5, 9.0, 5.4 Hz, OH), 2.78 - 2.66 (m, OH), 2.19 (s, OH), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, OH), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, OH). MS (ESI⁺): 293.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 2.78 min.

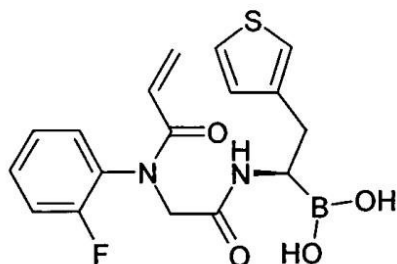
20

【 0 4 2 9 】

例 7 8 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 8)

【 化 1 4 8 】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.81 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 14.7, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 14.4, 8.3 Hz, 1H). MS (ESI⁺): 337.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.10 min.

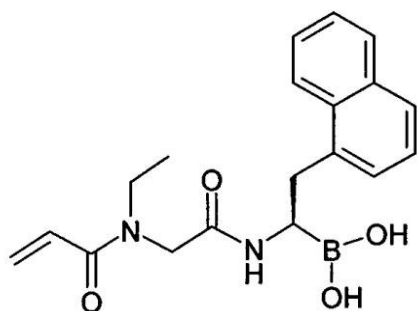
40

【 0 4 3 0 】

例 7 9 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (1 - ナフチル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 7 9)

【化 1 4 9】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.17 (m, 1H), 6.14 - 5.95 (m, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.04 (m, 3H), 1.00 - 0.84 (m, 3H). MS (ESI⁺): 337.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0 min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.10 min.

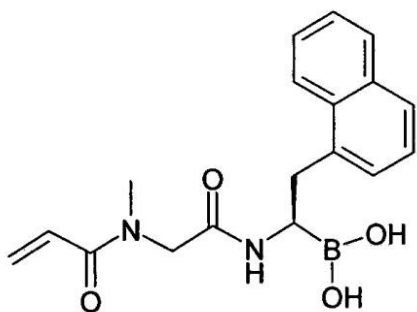
【 0 4 3 1】

20

例 8 0 . [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (1 - ナフチル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 0)

【化 1 5 0】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.22 (m, 1H), 6.12 - 5.94 (m, 1H), 5.72 - 5.53 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.89 - 2.64 (m, 3H). MS (ESI⁺): 323.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0 min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.30 min.

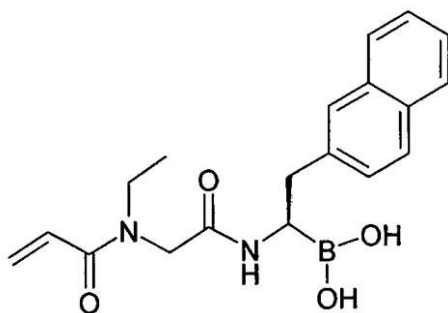
40

【 0 4 3 2】

例 8 1 . [(1 R) - 1 - [[2 - [エチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 - ナフチル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 1)

【化 1 5 1】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.65 - 6.11 (m, 1H), 6.11 - 5.88 (m, 1H), 5.70 - 5.31 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.49 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.14 - 2.94 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 0.96 - 0.77 (m, 3H). MS (ESI⁺): 337.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.10 min.

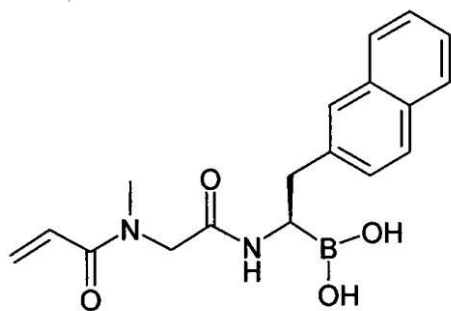
20

【 0 4 3 3】

例 8 2 . [(1 R) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 - ナフチル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 2)

【化 1 5 2】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.18 (m, 1H), 6.11 - 5.88 (m, 1H), 5.71 - 5.34 (m, 1H), 4.00 - 3.75 (m, 2H), 3.49 - 3.29 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.65 (m, 4H). MS (ESI⁺): 323.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 3.90 min.

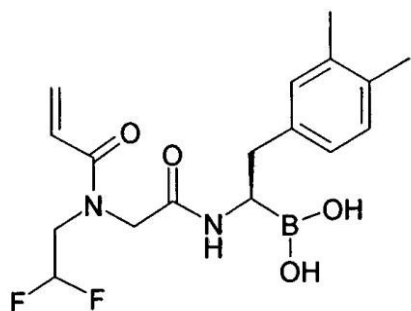
40

【 0 4 3 4】

例 8 3 . [(1 R) - 1 - [[2 - [2 , 2 - ジフルオロエチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 3)

【化 1 5 3】

キラル



10

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 / D_2O) δ 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83, (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.68, 6.32 (2x dd, $J = 16.6$, 10.4 Hz, $J = 16.7$, 10.5 Hz, 1H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物), 6.20 - 5.81 (m, 2H), 5.75, 5.63 (2x dd, $J = 10.5$, 1.9 Hz, 1H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物), 3.88 - 3.37 (m, 4H), 3.26, 3.16 (2x dd, $J = 9.3$, 5.3 Hz, $J = 8.4$, 5.8 Hz, 1H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。MS (ESI $^{+}$) : 351.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$ 。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50 mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/ H_2O ; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.42 min。

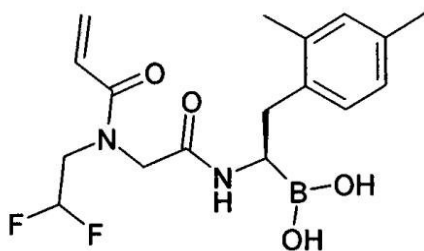
20

【 0 4 3 5】

例 8 4 . [(1 R) - 1 - [[2 - [2 , 2 - ジフルオロエチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 4)

【化 1 5 4】

キラル



30

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 / D_2O) δ 6.92 (dd, $J = 7.6$, 3.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.69, 6.30 (2x dd, $J = 16.6$, 10.5 Hz, $J = 16.8$, 10.5 Hz, 1H, 比率 2 : 3、回転異性体の混合物), 6.23 - 5.79 (m, 2H), 5.74, 5.63 (2x dd, $J = 10.4$, 1.9 Hz, 1H, 比率 2 : 3、回転異性体の混合物), 4.09 - 3.39 (m, 4H + H_2O), 3.28, 3.15 (2x dd, $J = 10.1$, 5.5 Hz, $J = 9.1$, 5.9 Hz, 1H, 比率 3 : 2、回転異性体の混合物), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。MS (ESI $^{+}$): 351.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$ 。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 \times 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/ H_2O ; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.08 min。

40

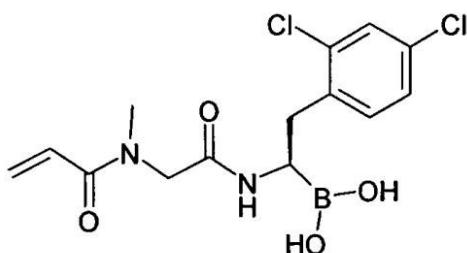
【 0 4 3 6】

例 8 5 . [(1 R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [[2 - [メチル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 5)

50

【化 1 5 5】

キラル



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 6.69 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.05 (ddd, J = 3.8, 16.8, 2.1 Hz, 2H), 5.72 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.73 (s, 3H). MS (ESI⁺): 341.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.12 min.

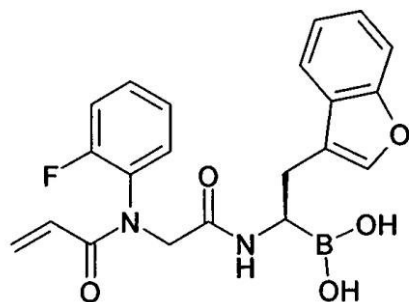
10

【 0 4 3 7】

例 8 6 . [(1 R) - 2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 6)

【化 1 5 6】

キラル



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) d 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 6.00 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 15.0, 8.2 Hz, 1H). MS (ESI⁺): 393.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.84 min.

30

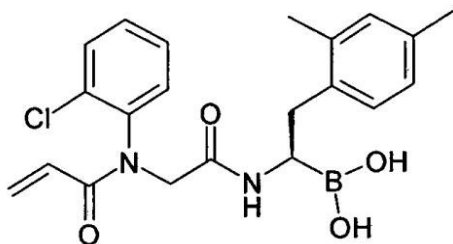
40

【 0 4 3 8】

例 8 7 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - クロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 7)

【化 1 5 7】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.29, 7.29 - 7.19 (2x m, 3H, 回転異性体の混合物), 6.92 - 6.67 (m, 3H), 6.24 - 6.10 (m, 1H), 5.85 - 5.72 (m, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 1H), 4.82 - 4.64 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.13, 3.13 - 3.03 (2x m, 1H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物), 2.82 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.15, 2.14, 2.13, 2.10 (4x s, 6H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物)。MS (ESI⁺): 397.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters X Bridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 5.17 min。

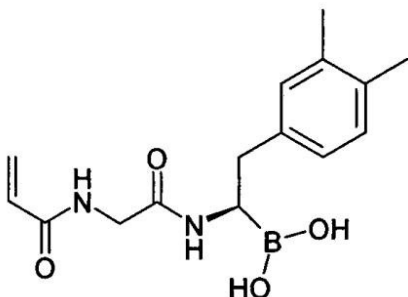
【 0 4 3 9】

20

例 8 8 . [(1 R) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 - [[2 - (プロパ - 2 - エノイルアミノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 8)

【化 1 5 8】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 6.23 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.1, 1.9 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.7, 7.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。MS (ESI⁺): 287.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 3.70 min。

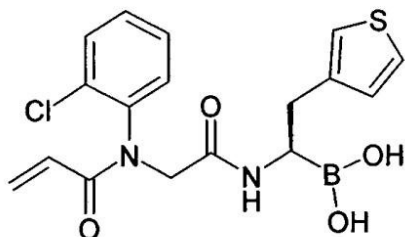
40

【 0 4 4 0】

例 8 9 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - クロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 8 9)

【化 1 5 9】

キラル



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.33, 7.28 (2x dd, J = 4.8, 2.9 Hz, 1H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物), 7.02 - 6.96, 6.96 - 6.90 (2x m, 1H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物), 6.90, 6.83 (2x d, J = 4.8 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, 比率 1 : 1、回転異性体の混合物), 6.19 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.88 - 5.75 (m, 1H), 5.62 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.88 - 2.63 (m, 2H)。MS (ESI⁺): 375.0 [M+H-H₂O]。HPLC: HPLC A19/533 EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.59 min。

10

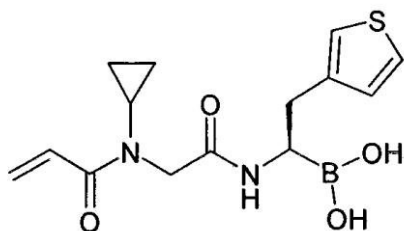
20

【 0 4 4 1】

例 9 0 . [(1 R) - 1 - [[2 - [シクロプロピル (プロパ - 2 - エノイル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 0)

【化 1 6 0】

キラル



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 4 ~ 5 滴 D₂O) δ 7.35 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.67 (m, 3H), 0.85 - 0.71 (m, 2H), 0.71 - 0.58 (m, 2H)。MS (ESI⁺): 305.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 3.59 min。

30

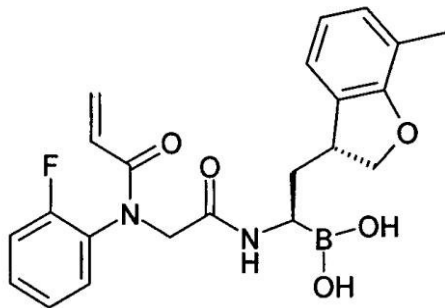
40

【 0 4 4 2】

例 9 1 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - [(3 R) - 7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 1)

【化 1 6 1】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ /D₂O) δ 7.60 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.51 (m, 3H), 6.26 - 5.31 (m, 2H), 4.74 - 3.65 (m, 3H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 1H). MS (ESI⁺): 409.2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.90 min.

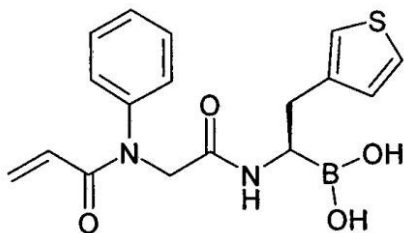
20

【 0 4 4 3】

例 9 2 . [(1 R) - 1 - [[2 - (N - プロパ - 2 - エノイルアニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 2)

【化 1 6 2】

キラル



30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.11 - 5.96 (m, 1H), 5.69 - 5.63 (m, 1H), 4.33 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.5, 8.2 Hz, 1H). MS (ESI⁺): 341.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.32 min.

40

【 0 4 4 4】

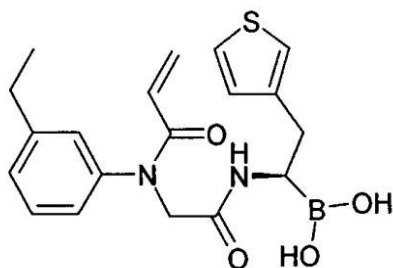
例 9 3 . [1 - [[2 - (2 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 3)

CC1=CC=C(C=C1)N(C=O)CC(=O)NC(Cc2ccsc2)B(O)O

10

20

キラル



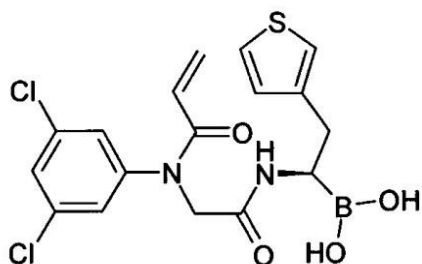
30

40

例 9 5 . [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 5 - ジクロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 5)

【化 1 6 5】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 4 ~ 5 滴D₂O) δ 7.56 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.29 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.01 (m, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 4.39 - 4.15 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 14.6, 8.5 Hz, 1H)。MS (ESI⁺): 409.0 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 5.15 min。

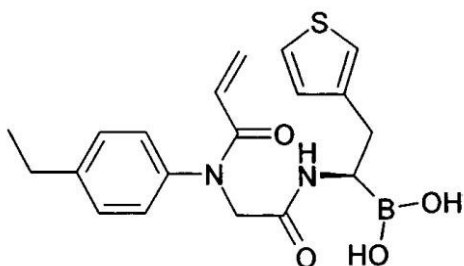
【 0 4 4 7】

20

例 9 6 . [(1 R) - 1 - [[2 - (4 - エチル - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 6)

【化 1 6 6】

キラル



30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.32 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 6.06 - 5.93 (m, 1H), 5.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.5, 8.1 Hz, 1H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。MS (ESI⁺): 369.1 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.98 min。

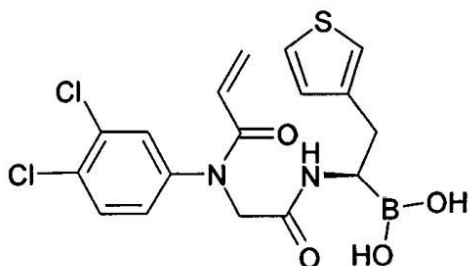
40

【 0 4 4 8】

例 9 7 . [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 4 - ジクロロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 7)

【化 1 6 7】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 4 ~ 5 滴D₂O) δ 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.27 - 5.99 (m, 2H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H)。MS (ESI⁺): 409.0 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 5.10 min。

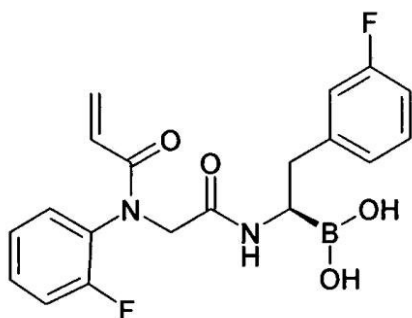
【 0 4 4 9】

20

例 9 8 . [(1 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 8)

【化 1 6 8】

キラル



30

¹H NMR (400MHz, CD₃OD, ppm) 7.520-7.506(d, J=5.6, 2H), 7.346-7.301(t, 3H), 7.197-7.141(d, J=22.4, 2H), 7.039-6.923(m, 3H), 6.382-6.340(t, 1H), 6.153-6.085(m, 1H), 5.717-4.163(m, 1H), 3.337-3.321(m, 1H), 3.096-2.824(m, 2H), 2.727-2.526(m, 1H)。MS (ESI⁺): 371.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.62 min。

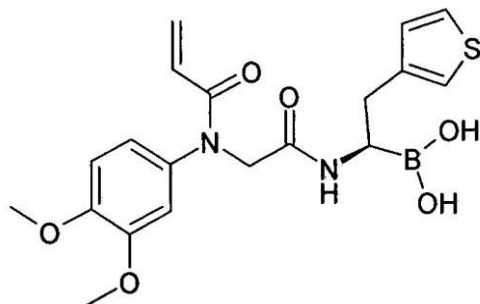
40

【 0 4 5 0】

例 9 9 . [(1 R) - 1 - [[2 - (3 , 4 - ジメトキシ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 9 9)

【化 1 6 9】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 4 ~ 5 滴のD₂O) δ 7.33 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.5, 8.0 Hz, 1H)。MS (ESI⁺): 401.1 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.03 min。

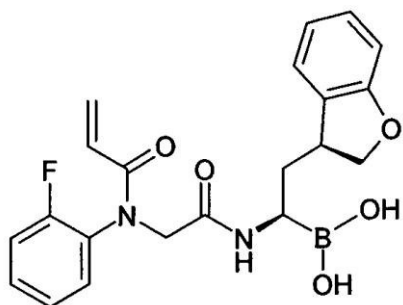
20

【 0 4 5 1】

例 1 0 0 . [(1 R) - 2 - [(3 S) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 0 0)

【化 1 7 0】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 1H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 1H)。MS (ESI⁺): 395.2 [M+H-H₂O]。HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0 - 0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B。Rt. 4.70 min。

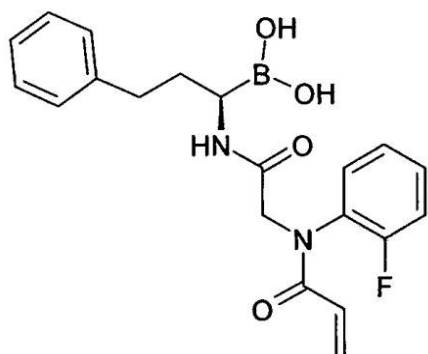
40

【 0 4 5 2】

例 1 0 1 . [(1 R) - 1 - [[2 - (2 - フルオロ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 3 - フェニル - プロピル] ボロン酸 (化合物番号 1 0 1)

【化 1 7 1】

キラル



10

¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.19 (m, 4H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.22-6.17 (m, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 5.65 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H)。MS (ESI⁺): 367.2 [M+H-H₂O]。HPLC: XBridge C8(50×4.6)mm,3.5 μm; A : H₂O中0.1% TFA、 B : ACN中0.1% TFA、 フローレート : 2.0ml/min. Rt. 3.69 min。

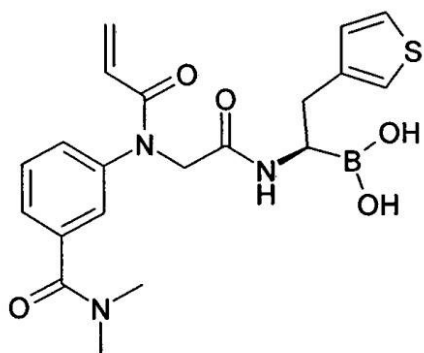
【 0 4 5 3】

例 1 0 2 . [(1 R) - 1 - [[2 - [3 - (ジメチルカルバモイル) - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 0 2)

20

【化 1 7 2】

キラル



30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ /D₂O) δ 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 6.11 - 5.96 (m, 1H), 5.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.97 (s, br, 3H), 2.86 (s, br, 3H), 2.81 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H)。MS (ESI⁺): 412.1 [M+H-H₂O]。HPLC : EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A : 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B : 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B ; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B ; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B . Rt. 3.25 min。

40

【 0 4 5 4】

例 1 0 3 . [(1 R) - 1 - [[2 - [4 - (ジメチルカルバモイル) - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ] アセチル] アミノ] - 2 - (3 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 0 3)

【化 1 7 3】

キラル



10

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ /D₂O) δ 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.14 - 6.01 (m, 1H), 5.68 - 5.61 (m, 1H), 4.31 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.97 (s, br, 3H), 2.90 (s, br, 3H), 2.82 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1H). MS (ESI⁺): 412.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 3.06 min.

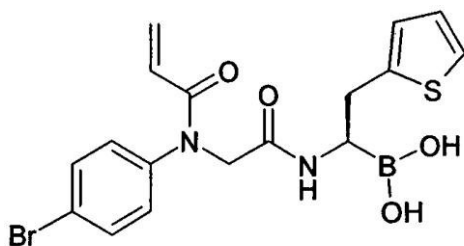
20

【 0 4 5 5】

例 1 0 4 . [(1 R) - 1 - [[2 - (4 - ブロモ - N - プロパ - 2 - エノイル - アニリノ) アセチル] アミノ] - 2 - (2 - チエニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 0 4)

【化 1 7 4】

キラル



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 4 滴D₂O) δ 7.68 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 6.12 - 5.87 (m, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.32 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 15.0, 5.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 1H). MS (ESI⁺): 421.1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6 × 50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 4.85 min.

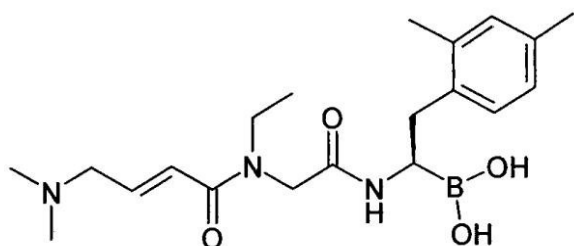
40

【 0 4 5 6】

例 1 0 5 . [(1 R) - 1 - [[2 - [[(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エノイル] - エチル - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] ボロン酸 (化合物番号 1 0 5)

【化 175】

キラル



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 6.98 - 6.80 (m, 3H), 6.64 - 6.45 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.36 - 3.06 (m, 2H), 2.77 (dt, J = 12.8, 6.1 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 17.2 Hz, 7H), 2.23 - 2.15 (m, 6H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H). MS (ESI⁺): 372.3 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 μm 4.6×50mm - 8.1min; 2mL/min; 215nm; 緩衝液 A: 0.05% TFA/H₂O; 緩衝液 B: 0.04% TFA/ACN; 0.0-0.2min 5% 緩衝液 B; 0.2-8.1min 5%-100% 緩衝液 B; 8.1-10.0min 100%-5% 緩衝液 B. Rt. 3.75 min.

【0457】

20

例 106: 生物学的活性

LMP7 活性の決定:

LMP7 阻害の測定を、蛍光強度アッセイに基づく 384 ウェル形式で実施する。

【0458】

精製されたヒト免疫プロテアソーム (0.25 nM) および DMSO 中の段階希釈された化合物 (30 μM から 15 pM までの濃度範囲) または対照を、50 mM Tris (pH 7.4)、0.03% SDS、1 mM EDTA および 1% DMSO を含有するアッセイ緩衝液中、25 °C にて 20 分間または 120 分間 (長いインキュベーション) インキュベートする。反応を、蛍光性ペプチド基質 Suc-LLVY-AMC (Bachem I-1395) の 40 μM の濃度での添加によって開始する。37 °C での 60 分間のインキュベーション後、蛍光強度を、蛍光リーダー (Perkin Elmer Envision リーダーまたは等価物) で、 $\lambda_{ex} = 350$ nm および $\lambda_{em} = 450$ nm にて測定する。

30

化合物の LMP7 活性を表 1 に要約する。別段の指示がない限り、結果は、20 分間のインキュベーション後に得られたものとする。

【0459】

ベータ 5 活性の決定:

ベータ 5 阻害の測定を、蛍光強度アッセイに基づく 384 ウェル形式で実施する。

精製されたヒト構成的プロテアソーム (1.25 nM) および DMSO 中の段階希釈された化合物 (30 μM から 15 pM までの濃度範囲) または対照を、50 mM Tris (pH 7.4)、0.03% SDS、1 mM EDTA および 1% DMSO を含有するアッセイ緩衝液中、25 °C にて 20 分間または 120 分間 (長いインキュベーション) インキュベートする。反応を、蛍光性ペプチド基質 Suc-LLVY-AMC (Bachem I-1395) の 40 μM の濃度での添加によって開始する。37 °C での 60 分間のインキュベーション後、蛍光強度を、蛍光リーダー (Perkin Elmer Envision リーダーまたは等価物) で、 $\lambda_{ex} = 350$ nm および $\lambda_{em} = 450$ nm にて測定する。

40

【0460】

表 1 は、本発明に従う化合物のベータ 5 活性および LMP7 対ベータに対するそれらの選択性を示す。別段の指示がない限り、結果は、20 分間のインキュベーション後に得られたものとする。

【0461】

50

【表 1 - 1】

表 1 :

| 化合物番号 | LMP7 IC50 (M) | Beta5 IC50 (M) | 選択性 LMP7 vs Beta5 |
|-------|---------------|----------------|----------------------|
| 1 | **** | * | +++++ |
| 2 | **** | ** | ++++ |
| 3 | *** | * | +++ |

【 0 4 6 2 】

【表 1 - 2】

| | | | |
|----|------|----|-------|
| 4 | **** | ** | +++++ |
| 5 | *** | * | ++++ |
| 6 | *** | * | +++++ |
| 7 | **** | ** | ++++ |
| 8 | **** | ** | +++ |
| 9 | **** | ** | +++ |
| 10 | **** | ** | +++++ |
| 11 | **** | ** | +++ |
| 12 | **** | ** | ++++ |
| 13 | **** | ** | +++++ |
| 14 | *** | * | +++++ |
| 15 | **** | ** | +++ |
| 16 | **** | * | +++++ |
| 17 | **** | ** | +++ |

10

20

30

40

【 0 4 6 3 】

【表 1 - 3】

| | | | |
|----|------|----|-------|
| 18 | *** | ** | +++ |
| 19 | **** | ** | +++ |
| 20 | **** | ** | + |
| 21 | *** | * | ++ |
| 22 | *** | * | ++ |
| 23 | **** | ** | +++ |
| 24 | *** | ** | ++ |
| 25 | *** | ** | + |
| 26 | **** | ** | +++++ |
| 27 | *** | * | +++ |
| 28 | ** | * | + |
| 29 | **** | ** | +++ |
| 30 | *** | * | +++ |
| 31 | **** | ** | ++++ |

10

20

30

40

【 0 4 6 4 】

【表 1 - 4】

| | | | |
|----|---------------------------|------------------------|----------------------------|
| 32 | *** | * | +++ |
| 33 | **** | * | +++++ |
| 34 | *** | * | ++++ |
| 35 | *** | * | + |
| 36 | **** | *** | +++ |
| 37 | *** | * | +++ |
| 38 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | ++++ (長いインキュ ベーション) |
| 39 | ** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | ++ (長いインキュ ベーション) |
| 40 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 41 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 42 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 43 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 44 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 45 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |

10

20

30

40

【 0 4 6 5 】

【表 1 - 5】

| | | | |
|----|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 46 | ** | * | ++ |
| 47 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 48 | ** | * | ++ |
| 49 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 50 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 51 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 52 | ** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | ++ (長いインキュ ベーション) |
| 53 | ** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | ++ (長いインキュ ベーション) |
| 54 | ** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | ++ (長いインキュ ベーション) |
| 55 | **** (長いインキュ ベーション) | ** (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 56 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 57 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 58 | ** | * | ++ |
| 59 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |

10

20

30

40

【表 1 - 6】

| | | | |
|----|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 60 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 61 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 62 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 63 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 64 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 65 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 66 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 67 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 68 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 69 | ***** (長いインキュ ベーション) | ** (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 70 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 71 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 72 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 73 | ** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | ++ (長いインキュ ベーション) |

10

20

30

40

【表 1 - 7】

| | | | |
|----|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 74 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 75 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 76 | ** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | + (長いインキュ ベーション) |
| 77 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 78 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 79 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 80 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 81 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 82 | **** (長いインキュ ベーション) | ** (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 83 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 84 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 85 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 86 | **** (長いインキュ ベーション) | *** (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 87 | **** | * | +++++ |

10

20

30

40

【表 1 - 8】

| | | | |
|-----|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 88 | **** (長いインキュ ベーション) | ** (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 89 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 90 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 91 | *** | * | +++++ |
| 92 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 93 | *** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 94 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 95 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 96 | **** (長いインキュ ベーション) | ** (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 97 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 98 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 99 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 100 | **** (長いインキュ ベーション) | ** (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |
| 101 | **** (長いインキュ ベーション) | * (長いインキュ ベーション) | +++++ (長いインキュ ベーション) |

10

20

30

40

【表 1 - 9】

| | | | |
|-----|-----------------------|---------------------|------------------------|
| 102 | **** (長いインキュベーション) | ** (長いインキュベーション) | ++ (長いインキュベーション) |
| 103 | **** (長いインキュベーション) | ** (長いインキュベーション) | +++++ (長いインキュベーション) |
| 104 | **** (長いインキュベーション) | ** (長いインキュベーション) | +++++ (長いインキュベーション) |
| 105 | **** (長いインキュベーション) | * (長いインキュベーション) | +++++ (長いインキュベーション) |

*: $IC_{50} > 5 \mu M$, **: $0.5 \mu M < IC_{50} < 5 \mu M$, ***: $0.05 \mu M < IC_{50} < 0.5 \mu M$, ****: $IC_{50} < 0.05 \mu M$, +: 選択性 < 50 , ++: $50 \leq$ 選択性 < 70 , +++: $70 \leq$ 選択性 < 100 , ++++: $100 \leq$ 選択性 < 150 , +++++: 選択性 ≥ 150 , n.d: 未決定; 上に記載の方法に従うと、「長いインキュベーション」は、サンプルを120 minインキュベートすることを意味する。

【0470】

以下の例は医薬に関する：

例 A：注射バイアル

3 l の 2 回蒸留水中の 100 g の式 I で表される活性成分および 5 g のリン酸水素ナトリウムの溶液を、2 N 塩酸を使用して pH 6.5 へ調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下でシールする。各注射バイアルは、5 mg の活性成分を含有する。

【0471】

例 B：坐薬

100 g の大豆レシチン(soya lecithin)および 1400 g のカカオ脂と、20 g の式 I で表される活性成分との混合物を融解させ、鋳型中へ注ぎ入れて、冷却させる。各座薬は、20 mg の活性成分を含有する。

例 C：溶液

溶液を、940 ml の 2 回蒸留水中の、1 g の式 I で表される活性成分、9.38 g の $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 、28.48 g の $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから調製する。pH を 6.8 へ調整し、溶液を最大 1 l までにして、照射殺菌により滅菌する。この溶液は、点眼薬の形態で使用することができる。

【0472】

例 D：軟膏

500 mg の式 I の活性成分を、無菌条件下で 99.5 g のワセリンと混合する。

例 E：錠剤

1 kg の式 I で表される活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を従来のやり方で圧縮することで、各錠剤が 10 mg の活性成分を含有するような方法において錠剤が与えられる。

例 F：糖衣錠

錠剤を例 E と類似して圧縮し、続いて、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、ト

ラガカントおよび染料のコーティング剤により、従来のやり方でコートする。

【 0 4 7 3 】

例 G：カプセル

2 k g の式 I で表される活性成分を、各カプセルが 2 0 m g の活性成分を含有するような方法における従来のやり方で、硬ゼラチンカプセル中へ導入する。

例 H：アンプル

6 0 1 の 2 回蒸留水中の 1 k g の式 I で表される活性成分の溶液を滅菌濾過し、アンプル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下でシールする。各アンプルは、1 0 m g の活性成分を含有する。

フロントページの続き

| | | | |
|-------------|-------|-----------|---------------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| A 6 1 P | 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04 |
| A 6 1 P | 1/16 | (2006.01) | A 6 1 P 1/16 |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) | A 6 1 P 9/00 |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 |
| A 6 1 P | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06 |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P 13/12 |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P 17/06 |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P 19/02 |
| A 6 1 P | 21/04 | (2006.01) | A 6 1 P 21/04 |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 |
| A 6 1 P | 35/02 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 1 0 1 |
| | | | A 6 1 P 35/02 |

(74)代理人 100189924

弁理士 小田切 美紗

(72)発明者 クライン, マルクス

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット、シュタインシュトラッセ 1 6 ビー

(72)発明者 シャット, オリバー

ドイツ連邦共和国 6 3 5 1 7 ローデンバッハ、フォルストシュトラッセ 4

(72)発明者 ハセルマイヤー, フィリップ

ドイツ連邦共和国 6 5 1 9 5 ヴィースバーデン、トルヴァルトゼナンラーゲ 6 1

(72)発明者 クライアー, ミレーユ

ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 5 ダルムシュタット、マルティンシュトラッセ 3 6

審査官 西澤 龍彦

(56)参考文献 国際公開第 9 5 / 0 0 9 6 3 4 (WO, A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 0 4 1 2 2 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 9 2 9 7 9 (WO, A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 0 2 3 0 4 (JP, A)

米国特許第 0 5 4 6 2 9 6 4 (US, A)

特表平 1 0 - 5 0 8 0 1 0 (JP, A)

国際公開第 0 1 / 0 0 2 4 2 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 F

CAplus / REGISTRY (STN)