



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 14 713 T2 2007.09.06

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 404 685 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 14 713.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/20923

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 746 808.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/002570

(86) PCT-Anmeldetag: 01.07.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 09.01.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 07.04.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.09.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 06.09.2007

(51) Int Cl.⁸: C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/015 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

302081 P 29.06.2001 US

359467 P 22.02.2002 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

Genzyme Corp., Waltham, Mass., US

(72) Erfinder:

HOLMES-FARLEY, Randall, Stephen, Arlington,
MA 02476, US; MANDEVILLE, Harry, W., Lynnfield,
MA 01940-1257, US; HUVAL, Cori, Chad,
Somerville, MA 02145, US; LI, Xinhua, Newton, MA
02468, US; DHAL, K., Pradeep, Westford, MA
01886, US

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänel, 80333 München

(54) Bezeichnung: ARYLBORSÄUREN FÜR DIE BEHANDLUNG VON FETTSUCHT

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Fettsucht bei Menschen ist ein bekanntes Gesundheitsproblem, wobei etwa siebenundneunzig Millionen Personen in den Vereinigten Staaten klinisch als übergewichtig betrachtet werden. Verschiedene chemische Ansätze wurden zur Behandlung von Fettsucht verwendet. In einem derartigen Ansatz wird ein Medikament, das Lipasen hemmt, an den fettsüchtigen Patienten verabreicht. Lipasen sind Schlüsselenzyme im Verdauungssystem, die Diglyceride und Triglyceride in Monoglyceride und Fettsäuren abbauen. Diglyceride und Triglyceride weisen einen hohen Kaloriengehalt auf, werden jedoch vom Dünndarm erst absorbiert, wenn sie durch die Lipasen abgebaut sind. Daher führt die Hemmung von Lipasen im Verdauungssystem zu einer Verringerung der Fettabsorption und folglich einer Verringerung der Kalorienaufnahme. XENICAL ist ein Beispiel für einen im Handel erhältlichen Lipaseinhibitor, der zur Behandlung von Fettsucht verwendet wird.

[0002] Environ. Health Perspect. Suppl. (1994), 102 (Suppl. 7), 21–30, Hall et al., offenbart hypolipidämische, gegen Fettsucht wirkende, entzündungshemmende, gegen Osteoporose wirkende und antineoplastische Eigenschaften von Amincarboxyboranen.

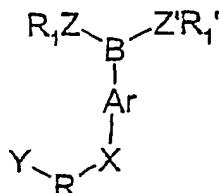
[0003] Jedoch besteht immer noch Bedarf an verbesserten Lipaseinhibitoren. Beispielsweise führt die Verabreichung von Lipaseinhibitoren zu Stühlen mit einem hohen Fett- oder Ölgehalt aufgrund der unverdaulichen Diglyceride und Triglyceride. Das Austreten von Öl aus dem Stuhl ist eine unangenehme Nebenwirkung, die häufig auftritt, wenn Stühle einen hohen Fett- oder Ölgehalt aufweisen. Dieser Zustand wird als "Ölstuhl" oder "Leckstuhl" bezeichnet. In der US-Anmeldung 09/166453 wurde berichtet, dass fettbindende Polymere, wenn sie mit Lipaseinhibitoren verabreicht werden, das Öl binden oder "stabilisieren" können und dadurch das Austreten von Öl aus dem Stuhl verringern oder beseitigen können. Es wäre günstig, eine einzige Verbindung, die sowohl ein Lipaseinhibitor als auch ein Fettbindemittel ist, zu entwickeln. Ferner sollte ein Lipaseinhibitor durch den Darm minimal absorbiert werden, um systemische Nebenwirkungen zu verhindern. Weitere erwünschte Merkmale umfassen Einfachheit und Wirtschaftlichkeit der Herstellung.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0004] Die vorliegende Erfindung ist auf neue Arylboronsäuren und Derivate derselben, die wirksame Lipaseinhibitoren sind, gerichtet (Beispiele 11 und 12). Viele dieser Verbindungen sind an fettbindenden Polymeren, die Alkohol- oder Diolfunktionalitäten umfassen, mittels Boronatester-, Boronathioester- und/oder Boronamidbindungen gebunden bzw. befestigt. Es wird angenommen, dass diese Bindungen in vivo hydrolysiert werden, wodurch es zur Abgabe eines Lipaseinhibitors und eines fettbindenden Polymers an den Gastrointestinaltrakt kommt. Auf der Basis dieser Ermittlungen sind hierin neue Arylboronsäuren und Derivate derselben, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Arylboronsäuren und Derivate umfassen, und Verfahren zur Behandlung von Fettsucht mit einer neuen Arylboronsäure oder einem Derivat derselben offenbart.

[0005] Die Erfindung betrifft eine Verbindung gemäß der Definition in Anspruch 1. Weitere Ausführungsformen sind in den Ansprüchen 2 bis 14 definiert.

[0006] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Strukturformel I gemäß der Definition in Anspruch 15:



(I).

[0007] Z und Z' stehen unabhängig voneinander für -O-, -NH- oder -S-. Vorzugsweise sind Z und Z' beide -O-.

[0008] Ar ist eine substituierte (beispielsweise monosubstituierte oder polysubstituierte) oder unsubstituierte

Arylgruppe.

[0009] X ist eine elektronenziehende Gruppe.

[0010] R steht für eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die optional eine oder mehrere Amin-, Ammonium-, Ether-, Thioether- oder Phenylverknüpfungsgruppen umfasst, und Y steht für -H, ein Amin, $[\text{NH}-(\text{CH}_2)_q]-\text{NH}_2$, Halogen, $-\text{CF}_3$, Thiol, Ammonium, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$ oder eine Phosphoniumgruppe, die kovalent an die terminale Position von R gebunden ist. Vorzugsweise weist, wenn Y -H ist und R eine geradkettige Hydrocarbylgruppe ist, dann R dann 1 bis 30 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 4 bis 30 Kohlenstoffatome (noch günstiger 6 bis 30 Kohlenstoffatome, noch besser 8 bis 30 Kohlenstoffatome und noch besser 10 bis 30 Kohlenstoffatome) auf. Jedes $-\text{NH}-$ in $[\text{NH}-(\text{CH}_2)_q]-\text{NH}_2$ ist optional N-alkyliert oder N,N-dialkyliert und $-\text{NH}_2$ in $[\text{NH}-(\text{CH}_2)_q]-\text{NH}_2$ ist optional N-alkyliert, N,N-dialkyliert oder N,N,N-trialkyliert.

[0011] R₁ und R_{1'} stehen unabhängig voneinander für -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe oder sie bilden zusammengenommen eine substituierte oder unsubstituierte C2-C5-Alkylengruppe, die optional eine Aminverknüpfungsgruppe $[\text{N}^+(\text{R}^{1a})]$ umfasst. Vorzugsweise sind R₁ und R_{1'} in der Strukturformel (I) beide -H.

[0012] R^{1a} steht für -H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl.

[0013] q ist eine ganze Zahl von 2 bis 10 und r ist eine ganze Zahl von 1 bis 5.

[0014] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß der Definition in Anspruch 27; weitere Ausführungsformen sind in den Ansprüchen 28 und 29 definiert. Die pharmazeutische Zusammensetzung umfasst die oben beschriebene Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch akzeptables Verdünnungsmittel. Vorzugsweise umfasst die pharmazeutische Zusammensetzung eine wirksame Konzentration der Verbindung.

[0015] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Entfernung von Fett aus dem Gastrointestinaltrakt (oder zur Hemmung der Aufnahme von Fett im Gastrointestinaltrakt) eines Subjekts, das eine derartige Behandlung (beispielsweise eine Behandlung eines Subjekts wegen Fettsucht) benötigt. Das Verfahren umfasst die Stufe der Verabreichung einer wirksamen Menge der oben beschriebenen Verbindung an das Subjekt.

[0016] Die Arylboronsäuren und Arylboronsäurederivate der vorliegenden Erfindung sind starke Lipaseinhibitoren. Daher sind sie zur Behandlung von Fettsucht wirksam. Darüber hinaus können viele dieser Verbindungen an fettbindende Polymere gebunden werden. Diese borfunktionalisierten Polymere können ebenfalls zur Behandlung von Fettsucht verwendet werden, weisen jedoch den Vorteil auf, dass sie nicht die "Ölstühle", die normalerweise mit Lipaseinhibitoren in Verbindung stehen, verursachen. Die hierin offenbarten Arylboronsäuren und Arylboronsäurederivate sind daher Vorstufen für diese verbesserten Polymerarzneistoffe.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0017] [Fig. 1](#) ist ein Schema, das die Synthese von 4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-ketotetradecyl)-3-fluorphenylboronsäurechlorid (6) zeigt.

[0018] [Fig. 2](#) ist ein Schema, das die Synthese von 4-(14'-Hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)-2,5-difluorphenylboronsäure (11) zeigt.

[0019] [Fig. 3](#) ist ein Schema, das die Synthese von (Neopentylglykolato)-4-(14'-trimethylammonium-3'-thia-1'-ketotridecyl)-2,5-difluorphenylboronatesterchlorid (14) zeigt.

[0020] Die [Fig. 4A](#)-[Fig. 4F](#) sind eine Zusammenfassung der Strukturformeln für Boronsäuren der vorliegenden Erfindung. R in [Fig. 4](#) ist eine geradkettige C12-Alkylgruppe.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0021] Die Erfindung wird im folgenden unter Bezug auf Arylboronsäuren und Arylboronatester, d.h., worin Z und Z' beide -O- sind, beschrieben. Dies ist so zu verstehen, dass diese Beschreibungen für die entsprechen-

den Boronamide und Boronathioester, d.h., worin einer oder beide Reste Z und Z' für -NH- oder -S- stehen, gelten.

[0022] Ar in der Strukturformel (I) ist substituiert oder unsubstituiert. Ar ist "substituiert", wenn es mindestens einen Substituenten zusätzlich zu der Boronsäuregruppe und der -X-R-Y-Gruppe umfasst. Geeignete Substituenten sind im folgenden für Arylgruppen beschrieben.

[0023] -X- ist eine elektronenziehende Gruppe. Die hierin verwendete "elektronenziehende Gruppe" ist ein Substituent, der zu einem Phenylring führt, der eine geringere Elektronendichte, wenn die Gruppe vorhanden ist, als wenn sie nicht vorhanden ist, aufweist. Elektronenziehende Gruppen weisen einen Hammett-sigma-Wert von größer als 1 auf (siehe beispielsweise C. Hansch, A. Leo und D. Hoekman, "Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic and Steric Constants", American Chemical Society (1995), S. 217–32). Beispiele für geeignete Werte für X umfassen -CHZ"-, -CZ"₂-, -COO-, -CON(R^{1b})-, -CO- oder -SO₂-. Andere geeignete Werte für X umfassen -S(O)- und -S(O)₂O-, Z" ist ein Halogen und R^{1b} ist -H, Alkyl oder substituiertes Alkyl (vorzugsweise -R-Y). In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist der Phenylring A vorzugsweise mit einer oder mehreren elektronenziehenden Gruppen zusätzlich zu -X- substituiert. Geeignete Beispiele umfassen Halogene, -NO₂ und -CN; Fluor ist ein bevorzugtes Beispiel.

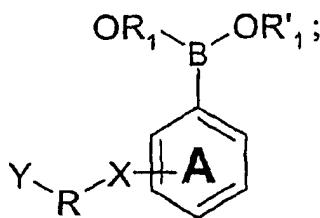
[0024] Eine "geradkettige Hydrocarbylgruppe" ist eine Alkylengruppe, d.h. -(CH₂)_x-, worin x eine positive ganze Zahl (beispielsweise von 1 bis etwa 30), vorzugsweise zwischen 6 und etwa 30, noch besser zwischen etwa 6 und etwa 15, ist. Eine "Verknüpfungsgruppe" bezeichnet eine funktionelle Gruppe, die ein Methylen in einem geradkettigen Hydrocarbyl ersetzt. Beispiele für geeignete Verknüpfungsgruppen umfassen ein Alken, Alkin, Phenylen, einen Ether (-O-), Thioether (-S-), ein Amin [-N⁺(R^a)] oder Ammonium [-N⁺(R^aR^b)-]. R^a und R^b stehen unabhängig voneinander für -H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl oder zusammengekommen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für eine nichtaromatische stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe. Vorzugsweise sind R^a und R^b nicht -H. Noch günstiger sind R^a und R^b beide Alkylgruppen und noch besser beide Methyl. R^a und R^b können gleich oder verschieden sein, sind jedoch vorzugsweise gleich.

[0025] Die Ausdrücke "terminale Position" oder "Terminus" bezeichnen den Methylenkohlenstoff der geradkettigen Hydrocarbylgruppe, der von Ar am weitesten entfernt ist. Substituenten an der terminalen Position einer geradkettigen Hydrocarbylgruppe werden hierin als "terminale Substituenten" bezeichnet. Wie oben angegeben, weisen eine Zahl von Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine Amin-(-NR^cR^d) oder Ammonium(-N⁺R^cR^dR^e)gruppe als terminalen Substituenten der durch R dargestellten Hydrocarbylgruppe auf. R^c, R^d und R^e in einer Ammoniumgruppe stehen unabhängig voneinander für -H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl oder zusammengekommen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine stickstoffhaltige nichtaromatische heterocyclische Gruppe. Vorzugsweise sind R^c, R^d und R^e nicht -H. Noch günstiger sind R^c, R^d und R^e alle Alkylgruppen (d.h. eine Trialkylammoniumgruppe) und noch besser alle Methyl (d.h. eine Trimethylammoniumgruppe). R^c, R^d und R^e können gleich oder verschieden sein, sind jedoch vorzugsweise alle gleich.

[0026] In einem Beispiel ist Y derart gewählt, dass YH ein Polyamin eines kleinen Moleküls (H-[NH-CH₂]_q-NH₂), wie Spermin, Spermidin, 1,2-Diaminoethan, 1,3-Diaminopropan oder 1,4-Diaminobutan, ist. Optional können eines oder mehrere der sekundären Amine optional N-alkyliert oder N,N-dialkyliert sein; das primäre Amin ist optional N-alkyliert, N,N-dialkyliert oder N,N,N-trialkyliert.

[0027] Eine "substituierte Hydrocarbylgruppe" weist einen oder mehrere Substituenten auf, die an einer oder mehreren Positionen außer am Terminus gebunden sind. Geeignete Substituenten sind diejenigen, die das Lipasehemmvermögen oder Fettbindevermögen des Polymers nicht signifikant verringern, beispielsweise keine der Aktivitäten um mehr als einen Faktor von etwa zwei verringern. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen geradkettiges oder verzweigtes C1-C3-Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C1-C3-Halogenalkyl, -OH, Halogen (-Br, -Cl, -I und -F), -O(geradkettiges oder verzweigtes C1-C3-Alkyl) oder -O(geradkettiges oder verzweigtes C1-C3-Halogenalkyl).

[0028] In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung der vorliegenden Erfindung durch die Strukturformel (II) dargestellt:

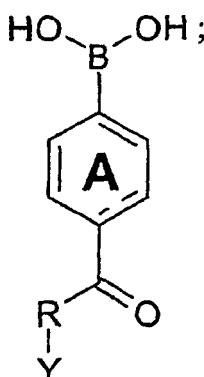


(II).

[0029] Der Phenylring A ist substituiert oder unsubstituiert. Der Phenylring A ist "substituiert", wenn er mindestens einen Substituenten zusätzlich zu der Boronsäuregruppe und der -X-R-Y-Gruppe umfasst. geeignete Substituenten sind im folgenden für Arylgruppen beschrieben.

[0030] R, R₁, R'₁, X und Y in der Strukturformel (II) sind wie für die Strukturformel I beschrieben. Vorzugsweise ist Y-R-X-para zu -B(OR₁)(OR'₁).

[0031] In einer stärker bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung der vorliegenden Erfindung durch die Strukturformel (III) dargestellt:



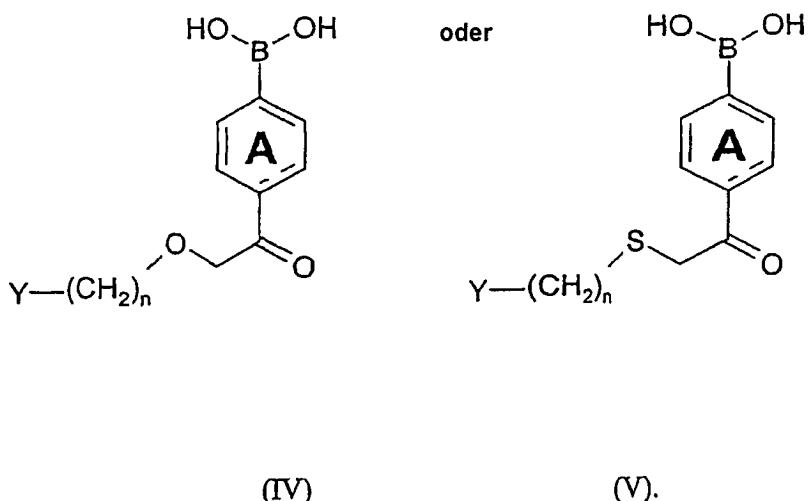
(III).

[0032] Der Phenylring A, R und Y in der Strukturformel (III) sind wie oben für die Strukturformel (II) beschrieben. Der Phenylring A ist vorzugsweise mit null, einer oder mehreren unabhängig voneinander ausgewählten elektronenziehenden Gruppen, die durch R₂ dargestellt sind, substituiert.

[0033] R in den Strukturformeln (II) und (III) ist eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die optional eine oder mehrere Ether-, Thioether-, Phenyle-, Amin- oder Ammoniumverknüpfungsgruppen umfasst. Bevorzugte Verknüpfungsgruppen für R in den Strukturformeln (II) und (III) sind Ether oder Thioether. Alternativ ist R in den Strukturformeln (II) und (III) -CH₂-O[-(CH₂)_pO]_m-(CH₂)_p- oder -CH₂S[-(CH₂)_pO]_m-; (CH₂)_p-; p 2 oder 3 und m eine ganze Zahl von 1 bis 8.

[0034] Y in den Strukturformeln (II) und (III) ist vorzugsweise eine Amin- oder Ammoniumgruppe, die kovalent an der terminalen Position von R gebunden ist, noch günstiger eine Trialkylammoniumgruppe, die an der terminalen Position von R gebunden ist, und noch besser eine Trimethylammoniumgruppe, die an der terminalen Position von R gebunden ist.

[0035] In einer stärker bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung der vorliegenden Erfindung durch die Strukturformeln (IV) und (V) dargestellt



[0036] Der Phenylring A in den Strukturformeln (IV) und (V) ist wie für die Strukturformeln (II)–(III) beschrieben.

[0037] Y in den Strukturformeln (IV) und (V) ist eine Trialkylammoniumgruppe.

[0038] n ist eine ganze Zahl von etwa 6 bis etwa 30, vorzugsweise etwa 6 bis etwa 15.

[0039] Vorzugsweise ist in den Strukturformeln (IV) und (V) Y Trimethylammonium, der Phenylring A mit einer oder zwei Fluorgruppen substituiert und n wie oben definiert. Beispiele für geeignete Substitutionsmuster für den Phenylring A umfassen 3-Fluor und 2,5-Difluor, wobei der an Bor gebundene Kohlenstoff als Kohlenstoff eins betrachtet wird.

[0040] Von der vorliegenden Erfindung werden auch Boronatester der Boronsäuren der Strukturformeln (III)–(V) umfasst. Ein Boronatester wird durch Ersetzen von einem oder beiden Boronsäurewasserstoffatomen durch R₁ gemäß der Beschreibung in den Strukturformeln (I) und (II) erhalten. Es wird angenommen, dass Boronatester in dem Gastrointestinaltrakt hydrolysiert werden, wobei Boronsäuren gebildet werden, die dann als Lipaseinhibitoren fungieren.

[0041] Ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst werden die Boronamide oder Boronathioester, die den im vorhergehenden Absatz beschriebenen Boronatestern entsprechen. Das Boronamid oder der Boronathioester wird durch unabhängiges Ersetzen von einem oder beiden Boronatestersauerstoffatomen durch -S- oder -NH- erhalten.

[0042] Die hierin verwendeten aliphatischen Gruppen umfassen geradkettige, verzweigte oder cyclische C1-C30(vorzugsweise C1-C15)-Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Nichtsättigungseinheiten enthalten. Bevorzugte aliphatische Gruppen sind vollständig gesättigt und acyclisch, d.h. geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen oder Alkylengruppen. Geeignete Substituenten für eine aliphatische Gruppe sind diejenigen, die das Lipasehemmvermögen der Erfindung nicht signifikant verringern, beispielsweise keine der Aktivitäten um mehr als einen Faktor von etwa zwei verringern. Beispiele umfassen -OH, Halogen (-Br, -Cl, -I und -F), -O(R'), -O-CO-(R'), -CN, -NO₂, -COOH, =O, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂, -COO(R'), -CONH₂, -CONH(R'), -CON(R')₂, -SH und -S(R'). Jedes R' ist unabhängig voneinander eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe. Eine substituierte aliphatische Gruppe kann mehr als einen Substituenten aufweisen.

[0043] Arylgruppen umfassen carbocyclische aromatische Gruppen, wie Phenyl und Naphthyl, Heteroarylgruppen, wie Imidazolyl, Thienyl, Furanyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyranyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Thiazol, Oxazolyl und kondensierte polycyclische aromatische Ringsysteme, worin ein carbocyclischer aromatischer Ring oder Heteroarylring an einen oder mehrere andere Heteroarylringe kondensiert ist (beispielsweise Benzothienyl, Benzofuranyl, Indolyl, Chinolinyl, Benzothiazol, Benzoxazol, Benzimidazol und Chinolinyl). Geeignete Substituenten für eine Arylgruppe sind diejenigen, die das Lipasehemmvermögen der Verbindung nicht signifikant verringern, beispielsweise keine der Aktivitäten um mehr als einen Faktor von etwa 2 verringern. Beispiele umfassen Alkyl, halogeniertes Alkyl, -OH, Halogen (-Br, -Cl, -I und -F), -O(R'), -O-CO-(R'), -CN, -NO₂, -COOH, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂, -COO(R'), -CONH₂, -CONH(R'), -CON(R')₂, -SH und -S(R'). Jedes R' ist unabhängig voneinander eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe. Eine substituierte Arylgruppe kann mehr als einen Substituenten aufweisen.

[0044] Nichtaromatische stickstoffhaltige heterocyclische Ringe sind nichtaromatische carbocyclische Ringe, die mindestens ein Stickstoffatom und optional ein oder mehrere weitere Heteroatome, wie Sauerstoff oder Schwefel, im Ring umfassen. Der Ring kann fünf-, sechs-, sieben- oder achtgliedrig sein. Beispiele umfassen Morpholino, Thiomorpholino, Pyrrolidinyl, Piperazinyl und Piperidinyl.

[0045] Von der vorliegenden Erfindung werden auch pharmazeutisch akzeptable Salze der offenbarten Verbindungen umfasst. Beispielsweise können Verbindungen, die saure funktionelle Gruppen aufweisen, in der anionischen oder Form der konjugierten Base in Kombination mit einem Kation vorhanden sein. Geeignete Kationen umfassen Erdalkalimetallionen, wie Natrium- und Kaliumionen, Erdalkaliionen, wie Calcium- und Magnesiumionen, und unsubstituierte und substituierte (primäre, sekundäre, tertiäre und quaternäre) Ammoniumionen. Verbindungen, die basische Gruppen aufweisen, wie Amine, können in einer protonierten Form zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Gegenion, wie Chlorid, Bromid, Acetat, Formiat, Citrat, Ascorbat, Sulfat oder Phosphat, vorhanden sein. In ähnlicher Weise umfassen Ammoniumgruppen ein pharmazeutisch akzeptables Gegenion. Boronsäuregruppen können mit Anionen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, -alkoxid oder -carboxylat unter Bildung eines Salzes wie $-B(OH)_3Na^+$, $-B(OH)_3K^+$, $-B(OH)_2(OCH_3)Na^+$, $-B(OH)_2(OCH_3)K^+$, $-B(OH)_2(OCOCH_3)Na^+$, $-B(OH)_2(OCOCH_3)K^+$ und dgl. reagieren.

[0046] Ein "Subjekt" ist vorzugsweise ein Säuger, beispielsweise ein Mensch, doch können es auch ein Begleitertier (beispielsweise Hunde, Katzen und dgl.), Haftiere (beispielsweise Kühe, Schafe, Schweine, Pferde und dgl.) oder Labortiere (beispielsweise Ratten, Mäuse, Meerschweinchen und dgl.), die eine Behandlung wegen Fettsucht benötigen, sein.

[0047] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind als Medikament zur Förderung einer Gewichtsreduktion bei Subjekten geeignet, da sie Lipasen im Gastrointestinaltrakt hemmen. Als solche werden sie in einer Weise verabreicht, die zum Erreichen des Gastrointestinaltrakts während der Verdauung geeignet ist. Sie werden daher vorzugsweise oral frühestens bis zu etwa 1 h vor einer Mahlzeit und spätestens bis etwa 1 h nach einer Mahlzeit verabreicht. Alternative Verabreichungsweisen sind auch möglich, die eine rektale, nasale, pulmonale und topische Verabreichung umfassen.

[0048] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden zur Hemmung der Aufnahme von Fett im Gastrointestinaltrakt (oder zur Förderung der Entfernung von Fett aus dem Gastrointestinaltrakt) verabreicht. Daraus können sie auch vorteilhafterweise bei der Behandlung von einem oder mehreren der folgenden Zustände: Fettsucht, Typ-II (nicht-insulinabhängig)-Diabetes mellitus, beeinträchtigter Glucosetoleranz, Hypertonie, Koronarthrombose, Schlaganfall, Lipidsyndromen, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, Schlafapnoe, Hiatushernie, Refluxösophagitis, Osteoarthritis, Gicht, mit Gewichtszunahme in Verbindung stehenden Krebserkrankungen, Gallensteinen, Nierensteinen, pulmonaler Hypertonie, Unfruchtbarkeit, einer kardiovaskulären Erkrankung, höheres als Normalgewicht und höheren als normalen Lipidspiegeln; oder wenn das Subjekt aus einer verringerten Plättchenadhäsion, Gewichtsabnahme nach Schwangerschaft, gesenkten Lipidspiegeln, gesenkten Harnsäurespiegeln oder gesenkten Oxalatspiegeln Nutzen ziehen würde, verwendet werden. Ein Subjekt mit einem oder mehreren dieser Zustände wird als "eine Behandlung benötigend" mit einem Mittel, das die Absorption von Fett aus dem Gastrointestinaltrakt hemmt, bezeichnet.

[0049] Die Verbindungen können den Subjekten in Verbindung mit einem akzeptablen pharmazeutischen Träger als Teil einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettsucht verabreicht werden. Formulierungen variieren entsprechend dem gewählten Verabreichungsweg, sie sind jedoch typischerweise Kapseln, Tabletten oder Pulver zur oralen Verabreichung. Lösungen und Emulsionen sind ebenfalls möglich. Geeignete pharmazeutische Träger können inerte Bestandteile enthalten, die mit der Verbindung nicht interagieren. Pharmazeutische Standardformulierungstechniken, beispielsweise diejenigen gemäß der Beschreibung in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, können verwendet werden. Verfahren zur Verkapselung von Zusammensetzungen (beispielsweise in einem Überzug von harter Gelatine oder Cyclodextran) sind einschlägig bekannt (Baker et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

[0050] Eine "wirksame Menge" ist die Menge einer Verbindung, die zu einer größeren Gewichtsverringungsmenge über einen Zeitraum, während dem ein Subjekt mit dem Arylboronsäurearzneistoff wegen Fettsucht behandelt wird, im Vergleich zu dem entsprechenden Zeitraum bei Fehlen einer derartigen Behandlung führt. Typische Dosierungen reichen von etwa 5 mg/Tag bis etwa 10 g/Tag, vorzugsweise von etwa 5 mg/Tag bis etwa 5 g/Tag. Die Verbindung kann allein oder in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die Verbindung, einen akzeptablen Träger oder ein akzeptables Verdünnungsmittel und optional einen oder mehrere zusätzliche Arzneistoffe, typischerweise einen oder mehrere zusätzliche Arzneistoffe, die zur Gewichtsreduk-

tion verwendet werden, (beispielsweise XENICAL oder MERIDIA) umfasst, verabreicht werden. Die einem Subjekt zu verabreichende genaue Arzneistoffmenge wird auf individueller Basis bestimmt und hängt zumindest teilweise von den individuellen Eigenschaften eines Subjekts, beispielsweise dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Alter, Geschlecht, Körpergewicht und der Toleranz gegenüber Arzneistoffen und dem Grad, in dem das Subjekt übergewichtig ist, und der angestrebten Gewichtsverringerungsmenge ab.

[0051] Eine "wirksame Konzentration" ist die Konzentration einer in einer pharmazeutischen Zusammensetzung vorhandenen Verbindung, die, wenn sie in Einheitsdosierungsform geteilt wird, eine wirksame Menge der Verbindung ergibt.

[0052] Die Arylboronsäureverbindungen der vorliegenden Erfindung können auch mit pharmazeutisch akzeptablen Polymeren mit freien Alkohol- oder Diolgruppen unter Bildung von Boronatestern umgesetzt und als Polymerarzneistoff verabreicht werden. Reaktionen zur Bildung von Boronatesterbindungen sind einschlägig bekannt und umfassen das Refluxieren der Boronsäure und des Diols in einem geeigneten Lösemittel (beispielsweise Alkohol, Toluol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran (THF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO)). Alternativ kann eine Arylboronsäure an ein Polymer mit freien Alkohol- oder Diolgruppen mittels einer Umesterungsreaktion gemäß der Beschreibung in D. H. Kinder und M. M. Ames, Journal of Organic Chemistry 52: 2452 (1987) und D. S. Matteson und R. Ray, Journal of American Chemical Society 102: 7590 (1980), deren gesamte Lehren hierin als Bezug aufgenommen sind, gebunden werden.

[0053] Es wird angenommen, dass der Boronatester dieser Polymerarzneistoffe im Gastrointestinaltrakt hydrolysiert wird, wobei die Arylboronsäure freigesetzt wird, die dann eine Hemmung von Lipaseenzymen bewirken kann. Vorzugsweise ist das Polymer ein fettbindendes Polymer. Nach Hydrolyse des Arylboronates, wobei die Arylboronsäure freigesetzt wird, ist das fettbindende Polymer dann zur Absorption der Diglyceride und Triglyceride, die infolge der Hemmung der Lipaseenzyme durch die freigesetzte Arylboronsäure unverdaut bleiben, verfügbar. Die unerwünschte Nebenwirkung von "Ölstühlen" wird durch die Verwendung dieser Polymerarzneistoffe dadurch minimiert oder beseitigt. "Fettbindende Polymere" sind Polymere, die Fett absorbieren, binden oder in anderer Weise assoziieren, wodurch (partiell oder vollständig) Fettverdauung, -hydrolyse oder -absorption im Gastrointestinaltrakt gehemmt werden und/oder das Entfernen von Fett aus dem Körper vor der Verdauung erleichtert wird. Die fettbindenden Polymere umfassen allgemein eine oder mehrere fettbindende Regionen. "Fettbindende Regionen" umfassen eine positiv geladene Region und optional eine hydrophobe Region oder eine Region, die sowohl positiv geladen als auch hydrophob ist. Die fettbindende Region weist eine positive Ladung auf, wenn die Region eine ionische Gruppe, beispielsweise ein quaternäres Amin oder ein Atom, beispielsweise den Stickstoff eines Amins, der unter den im Gastrointestinaltrakt vorhandenen Bedingungen eine positive Ladung besitzt, umfasst. Die Befestigung bzw. Bindung von Arylboronsäure-Lipasenhibitoren an fettbindenden Polymeren und die Verwendung dieser Polymere als Antifettsuchtarzneistoffe sind in der gleichzeitig anhängigen US Provisional Application des Aktenzeichens 60/302 221 mit dem Titel "Aryl Boronate Functionalized Polymers for Treating Obesity", eingereicht am 29. Juni 2001, und US Provisional Application des Aktenzeichens 60/359 473 mit dem Titel "Aryl Boronate Functionalized Polymers for Treating Obesity", eingereicht am 22. Februar 2002, beschrieben. Die gesamten Lehren dieser Anmeldungen sind hierin als Bezug aufgenommen.

[0054] Die Herstellung repräsentativer Phenylboronsäureverbindungen ist in den Beispielen 1–10 beschrieben und schematisch in den [Fig. 1–Fig. 3](#) angegeben. Der Fachmann ist zur Auswahl geeigneter Ausgangsmaterialien zur Gewinnung der gewünschten Arylboronsäure und bei Durchführung dieser Reaktionen mit verschiedenen Ausgangsmaterialien zur Modifizierung der Reaktionsbedingungen, falls nötig, unter Verwendung von nicht mehr als Routineversuchen fähig. Beispielsweise kann das 4-Bromacetophenon in [Fig. 2](#) (Verbindung 7) durch jede geeignete Arylverbindung, die mit Brom oder Iod und Acetyl substituiert ist, ersetzt werden. Beispielsweise ist 2-Acetyl-5-bromthiophen im Handel von Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, erhältlich. Die Länge der Hydrocarbylgruppe in den Arylboronsäuren kann entsprechend der Länge des 1,ω-Alkanthiolalkohols variiert werden.

[0055] Repräsentative Boronsäuren der vorliegenden Erfindung, die gemäß in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, sind in [Fig. 4](#) gezeigt.

[0056] Die Erfindung wird ferner durch die folgenden Beispiele, die in keiner Weise beschränkend sein sollen, erläutert.

BEISPIELE

Beispiel 1 -4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-ketotetradecyl)-3-fluorophenylboronsäurechlorid (6)

[0057] Die Synthese der Verbindung (6) ist schematisch in [Fig. 1](#) angegeben. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens ist im folgenden angegeben.

Stufe 1. Synthese von 4-Acetyl-3-fluorophenylboronsäure (1)

[0058] Ein ofengetrockneter 3-1-Dreihalsrundkolben (der mit einem Stickstoffeinlass, Zugabetrichter und Überkopfrührer ausgestattet ist) wurde mit 50 g (0,25 mol) 4-Cyano-3-fluorophenylbromid beschickt. Wasserfreies Tetrahydrofuran (200 ml) wurde zu dem Kolben gegeben, wobei eine klare Lösung erhalten wurde. Die Lösung wurde unter Verwendung eines Eisbads auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 125 ml einer 3,0 M Lösung von CH₃MgBr in Ether (1,5 Äquivalente, 0,375 mol) langsam zu dem Reaktionskolben unter Verwendung eines Zugabetrichters gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 48 h gerührt. Dünnschichtchromatographie (DC) zeigte, dass das Ausgangsmaterial verbraucht war. Nach 48 h wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C unter Verwendung eines Isopropanol/Trockeneisbads abgekühlt. Bei -78 °C wurden 50 ml einer 10,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan (2,0 Äquivalente, 0,5 mol) zu dem Reaktionsgemisch unter Fortsetzen des Röhrens gegeben. Weitere 400 ml THF wurden zugegeben, um sicherzustellen, dass das Reaktionsgemisch homogen war und gut gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei -78 °C 3 h gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 170 ml Trimethylborat (6,0 Äquivalente, 1,5 mol) langsam unter Verwendung eines Zugabetrichters gegeben und die Temperatur wurde bei -78 °C gehalten. Unter Röhren wurde das Reaktionsgemisch sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Fortschreiten der Reaktion wurde durch DC überwacht. Nach Kühlen des Reaktionsgemischs auf 0 °C (unter Verwendung eines Eisbads) wurde der Inhalt in ein 5-1-Becherglas überführt. Der Kolben wurde mit 100 ml Methanol gespült und die Waschflüssigkeit wurde mit dem Reaktionsgemisch vereinigt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 500 ml 1 N HCl langsam gegeben. Anschließend wurde der pH-Wert des Gemisches durch Zugabe von konzentrierter HCl auf 4 gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h gerührt. Das organische Lösemittel wurde durch einen Rotationsverdampfer entfernt. Der konzentrierte wässrige Inhalt wurde mit Ether (250 ml × 6) exahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung (200 ml × 2) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde Ether durch den Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde aus heißem Wasser umkristallisiert, wobei ein weißlicher Feststoff erhalten wurde. Ausbeute: 22 g (50 %).

Stufe 2. Synthese von 4-(2'-Bromacetyl)-3-fluorophenylboronsäure (2)

[0059] Ein ofengetrockneter 500-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 5 g (27,4 mmol) 4-Acetyl-3-fluorophenylbromsäure und 25 ml Methanol unter Stickstoffatmosphäre beschickt. Die Lösung wurde unter Verwendung eines Eisbads auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 0,2 ml (0,55 Äquivalente) Eisessig gegeben. In einen 100-ml-Erlenmeyerkolben wurden 1,27 ml (3,95 g, 24 mmol, 0,9 Äquivalente) elementares Brom, das in 4 ml kaltem Methanol gelöst war, gegeben. Die Bromlösung wurde unter Verwendung eines Zugabetrichters tropfenweise zu der obigen Lösung bei 0 °C gegeben. Bei Zugabe von Br₂ wurde die Lösung langsam hellorange und schließlich dunkelorange, als die Zugabe beendet war. Nach etwa 5–6 h wurde das Fortschreiten der Reaktion durch NMR überwacht. Abhängig vom Fortschreiten der Reaktion wurden weitere 10–20 Mol-% Brom nach Kühlen der Lösung auf 0 °C zugegeben. Die Gesamtreaktionszeit betrug etwa 24 h.

[0060] Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösemittel unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde in 200 ml Ethylacetat gelöst. Er wurde mit entionisiertem Wasser (50 ml × 3) und mit Kochsalzlösung (50 ml × 2) gewaschen. Die organische Schicht wurde gewonnen und über wasserfreiem Natriumsulfat 1 h getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösemittel wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde aus heißem Ethylacetat umkristallisiert. Ausbeute = 7 g (97 %).

Stufe 3. Synthese von 4-(14'-Hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)-3-fluorophenylboronsäure (3)

[0061] Ein ofengetrockneter 500-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 5 g (19,15 mmol) 4-(2'-Bromacetyl)-3-fluorophenylbromsäure (2) und 50 ml wasserfreiem THF beschickt. Die Lösung wurde mindestens 30 min mit N₂ gespült. Zu dieser Lösung wurden 3,9 g (19,15 mmol, 1 Äquivalent) 11-Mercaptoundecanol gegeben. Unter Röhren unter N₂ wurden 6,62 ml (38,3 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Fortschreiten der

Reaktion wurde durch DC und NMR (nach Aufwaschen des Aliquots mit 1 N HCl) überwacht. Wenn die Reaktion nicht vollständig war, wurde weiteres 11-Mercaptoundecanol (nach Bedarf) zugegeben und die Reaktion weitere 24 h fortschreiten gelassen. Nach vollständiger Durchführung der Reaktion wurde das Lösemittel abgedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Ethylacetat gelöst und mit Wasser (50 ml × 3), 1 N HCl (50 ml × 3) und mit Kochsalzlösung (50 ml × 2) gewaschen. Die organische Schicht wurde 1 h über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösemittel durch den Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausbeute = 5 g (72 %).

Stufe 4. Synthese von Neopentylglykol-geschützter 4-(14'-Hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)-3-fluorophenylboronsäure (4)

[0062] Ein ofengetrockneter 500-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 5 g (13 mmol) von 3, das oben hergestellt wurde, beschickt. Die Zugabe von 100 ml wasserfreiem Dichlormethan ergab eine Dispersion. Unter Rühren wurden 1,42 g (13,65 mmol, 1,05 Äquivalente) Neopentylglykol zu dieser Dispersion gegeben. Nach wenigen Minuten wurde eine klare Lösung erhalten. Das gerührte Reaktionsgemisch wurde auf Rückflusstemperatur erhitzt. Eine Kühlvorrichtung und eine Dean-Stark-Vorrichtung wurden zur Entfernung des Dichlormethan/Wasser-Azeotrops verwendet. Das Erhitzen wurde etwa 3 h fortgesetzt.

[0063] Am Ende des Refluxierens wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und das Lösemittel unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Wasserfreies Toluol (50 ml) wurde zu dem Rückstand gegeben und das Toluol wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Dieses Toluolbehandlungsverfahren wurde noch einmal wiederholt. Der Rückstand wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst und Hexan wurde zu dieser Lösung (unter Röhren) gegeben, bis eine Trübung erschien (etwa 150 ml). Die Lösung wurde zur Umkristallisation im Kühlschrank gehalten. Nach wenigen Stunden kristallisierte das Produkt und es wurde durch Filtration isoliert. Ausbeute = 5,13 g (87 %).

Stufe 5. Synthese von Neopentylglykol-geschützter 4-(14'-Brom-3'-thia-1'-ketotetradecyl)-3-fluorophenylboronsäure (5)

[0064] Die Reaktion wurde unter N₂-Atmosphäre durchgeführt.

[0065] Ein ofengetrockneter 500-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 5,13 g (11,33 mmol) der Neopentylglykol-geschützten Boronsäure (4) und 50 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre beschickt. Zu dieser Lösung wurden 7,52 g (22,67 mmol, 2 Äquivalente) Tetrabromkohlenstoff gegeben. Die gebildete Lösung wurde bei 0 °C unter Verwendung eines Eisbads gerührt. Eine Lösung von 5,95 g (22,67 mmol, 2 Äquivalente) Triphenylphosphin, das in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst war, wurde langsam zu dem Reaktionsgemisch unter Verwendung eines Zugabettchers gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Gesamtreaktionszeit betrug etwa 24 h. Am Ende der Reaktion wurden 20 ml Methanol zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Nach Röhren während 1 h wurde das Lösemittel durch den Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit 200 ml Diethylether behandelt und 30 min gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Lösemittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand erhielt eine weitere Etherbehandlung auf die obige Weise und das Lösemittel wurde entfernt. Der gebildete Rückstand wurde unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (98/2) als Lösemittelsystem flashchromatographiert. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Produkt als weißlicher Feststoff isoliert. Ausbeute = 4,3 g (74 %).

Stufe 6: Synthese von 4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-ketotetradecyl)-3-fluorophenylboronsäurechlorid (6)

[0066] Ein 100-ml-Rundkolben wurde mit 4,3 g (8,3 mmol) Boronsäurederivat (5) und 40 m 1 Ethanol beschickt. Zu dieser Lösung wurden 40 ml einer wässrigen Trimethylaminlösung (40 %, Aldrich) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 70 °C 24 h gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Ethanol durch den Rotationsverdampfer entfernt. Die verbliebene wässrige Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 180 ml 1 N HCl wurden langsam in die gerührte Lösung gegeben. Wenn eine Fällung auftritt, wird etwas Methanol zugegeben, bis sich eine klare Lösung bildet. Nach Röhren während 5 h wurde die Lösung (trüb) mit Chloroform (3 × 200 ml) extrahiert. Organische Schichten wurden gewonnen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abgedampft und der Rückstand wurde in Methanol (20 ml) gelöst. Eine Natriumchloridlösung (10 % (Gew/Gew), 200 ml) wurde zu der Methanolösung gegeben und 1 h gerührt. An diesem Punkt wurde das organische Lösemittel unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt und die Verbindung aus der wässrigen Lösung in Chloroform (3 × 200 ml) extrahiert. Organische Schichten wurden gewonnen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösemittel unter Verwendung eines Rotationsverdampfers

entfernt. Der Rückstand wurde zu 600 ml Ether gegeben und das Gemisch wurde 3 h im Tiefkühlgerät gehalten. Das Lösemittel wurde abdekantiert, wobei das Produkt isoliert wurde. Ausbeute = 2 g.

Beispiel 2 - Synthese von 2,5-Difluor-4-(14'-hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäure (11)

[0067] Die Synthese der Verbindung (11) ist schematisch in [Fig. 2](#) angegeben. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens wird im folgenden bereitgestellt.

Stufe 1 - Synthese von 4-Brom-2,5-difluoracetophenon (7)

[0068] Wasserfreies Aluminiumchlorid (5 g, 37,5 mmol, 2,4 Äquivalente) wurde mit 1-Brom-2,5-difluorbenzol in einem trockenen Rundkolben, der mit Stickstoff gespült und mit einem Kühler ausgestattet war, gemischt. Das Gemisch wurde auf 60 °C erhitzt und Acetylchlorid (1,7 ml, 23,3 mmol, 1,5 Äquivalente) wurde durch eine Spritze zugegeben. Der feuchte gelbe Feststoff änderte sich zu einer scharlachroten Lösung und wurde 1 h bei 90 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 38 g Eis gegossen, HCl wurde zugegeben (3 ml, Konzentration 37 %) und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Das rohe Material wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und abgedampft. Das rohe Material wurde durch Säulenchromatographie gereinigt oder destilliert. Das Produkt (1,2 g, 31 %) wurde als gelbes Öl erhalten.

Stufe 2 - Synthese von Neopentylglykol-geschützter 4-Acetyl-2,5-difluorphenylboronsäure (8)

[0069] Dichlor-[(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Dichlormethan-Addukt (1,7 g, 2,3 mmol, 5 Mol-%) wurde zu einer Suspension von 4-Brom-2,5-difluoracetophenon (7) (10,5 g, 46,38 mmol, 1 Äquivalente), Bis(neopentylglykolato)dibor (12,57 g, 55,65 mmol, 1,2 Äquivalente) und Kaliumacetat (13,66 g, 139,13 mmol, 3 Äquivalente) in wasserfreiem DMSO (100 ml) gegeben. Die Suspension wurde 1 h unter Stickstoff auf 80 °C erhitzt (J. Org. Chem. 60: 7508 (1995)). Nach 1 h zeigte DC die vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials und das Reaktionsgemisch wurde sich abkühlen gelassen und mit Toluol extrahiert, dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Flashsäulenchromatographie wurde zur Reinigung des Rohprodukts (4,2 g, 32 %) verwendet.

Stufe 3 - Synthese von Neopentylglykol-geschützter 4-(2'-Bromacetyl-2,5-difluorphenylboronsäure (9)

[0070] Der Boronester (8) (4,1 g, 14,93 mmol, 1 Äquivalent) wurde in Methylenchlorid (50 ml) gelöst und auf -10 °C abgekühlt. Essigsäure (0,82 ml, 14,32 mmol, 1 Äquivalent) und anschließend Brom (0,7 ml, 13,4 mmol, 0,9 Äquivalente) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach Röhren während 2 h wurde das Reaktionsgemisch mit weiterem Methylenchlorid verdünnt und einmal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Das Rohprodukt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abgedampft und in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

Stufe 4 - Synthese von Neopentylglykol-geschützter 2,5-Difluor-4-(14'-hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäure (10)

[0071] Die rohe Verbindung (9) (14,93 mmol) wurde in wasserfreiem Methanol (50 ml) gelöst und Stickstoffgas wurde 20 min in die Lösung perlen gelassen, um das Gemisch gasfrei zu machen. 11-Mercaptoundecanol (3,1 g, 14,93 mmol, 1 Äquivalent) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und die Lösung wurde unter Stickstoff 5 min gerührt, bevor wasserfreies Diisopropylamin (5,2 ml, 29,9 mmol, 2 Äquivalente) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Stickstoff gerührt und das Rohprodukt wurde durch Eindampfen des Reaktionsgemischs zur Trockne und erneutes Lösen desselben in einem 10 %-igen Gemisch von THF in Ethylacetat (100 ml) aufgearbeitet. Diese organische Schicht wurde dann mit 200 ml Wasser gewaschen und die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit 3 neuen Fraktionen des gleichen THF/Ethylacetat-Gemischs (jeweils 100 ml) gewaschen. Die rohen organischen Schichten wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Flashchromatographie wurde zur Reinigung des Rohprodukts verwendet und es wurde ein weißlicher Feststoff erhalten (3,5 g, 50 %).

Stufe 5 - Synthese von 2,5-Difluor-4-(14'-hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäure (11)

[0072] Das Entschützen der Neopentylgruppe in Verbindung (10) unter Bildung der Verbindung (11) wurde durch Lösen der Verbindung (10) in Methanol und Zugabe von einigen Tropfen HCl durchgeführt. Nach Röhren während etwa 1 h wurde das rohe Produkt auf einem Rotationsverdampfer eingeengt und das Endprodukt aus heißem Ethylacetat umkristallisiert.

Beispiel 3 - Synthese von 2,5-Difluor-4-(13'-trimethylammonium-3'-thia-1'-ketotridecyl)phenyl(neopentylglykolato)borchlorid (14)

[0073] Die Synthese der Verbindung (14) ist schematisch in [Fig. 3](#) angegeben. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens wird im folgenden bereitgestellt.

Stufe 1 - Synthese von 10-Bromdecyltrimethylammoniumbromid

[0074] 1,10-Dibromdecan (20 g, 66,7 mmol) und THF (100 ml) wurden in einen 500-ml-Dreihalskolben gegeben. Die Lösung wurde mit einem Eis/Wasserbad auf 0 °C gekühlt. Wasserfreies Trimethylamin (3 g, 50,8 mmol) wurde zu dem Gemisch durch langsames Einperlen von Triethylamingas während etwa 15 min zugegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das feste Material wurde abfiltriert und mit THF (5 × 30 ml) gewaschen. Nach Trocknen unter Vakuum über Nacht wurden 12,5 g (34,82 mmol, 69 %, bezogen auf das verwendete Amin) des Produkts als weißer Feststoff erhalten

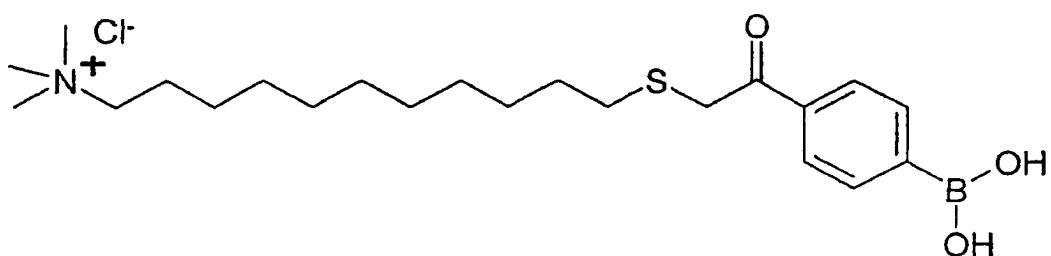
Stufe 2 - Synthese von 10-Mercaptodecyltrimethylammoniumbromid

[0075] 10-Bromdecyltrimethylammoniumbromid (10 g, 27,9 mmol) in 50 ml Methanol wurde in einen 250-ml-Dreihalskolben gegeben. Das Gemisch wurde durch Durchperlen von Stickstoff während 30 min kräftig luftfrei gemacht. Kaliumthioacetat (3,8 g, 33,5 mmol, 1,2 Äquivalente) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Gemisch wurde bei 50 °C 12 h unter Stickstoff erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Eis/Wasserbad auf 0 °C gekühlt, luftfrei gemachtes Natriumhydroxid (50 %, 2,7 g, 33,5 mmol, 1,2 Äquivalente) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und luftfrei gemachte konzentrierte Salzsäure wurde tropfenweise zugegeben, um einen pH-Wert von 2 zu erreichen. Luftfrei gemachtes Methanol (100 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, worauf die Zusage von 40 g Magnesiumsulfat folgte. Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die Methanollösung wurde auf etwa 20 ml eingeengt und Ether (300 ml) wurde zu dem Gemisch gegeben. Der Kolben wurde fest verschlossen und in ein Tiefkühlgerät gegeben. Das Produkt kristallisierte als weißer Feststoff aus. Das Produkt wurde filtriert, mit Ether gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Produkt (7,5 g, 24,0 mmol, 86 %) wurde als weißer hydrokopischer Feststoff erhalten.

Stufe 3 - Synthese von 2,5-Difluor-4-(13'-trimethylammonium-3'-thia-1'-ketotridecyl)fluorophenylboronsäurebromid

[0076] 4-(2'-Bromacetyl)-2,5-difluorphenyl(neopentylglykolato)bor (Verbindung 9) (1 mmol) wurde in wasserfreiem Methanol (10 ml) gelöst und Stickstoffgas wurde 20 min in die Lösung perlen gelassen, um das Gemisch luftfrei zu machen. 10-Mercaptodecyltrimethylammoniumbromid (0,19 g, 0,8 mmol, 0,8 Äquivalente) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und die Lösung wurde 5 min unter Stickstoff gerührt, bevor wasserfreies Diisopropylamin (0,14 ml, 1 mmol, 1 Äquivalent) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Stickstoff gerührt und nach Einengen auf einem Rotationsverdampfer durch préparative Umkehrphasen-PLC gereinigt.

Beispiel 4 Synthese von 4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-keto-tetradecyl)phenylboronsäurechlorid



Stufe 1. Synthese von 4-(2'-Bromacetyl)phenylboronic acid

[0077] Ein ofengetrockneter 2-1-Dreihalsrundkolben wurde mit 4-Acetyl-phenylboronic acid (20 g, 0,152 mol) beschickt. Unter Rühren wurden 175 ml THF und anschließend 700 ml Chloroform zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Zu der gebildeten Lösung wurden 5 ml Eisessig gegeben. Die Chloroformlösung von Brom (die durch Lösen von 7 ml Brom in 30 ml Chloroform hergestellt wurde) wurde langsam zu dem Reaktionsgemisch bei etwa 5 °C gegeben. Nach Beendigung der Zugabe von Brom wurde das Reaktionsgemisch sich auf Raumtem-

peratur erwärmen gelassen und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand wurde in 1 l Ethylacetat gelöst. Die gebildete Lösung wurde mit entionisiertem Wasser (3×200 ml) und Kochsalzlösung (2×100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat 1 h getrocknet. Die Lösung wurde dann filtriert und auf etwa 1/3 von deren Volumen eingeengt. Die gebildete Lösung wurde in einem Tiefkühlgerät gehalten, um das Produkt zu kristallisieren. Der Feststoff wurde abfiltriert, wobei ein weißlicher Feststoff erhalten wurde. Ausbeute = 16 g.

Stufe 2. 4-(14'-Hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäure

[0078] Ein 500-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 15 g 4-(2'-Bromacetyl)phenylboronsäure und 300 ml wasserfreiem THF beschickt. Unter Röhren unter Stickstoffatmosphäre wurden 12,26 g 11-Mercaptoundecanol und anschließend 32,35 ml Diisopropylethylamin zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels durch Rotationsverdampfung wurde der Rückstand in 500 ml Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wurde mit entionisiertem Wasser (2×200 ml), 1 N HCl (3×200 ml), entionisiertem Wasser (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen. Die gewaschene organische Schicht wurde dann 15 min unter wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und auf 1/4 von deren Volumen eingeengt. Unter Röhren wurde Hexan langsam zu dieser Lösung gegeben, bis eine permanente Trübung auftrat. Die Lösung wurde im Tiefkühlgerät gehalten, um das Produkt zu kristallisieren. Nach Filtration wurde der Rückstand unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet, wobei 17 g des Produkts als weißlicher Feststoff erhalten wurden.

Stufe 3. Synthese von (Neopentylglykolato)-4-(14'-hydrosy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronatester

[0079] Ein ofengetrockneter 500-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 5 g 4-(14'-Hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäure und 100 ml wasserfreiem Dichlormethan beschickt. Unter Röhren wurde 1 g Neopentylglykol zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Röhren auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Erhitzen wurde 3 h unter azeotroper Destillation von Wasser fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und das Lösemittel wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Wasserfreies Toluol (50 ml) wurde zu dem Rückstand gegeben und das Toluol wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Dieses Toluolbehandlungsverfahren wurde noch einmal wiederholt. Der Rückstand wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst und Hexan wurde zu dieser Lösung (unter Röhren) gegeben, bis Trübung auftrat. Die Lösung wurde zur Umkristallisation in dem Tiefkühlgerät gehalten. Das Produkt wurde durch Filtration isoliert und beim Trocknen wurden 4,8 g der Verbindung als weißlicher Feststoff erhalten.

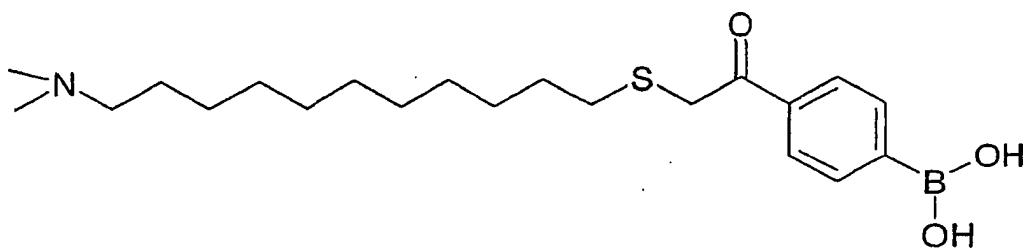
Stufe 4. Synthese von (Neopentylglykolato)-4-(14'-brom-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronatester

[0080] Ein ofengetrockneter 500-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 5,13 g des (Neopentylglykolato)-4-(14'-hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronatesters und 50 ml wasserfreiem Dichlormethan beschickt. Zu dieser Lösung wurden 7,52 g Tetrabromkohlenstoff gegeben und das gebildete Reaktionsgemisch wurde unter Verwendung eines Eisbads bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von 5,95 g Triphenylphosphin, das in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst war, wurde unter Verwendung eines Zugabrechters langsam zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und dann sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 16 h wurden 20 ml Methanol zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Nach Röhren während 1 h wurde das Lösemittel durch einen Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit 200 ml Diethylester behandelt und 30 min gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Lösemittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde erneut mit Ether behandelt und das Lösemittel wurde entfernt. Der gebildete Rückstand wurde unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (98/2) flashchromatographiert. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Produkt als weißlicher Feststoff isoliert (Ausbeute = 4,5 g).

Stufe 5. 4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäurechlorid

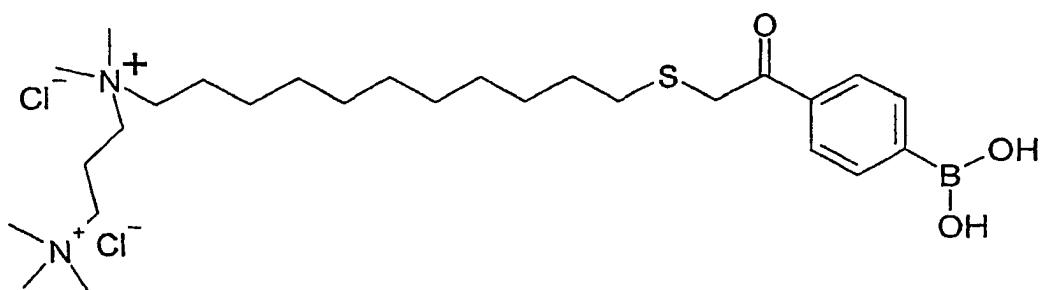
[0081] Ein 100-ml-Rundkolben wurde mit 500 mg (Neopentylglykolato)-4-(14'-brom-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronatester und 5 ml Ethanol beschickt. Zu dieser Lösung wurden 5 ml einer 40 %-igen wässrigen Triethylaminlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml Methanol und 20 ml 2 N HCl gelöst. Nach Röhren während 24 h wurde die Lösung mit Ethylacetat (2×100 ml) zum Entfernen des Neopentylglykols extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit Chloroform (3×50 ml) extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand unter Vakuum getrocknet, wobei 300 mg eines gummiartigen Feststoffs erhalten wurden.

Beispiel 5 Synthese von (Neopentylglykolato)-4-(14'-dimethylamino-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronates-ter



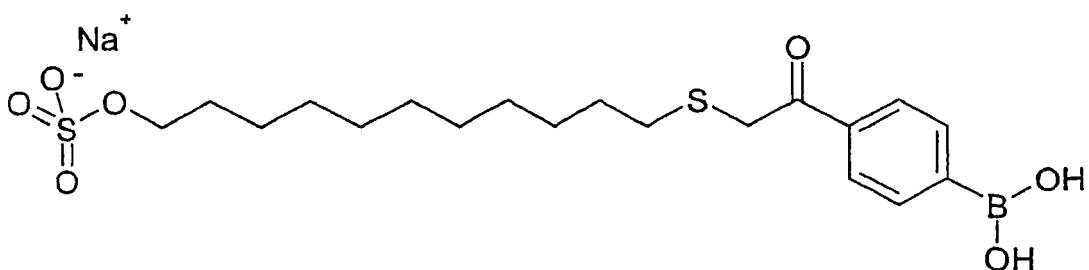
[0082] Ein ofengetrockneter 250-ml-Dreihalsrundkolben wurde mit 2,5 g des (Neopentylglykolato)-4-(14'-Brom-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronatesters (hergestellt gemäß der Beschreibung in Beispiel 4, Stufe 4) und 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) beschickt. Zu diesem Gemisch wurden 8 ml 2 M Dimethylamin in THF gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur während 48 h wurde das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde 1 h mit 100 ml einer 5 %-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gerührt und dann mit Ethylacetat (2×200 ml) extrahiert. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wurde das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt, wobei 1,7 g der Verbindung als gummiartiger Feststoff erhalten wurden.

Beispiel 6 Synthese von 4-{14'-(3"-Chlortrimethylammonium)dimethylpropylammonium-3'-thia-1'-ketotetradecyl}phenylboronsäurechlorid



[0083] Ein 100-ml-Rundkolben wurde mit 700 mg (Neopentylglykolato)-4-(14'-dimethylamino-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronatestester (hergestellt gemäß der Beschreibung in Beispiel 5), 400 mg 3-Brompropyltrimethylammoniumbromid und 10 ml Ethanol beschickt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 70 °C gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml Methanol und 40 ml 2 N HCl gelöst. Nach Rühren während 24 h wurde die Lösung mit Ethylacetat (2×100 ml) zur Entfernung von Neopentylglykol extrahiert. Die angesäuerte wässrige Lösung wurde in dem Tiefkühlgerät gehalten. Der ausgefallene Feststoff wurde dann durch Entfernen des Lösemittels isoliert und unter Vakuum getrocknet, wobei 400 mg eines niedrigschmelzenden Feststoffs erhalten wurden.

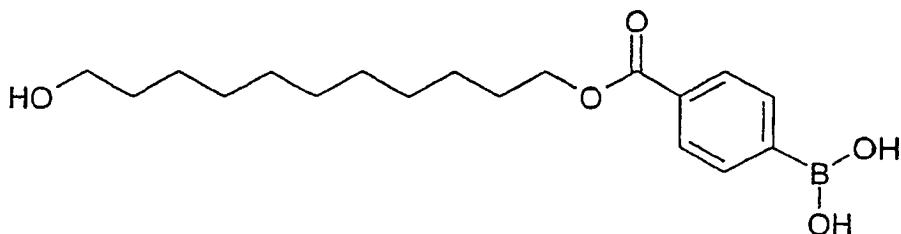
Beispiel 7 Synthese von 4-(14'-Sulfato-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäure-natriumsalz



[0084] Ein 100-ml-Rundkolben wurde mit 3 g 4-(14'-Hydroxy-3'-thia-1'-ketotetradecyl)phenylboronsäure (hergestellt gemäß der Beschreibung in Beispiel 4, Stufe 2) und 25 ml N,N-Dimethylformamid (DMF) beschickt. Zu dieser Lösung wurden 1,6 g Schwefeltrioxid: DMF-Komplex gegeben und das gebildete Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung von 2 g NaOH, das in 100 ml eines Wasser: Methanol-Gemischs (1:1) gelöst war, gegeben und 1 h gerührt. Das Lösemittel wurde unter Druck entfernt und der Rückstand wurde mit 100 ml Methanol behandelt. Nach Rühren während 1 h wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft, wo-

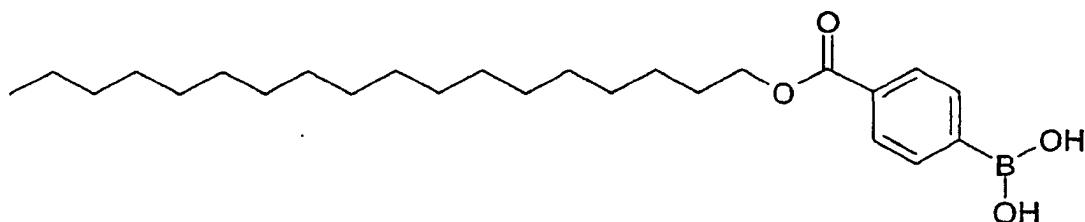
bei 1,5 g eines weißen Feststoffs erhalten wurden.

Beispiel 8 Herstellung von 4-(11'-Hydroxyundecyl)carboxyphenylboronsäure

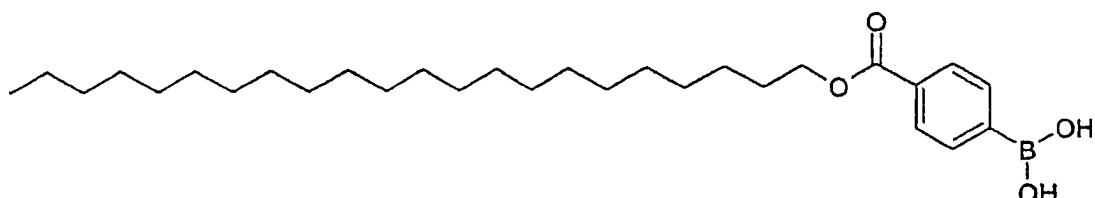


[0085] Ein Gemisch von 4-Carboxyphenylboronsäure (1,0 g), Kaliumhydrogencarbonat (2,01 g), 11-Brom-1-undecanol und N,N-Dimethylformamid (60 ml) wurde 18 h bei 60 °C unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Nach der Heizperiode wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde dann filtriert und das Filtrat wurde auf einem Rotationsverdampfer eingeengt. Das eingeengte Filtrat wurde mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt und das Ethylacetat wurde nacheinander mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (3 × 300 ml) und anschließend gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (300 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Ethylacetatextrakt auf einem Rotationsverdampfer eingeengt und unter verminderter Druck getrocknet, wobei 2,2 g des gewünschten Produkts als hellgelbes viskoses Öl, das sich bei Stehenlassen zu einem weißen Pulver verfestigte, erhalten wurden.

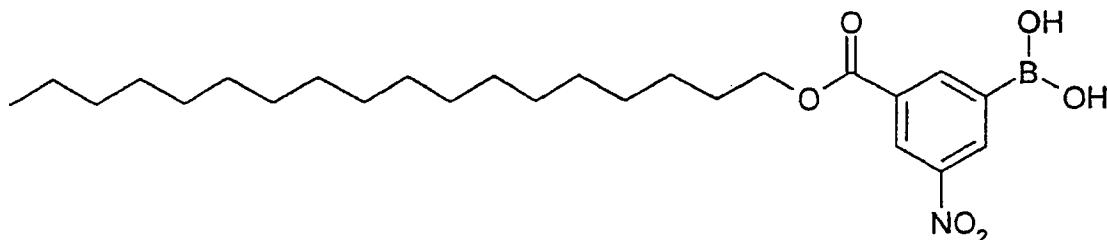
[0086] Die folgenden Verbindungen wurden unter Verwendung ähnlicher Verfahren synthetisiert:



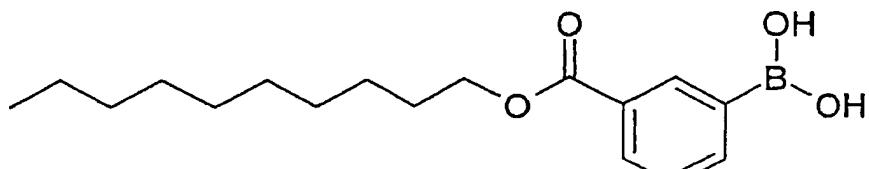
aus 4-Carboxyphenylboronsäure und Iodoctadecan;



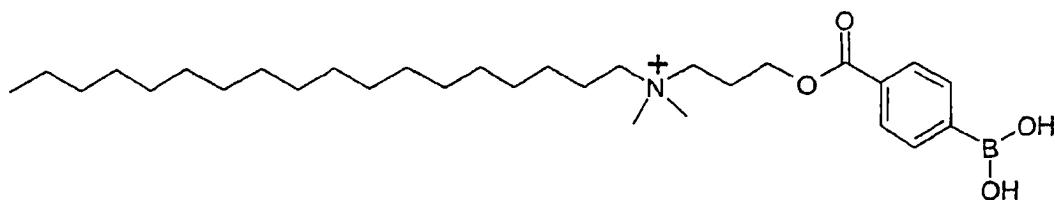
aus 4-Carboxyphenylboronsäure und Docosylmethansulfonat;



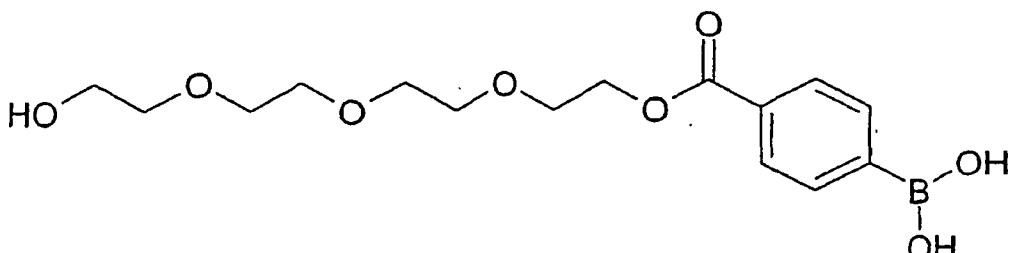
aus Bromoctadecan und (3-Carboxy-5-nitrophenyl)boronsäure;



aus 1-Bromdecan und (3-Carboxyphenyl)boronsäure;



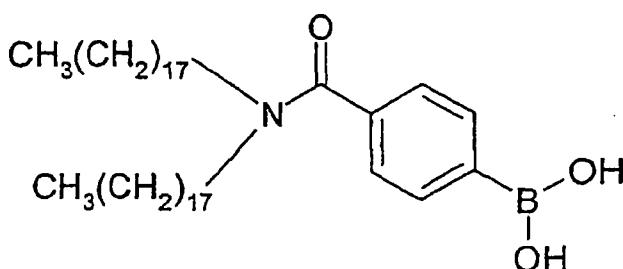
aus 4-Carboxyphenylboronsäure und (4-Chlorpropyl)dimethyloctadecylammoniumbromid und



aus 4-Carboxyphenylboronsäure und Pentaethylenglykolmonotosylat.

Beispiel 9 Synthese von [4-(N,N-Dioctadecylcarbamoyl)phenyl]boronsäure

Stufe 1. Synthese von 2-(4-Carboxyphenyl)-1,3-dioxa-2-borinan



[0087] Ein Gemisch von 4-Carboxyphenylboronsäure (5,0 g) und 1,3-Propandiol (2,5 g) in Toluol (300 ml) wurde 6 h mit einer Dean-Stark-Vorrichtung refluxiert. Nach der Heizperiode wurde die Reaktionslösung auf einem Rotationsverdampfer eingeengt und unter verminderterem Druck getrocknet, wobei 6,39 g des gewünschten Produkts als weißer Feststoff erhalten wurden.

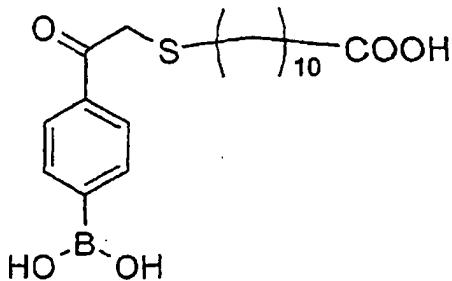
Stufe 2. Synthese von 2-(4-Carbonylchlorid)-1,3-dioxa-2-borinan

[0088] Zu einer Lösung der obigen Propandiol-geschützten 4-Carboxyphenylboronsäure (1,0 g) in Chloroform (5 ml) wurden Thionylchlorid (3,0 ml) und Dimethylformamid (100 µl) gegeben. Die Lösung wurde 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach der Heizperiode wurde die Reaktionslösung sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und auf einem Rotationsverdampfer unter verminderterem Druck eingeengt. Zu dem Rückstand wurde Chloroform (8 ml) gegeben und die gebildete Lösung wurde auf einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Zugabe von Chloroform (8 ml) und das Einengen der Lösung wurde zweimal wiederholt. Das rohe Material wurde unter Vakuum getrocknet, wobei 1,09 g des gewünschten Produkts als weißlicher Feststoff erhalten wurden.

Stufe 3. Synthese von [4-(N, N-Dioctadecylcarbamoyl)phenyl]boronsäure

[0089] Zu einer Lösung von 2-(4-Carbonylchlorid)-1,3-dioxa-2-borinan (0,8 g) in Chloroform (30 ml) unter Stickstoff wurden Dioctadecylamin (1,93 g), Triethylamin (1,0 ml) und Chloroform (10 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, wonach es mit Chloroform (200 ml) verdünnt wurde. Die Chloroformlösung wurde in einem Scheidetrichter aufeinanderfolgend mit den folgenden wässrigen Lösungen: 10 %-ige HCl (3 × 100 ml), gesättigtes Natriumbicarbonat (3 × 100 ml) und gesättigtes Natriumchlorid (100 ml) gewaschen. Der Chloroformextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, 2,41 g des rohen Materials wurden nach Filtration und Einengen auf einem Rotationsverdampfer unter verminderterem Druck isoliert. Das gewünschte Produkt wurde über Säulenchromatographie über Silicagel unter Verwendung eines Gemisches von Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel gereinigt.

Beispiel 10 Synthese von 4-(13'-Carboxy-3'-thia-1'-ketotridecyl)phenylboronsäure



[0090] Ein 100-ml-Dreihalskolben wurde mit 4-(2'-Bromacetyl)phenylboronsäure (0,95 g, 3,91 mmol) und 20 ml THF beschickt. Das Gemisch wurde durch Durchperlenlassen von Stickstoff durch das Reaktionsgemisch während etwa 20 min luftfrei gemacht. 11-Mercaptoundecansäure (0,9 g, 4,1 mmol) wurde zu dem Reaktionsgemisch unter Rühren unter Stickstoff gegeben. Diisopropylethylamin (1,52 g, 2,05 ml, 11,8 mmol) wurde dann über 5 min über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 72 h unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und Wasser (100 ml) verteilt. Der organische Extrakt wurde mit 1 N Salzsäure (3 × 100 ml), Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen. Der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann filtriert. Das Filtrat wurde dann unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in etwa 25 ml heißem Ethylacetat gelöst. Wenn das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt war, wurde es in ein Tiefkühlgerät gegeben. Produkt kristallisierte aus der Lösung. Das weiße kristalline Material wurde filtriert, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und unter Vakuum getrocknet. 0,93 g (2,45 mmol) des reinen Produkts wurden erhalten. Ausbeute: 62,5 %.

Beispiel 11 - Phenylboronsäuren der vorliegenden Erfindung hemmen Lipolyse in vitro

[0091] Ein In-vitro-Assay der Pankreaslipaseaktivität wurde zur Ermittlung der Wirksamkeit von lipasehemmenden Verbindungen verwendet. Schweinepankreaslipase (23 Einheiten/ml) wurde 4 h bei 37 °C mit 72 mM Triglycerid (als Olivenöl/Gummiarabicum-Emulsion) in 5,5 ml eines 300 mM BES-Puffers, pH 7,0, der 10 mM CaCl₂, 109 mM NaCl und 8 mM Natriumtaurocholat enthielt, inkubiert. Die Reaktion wurde durch Ansäuern mit HCl gestoppt und die Lipide wurden durch das Verfahren gemäß der Offenbarung in Folch et al., J. Biol. Chem. 226: 497 (1957) vor der Analyse durch HPLC extrahiert. Ein Aliquot der Chloroformschicht wurde eingedampft und in Hexan rekonstituiert und die Probe wurde auf einer Waters Alliance 2690 HPLC mit einem Sedex 55 Evaporative Light Scattering Detector unter Verwendung einer YMC PVA Sil 3 × 50 mm-Säule analysiert. Die mobile Phase bestand aus Hexan und Methyl-tert-butylether, die in einem linearen Gradienten mit einer Durchflussrate von 0,5 ml/min zugeführt wurde. Externe Standards wurden zur quantitativen Bestimmung von Triglyceriden, Diglyceriden und Fettsäuren verwendet und die prozentuale Lipolyse wurde bestimmt. Zur Beurteilung der Lipaseinhibitorenwirksamkeit wurden Verbindungen in DMSO oder einem anderen geeigneten Lösemittel gelöst und vor der Inkubation direkt zu dem Testgemisch gegeben. Eine Hemmung wurde bezogen auf eine Kontrollinkubation bestimmt und IC₅₀-Werte wurden aus einer Auftragung % Hemmung gegen Inhibitorkonzentration berechnet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle angegeben. Es ist ersichtlich, dass die Boronsäureverbindungen der vorliegenden Erfindung wirksame Lipaseinhibitoren sind.

Beispiel 12 - Phenylboronsäuren der vorliegenden Erfindung hemmen Lipolyse in vivo

[0092] Verbindungen wurden bei Ratten zur Bestimmung von deren In-vivo-Wirksamkeit zur Hemmung der Fettabsorption durch Lipasehemmung beurteilt. Ratten werden etwa 1 Woche in individuellen Drahtbodenkäfigen an die Einrichtung akklimatisieren gelassen und mit einer Standardkaunahrung und Wasser nach Belieben versorgt. Die Ratten wurden dann willkürlich Gruppen von 4 zugeordnet. Sie erhielten durch Zwangsernährung um 7–8 Uhr vormittags 4 ml Olivenöl, das mit Gummiarabicum emulgiert war, mit oder ohne Arzneistoff nach 18 h ohne Nahrungsaufnahme. Testverbindungen wurden in DMSO oder entionisiertem Wasser gelöst. Arzneistofflösungen wurden unmittelbar vor der Verabreichung sorgfältig in die Olivenölemulsion eingeschüttet. Nach 8 h wurden die Ratten mit CO₂ euthanasiert und der Darm entfernt. Der Darminhalt wurde aus der unteren Hälfte des Dünndarms und dem Zökum gewonnen. Der Inhalt wurde in getrennte, vorgewogene konische 15-ml-Schraubkappenrörchen in einem Trockeneis/Akkohol-Bad zum Beibehalten von Gefriertemperatur bis zum endgültigen Einfrieren aller Proben gegeben. Die Proben wurden bei –80 °C bis zur Gefriertrocknung aufbewahrt.

[0093] Die Proben wurden gefriergetrocknet und gemahlen, und dann auf Triglycerid und Fettsäure analysiert.

[0094] Ein 20-mg-Aliquot jeder Probe wurde abgewogen und in ein konisches Röhrchen von 15 ml überführt. 3 ml Hexan wurden zu jedem Röhrchen gegeben. Dieses wurde dann verschlossen und 15 s mit hoher Geschwindigkeit verwirbelt. 3 ml 1 N HCl wurden zugegeben und dann wurden die Proben 1 h einer Handgelenkschüttelwirkung ausgesetzt. Die Proben wurden dann 5 min mit 3500 rpm zentrifugiert und die Hexanschicht wurde gewonnen. Ein Aliquot der Hexanschicht wurde in Hexan verdünnt und auf Triglycerid, Diglycerid und Fettsäure durch HPLC wie oben beschrieben verdünnt.

[0095] Die Daten wurden wie im folgenden ausgedrückt. Die Milligramm des Darminhalts, die extrahiert wurden, und die Gesamtzahl der gesammelten Milligramm wurden aufgezeichnet. Die durch die HPLC-Analyse erhaltenen Milligramm/Milliliter-Werte wurden eingetragen. Die individuellen Lipidkomponenten wurden berechnet und als die gesamten gewonnenen Milligramm ausgedrückt. Dosierungseinheiten sind als Milligramm Arzneistoff pro Gramm Öl, die jeder Ratte verabreicht wurden, ausgedrückt. Die ED₅₀-Werte wurden durch Extrapolation des Dosiswerts bei der Hälfte der maximal erreichbaren Triglyceridmenge, die in dem Test rückgängig ist, bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle angegeben. Wie ersichtlich ist, sind die Boronsäureverbindungen der vorliegenden Erfindung wirksame Lipaseinhibitoren in vivo.

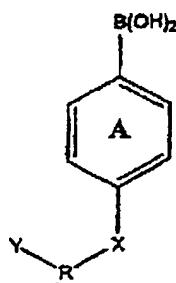
Tabelle: Hemmung von Lipolyse in vitro und in vivo

Testverbindung	In-vitro-Pankreas-lipasetest IC ₅₀ (μ g/g Fett) oder Abschätzung	In-vivo-Infusions-assay bei Ratten ED ₅₀ (mg/g Fett) oder Abschätzung	In-vivo-Infusions-assay bei Ratten Ed ₅₀ (mg/kg Körpergewicht) oder Abschätzung
4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-keto-tetradecyl)-phenyl-boron-säurebromid	6,4	8	60
4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-keto-tridecyl)-3-fluorophenyl-boron-säurebromid	1,8	2	15
4-(14'-Trimethylammonium-3'-thia-1'-keto-tetradecyl)-3-phenyl-boron-säurebromid	11	11	82,5

[0096] Diese Erfindung wurde zwar speziell unter Bezug auf bevorzugte Ausführungsformen derselben angegeben und beschrieben, doch ist dem Fachmann klar, dass verschiedene Änderungen im Hinblick auf Form und Einzelheiten hierin ohne Abweichen vom Schutzzumfang der Erfindung, der von den angehängten Ansprüchen umfasst wird, durchgeführt werden können.

Patentansprüche

1. Verbindung der folgenden Strukturformel:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, worin:

der Phenylring A substituiert oder unsubstituiert ist;

X für $-CZ''_2$ -, $-CHZ''$ -, $-CO$ - oder $-SO_2$ - steht;

R für eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe steht, die optional eine oder mehrere Amin-, Ammonium-, Ether-, Thioether- oder Phenylverknüpfungsgruppen umfasst;

Y für $-H$, ein Amin, $-[NH-(CH_2)]_q-NH_2$, Halogen, $-CF_3$, Thiol, Ammonium, $-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$ oder eine Phosphoniumgruppe, die kovalent an die terminale Position von R gebunden sind, steht, wobei, wenn $Y-H$ ist und R eine geradkettige Hydrocarbylgruppe ist, R dann 1 bis 30 Kohlenstoffatome aufweist, wobei jedes $-NH-$ in $-[NH-(CH_2)]_q-NH_2$ optional N-alkyliert oder N,N-dialkyliert ist und $-NH_2$ in $-[NH-(CH_2)]_q-NH_2$ optional N-alkyliert, N,N-dialkyliert oder N,N,N-trialkyliert ist;

Z'' für ein Halogen steht;

q für eine ganze Zahl von 2 bis 10 steht und

r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht,

mit der Maßgabe, dass:

wenn der Phenylring A unsubstituiert ist, $Y Br$ ist und $R CH_2$ ist, dann X nicht $-CHBr-$ ist; und

wenn der Phenylring A unsubstituiert ist, $Y H$ ist und $R CH_2$ ist, dann X nicht $-CO-$ ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe $-(CH_2)_x-$ ist und x zwischen 6 und 30 beträgt.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei X für $-CO$ - steht, R für eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die eine oder mehrere Amin- oder Ammoniumverknüpfungsgruppen umfasst, steht und Y für $-H$, eine Amin- oder eine Ammoniumgruppe steht.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R für eine unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die eine Ammoniumverknüpfungsgruppe umfasst, steht; $Y -H$ ist; und der Phenylring A mit einer oder mehreren Gruppen R_2 , wobei jedes R_2 eine elektronenziehende Gruppe ist und unabhängig voneinander ausgewählt ist, substituiert ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, wobei $X -CO$ - ist und R für eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die optional eine oder mehrere Ether-, Thioether-, Phenyl-, Amin- oder Ammoniumverknüpfungsgruppen umfasst, steht; und Y für eine Amin- oder Ammoniumgruppe, die kovalent an die terminale Position von R gebunden ist, steht.

6. Verbindung nach Anspruch 5, wobei R für $-CH_2-O[-(CH_2)_pO]_m-(CH_2)_p-$ oder $-CH_2-S[-(CH_2)_pO]_m-(CH_2)_p-$ steht; p für 2 oder 3 steht und m für eine ganze Zahl von 1–8 steht.

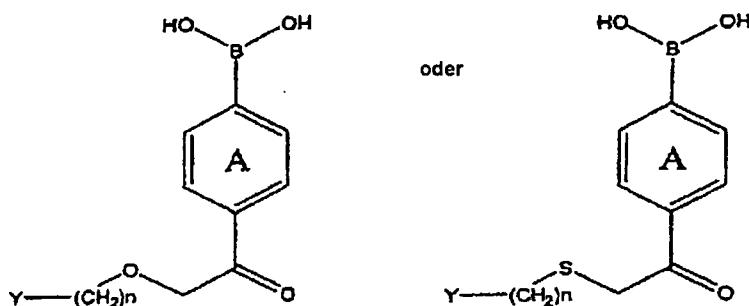
7. Verbindung nach Anspruch 5, wobei R für eine geradkettige Hydrocarbylgruppe, die optional eine oder mehrere Ether- oder Thioetherverknüpfungsgruppen umfasst, steht.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei der Phenylring A optional mit einer oder mehreren Gruppen R_2 , wobei jedes R_2 eine elektronenziehende Gruppe ist und unabhängig voneinander ausgewählt ist, substituiert ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei R für eine unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die optional eine Ether- oder eine Thioetherverknüpfungsgruppe umfasst, steht und Y für eine Trialkylammoniumgruppe steht.

10. Verbindung nach Anspruch 8, wobei der Phenylring A mit einer oder zwei Gruppen R_2 substituiert ist und jedes R_2 $-F$ ist.

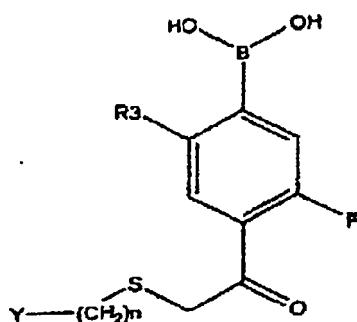
11. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 einer Strukturformel, die aus



ausgewählt ist, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, worin Y für eine Trialkylammoniumgruppe steht; n für eine ganze Zahl von 6 bis 30 steht; und der Phenylring A mit einer oder zwei Gruppen R₂, wobei jedes R₂ eine elektronenziehende Gruppe ist und unabhängig voneinander ausgewählt ist, substituiert ist.

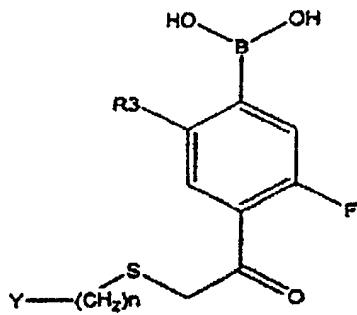
12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei Y für eine Trimethylammoniumgruppe steht und der Phenylring A mit bis zu zwei Fluorgruppen substituiert ist.

13. Verbindung nach Anspruch 12 der folgenden Strukturformel:



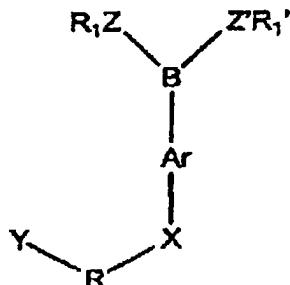
worin R₃ -H oder -F ist.

14. Verbindung nach Anspruch 11 der folgenden Strukturformel:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben,
worin R₃ -H oder -F ist; n eine ganze Zahl von 6 bis 15 ist; und Y eine Trimethylammoniumgruppe ist.

15. Verwendung einer Verbindung der folgenden Strukturformel:



oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben, worin:
Z und Z' unabhängig voneinander für -O-, -NH- oder -S- stehen;

Ar für eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe steht;

X für eine elektronenziehende Gruppe steht;

R für eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe steht, die optional eine oder mehrere Amin-, Ammonium-, Ether-, Thioether- oder Phenylverknüpfungsgruppen umfasst;

Y für -H, ein Amin, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}_2$, Halogen, $-\text{CF}_3$, Thiol, Ammonium, -OH, -COOH, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$ oder eine Phosphoniumgruppe, die kovalent an die terminale Position von R gebunden sind, steht, wobei, wenn Y -H ist und R eine geradkettige Hydrocarbylgruppe ist, R dann 1 bis 30 Kohlenstoffatome aufweist, und wobei jedes $-\text{NH}-$ in $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}_2$ optional N-alkyliert oder N, N-dialkyliert ist und $-\text{NH}_2$ in $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}_2$ optional N-alkyliert, N,N-dialkyliert oder N,N,N-trialkyliert ist;

q für eine ganze Zahl von 2 bis 10 steht;

r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht;

R_1 und R'_1 unabhängig voneinander für -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe stehen oder zusammengenommen für eine substituierte oder unsubstituierte C2-C5-Alkylengruppe, die optional eine Aminverknüpfungsgruppe $[-\text{N}^+(\text{R}^{1a})-]$ umfasst, stehen; und

R^{1a} für -H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl steht,

bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Subjekts wegen Fettsucht oder zur Hemmung der Aufnahme von Fett im Gastrointestinaltrakt eines Subjekts.

16. Verwendung nach Anspruch 15 mit der Maßgabe, dass, wenn Y -H ist und R eine geradkettige Hydrocarbylgruppe ist, R dann 4 bis 30 Kohlenstoffatome aufweist.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei Z und Z' beide -O- sind.

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei Ar für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei R_1 und R'_1 beide -H sind.

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei X $-\text{CZ}''_{z-}$, $-\text{CHZ}''-$, $-\text{COO-}$, $-\text{CONR}^{1b-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{S(O)-}$, $-\text{S(O}_2\text{O)-}$ oder $-\text{SO}_2-$ ist; R^{1b} für -H, Alkyl oder substituiertes Alkyl steht; Z'' für ein Halogen steht und $-\text{X-R-Y}$ para zu $-\text{B(OH)}_2$ ist.

21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei X $-\text{CZ}''_{z-}$, $-\text{CHZ}''-$, $-\text{COO-}$, $-\text{CONR}^{1b-}$, $-\text{CO-}$ oder $-\text{SO}_2-$ ist.

22. Verwendung nach Anspruch 20, wobei X $-\text{CO-}$ ist, R für eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die eine oder mehrere Amin- oder Ammoniumverknüpfungsgruppen umfasst, steht und Y für -H, eine Amin- oder Ammoniumgruppe steht.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei R für eine unsubstituierte geradkettige Hydrocarbylgruppe, die eine Ammoniumverknüpfungsgruppe umfasst, steht; Y -H ist; und der Phenylring A mit einer oder mehreren Gruppen R_2 , wobei jedes R_2 eine elektronenziehende Gruppe ist und unabhängig voneinander ausgewählt ist, substituiert ist.

24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 ohne die Vorbehalte bei der Herstellung eines Medikaments zur Hemmung der Aufnahme von Fett im Gastrointestinaltrakt eines Subjekts.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Subjekt wegen Fettsucht behandelt wird.

26. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Subjekt wegen Typ-II (nicht-insulinabhängig)-Diabetes mellitus, beeinträchtigter Glucosetoleranz, Hypertonie, Koronarthrombose, Schlaganfall, Lipidsyndromen, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, Schlafapnoe, Hiatushernie, Refluxösophagitis, Osteoarthritis, Gicht, mit Gewichtszunahme in Verbindung stehenden Krebserkrankungen, Gallensteinen, Nierensteinen, pulmonaler Hypertonie, Unfruchtbarkeit oder einer kardiovaskulären Erkrankung behandelt wird.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch akzeptables Verdünnungsmittel und eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 ohne die vorbehalte umfasst.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei die Verbindung ein pharmazeutisch

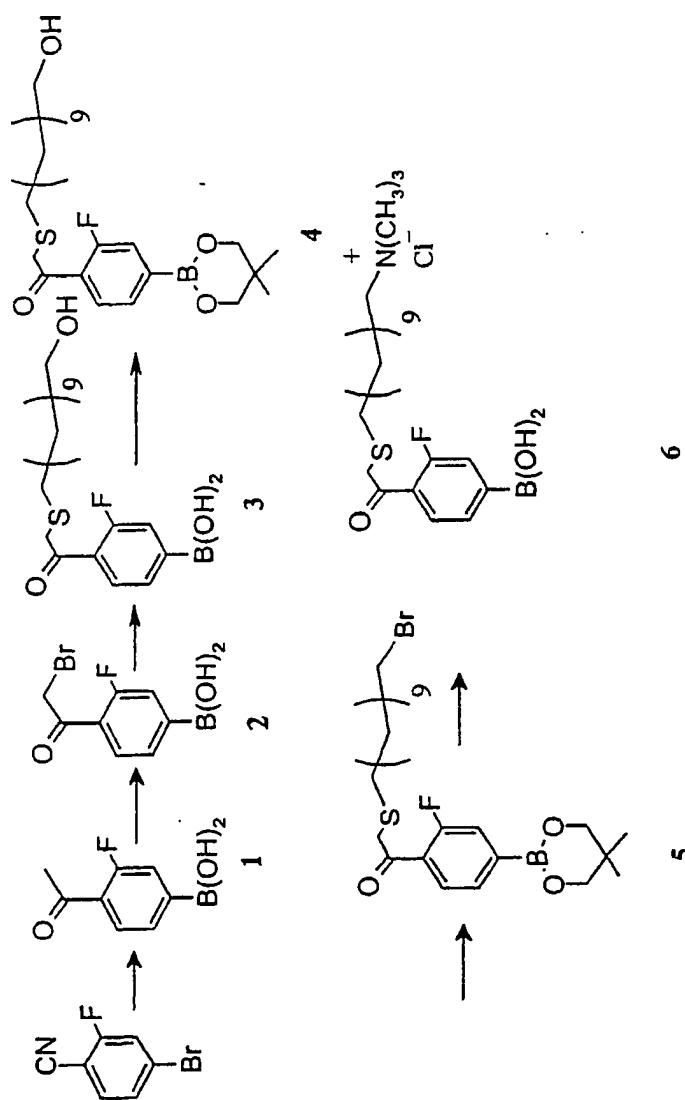
akzeptables Salz ist, das aus einem Chlorid-, Bromid-, Acetat-, Formiat-, Citrat-, Ascorbat-, Sulfat- oder Phosphatsalz ausgewählt ist.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei das pharmazeutisch akzeptable Salz ein Chloridsalz ist.

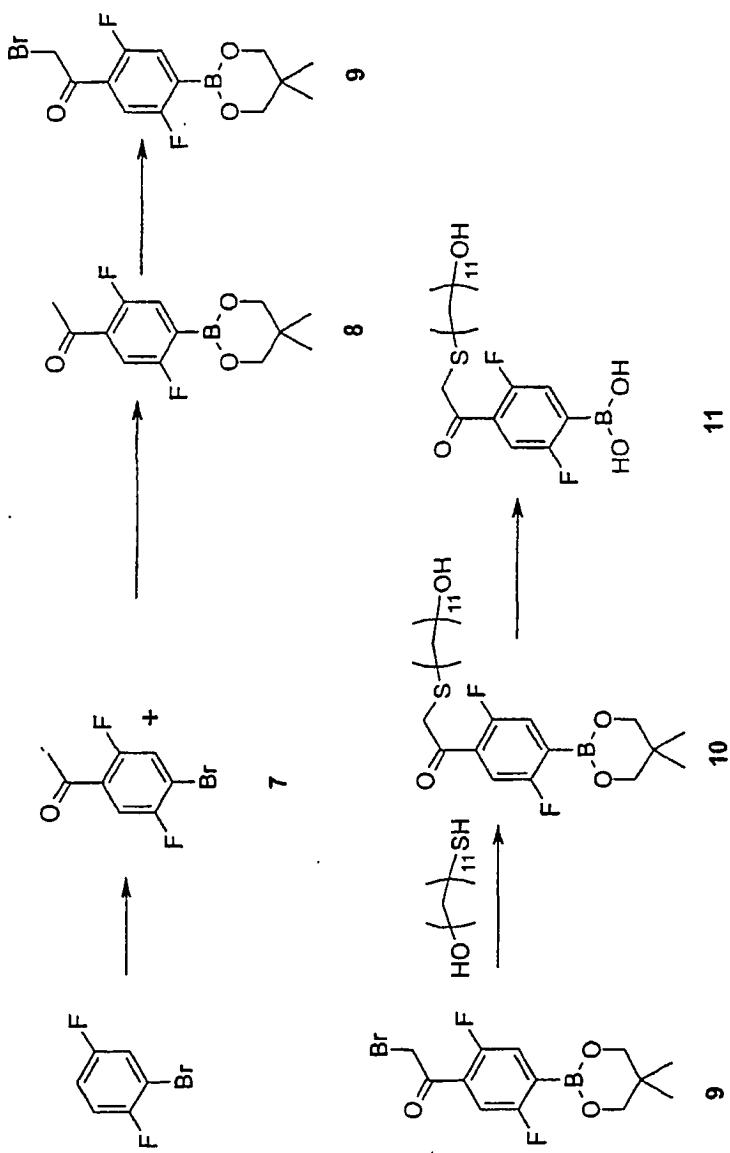
30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 ohne die Vorbehalte zur Verwendung in der Medizin.

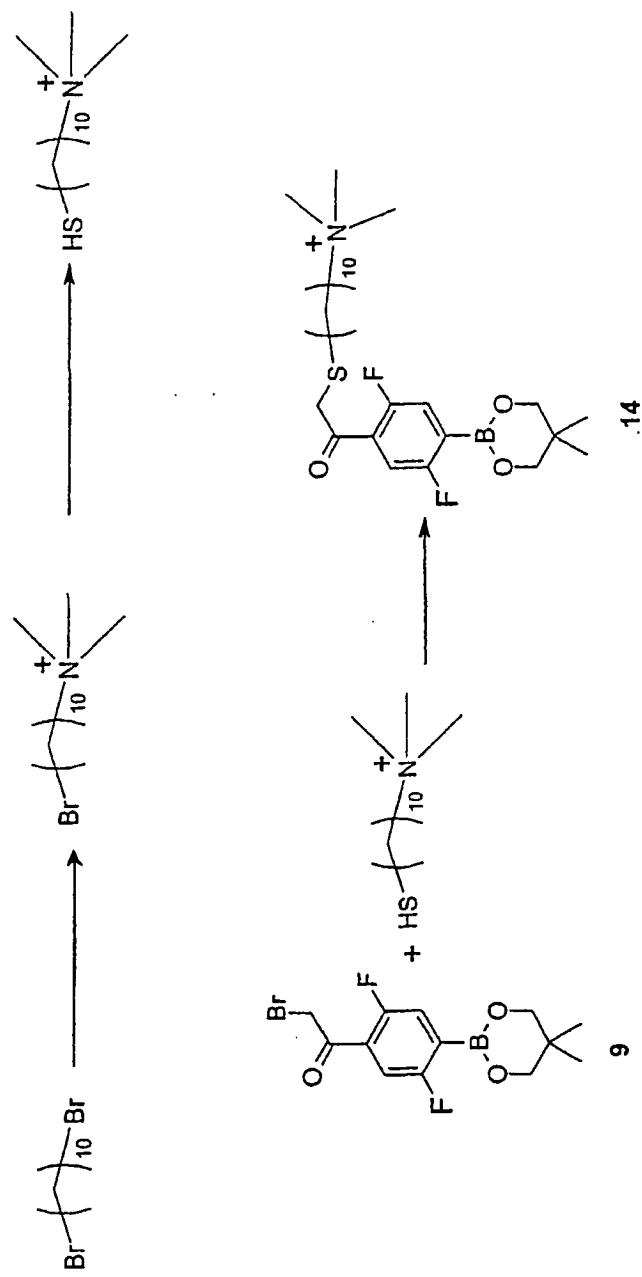
Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

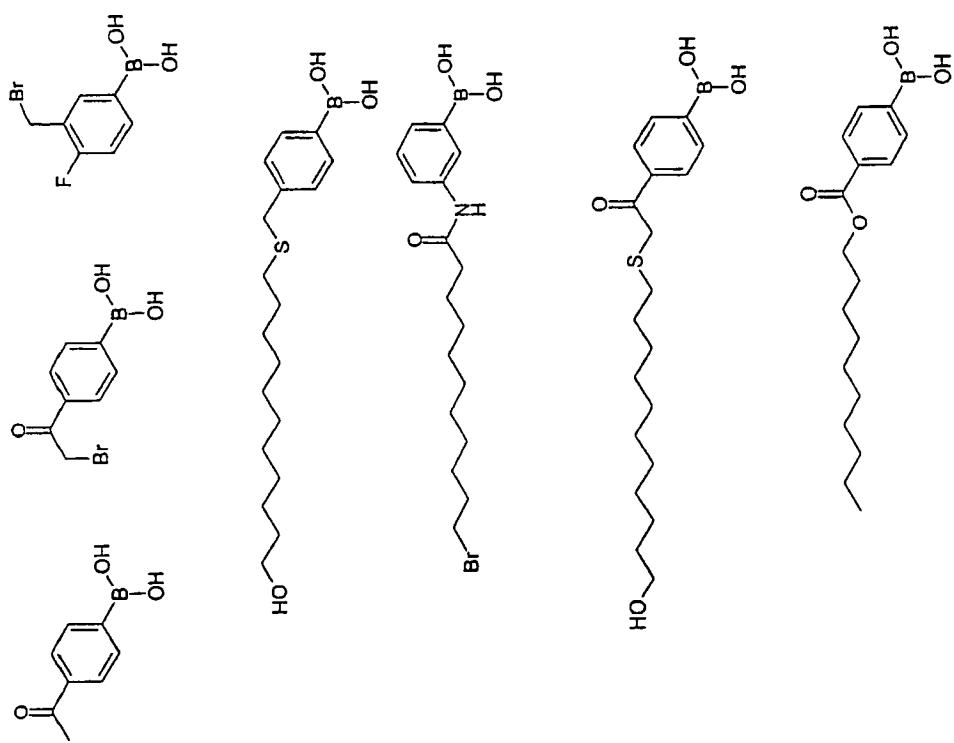


Figur 1

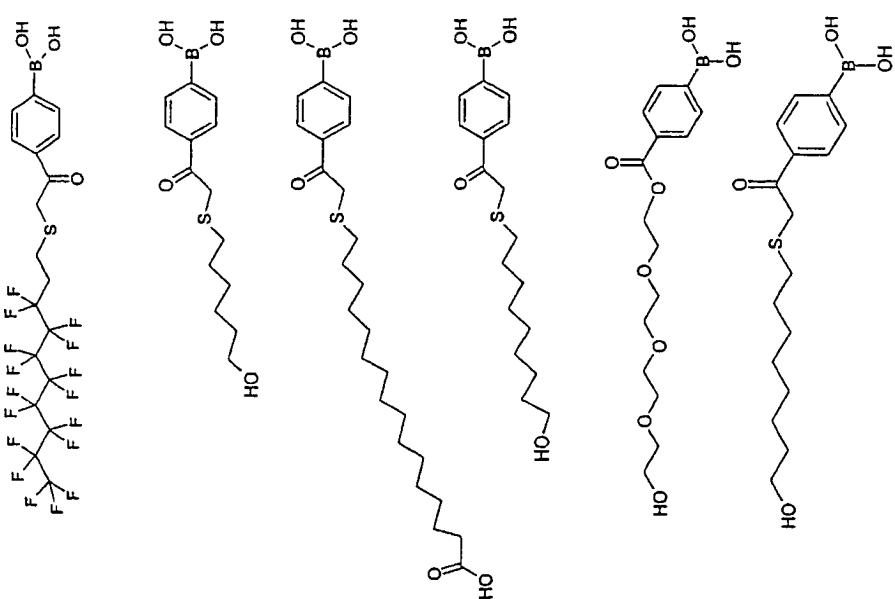
**Figur 2**



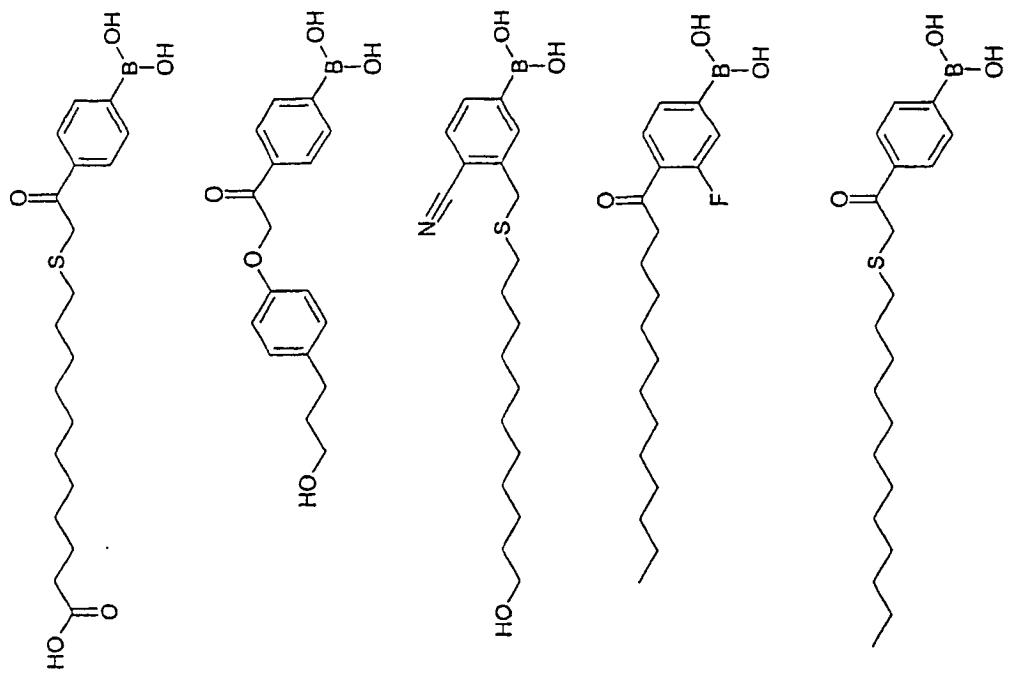
Figur 3



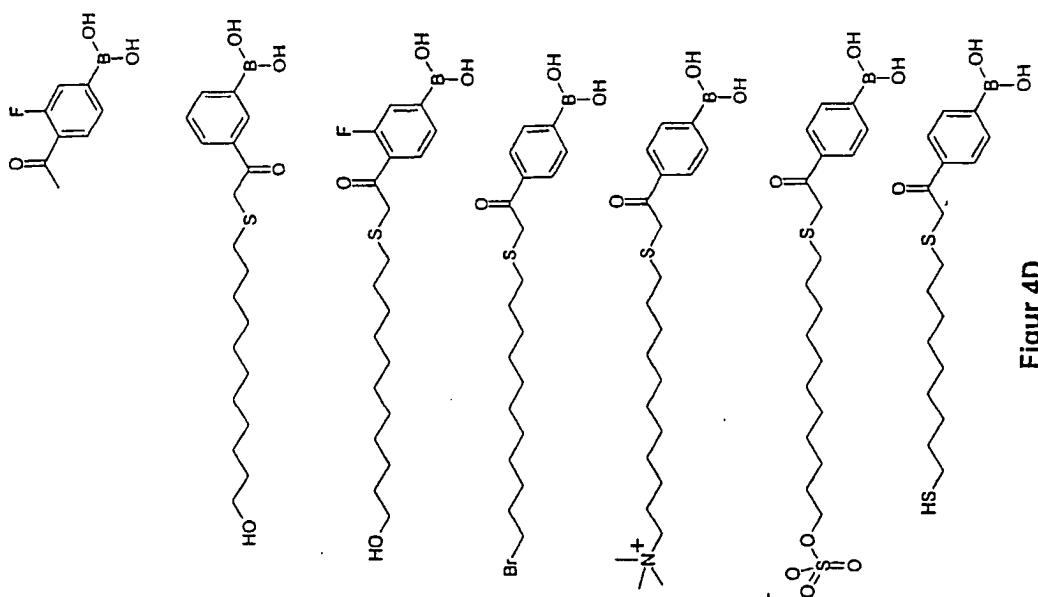
Figur 4A



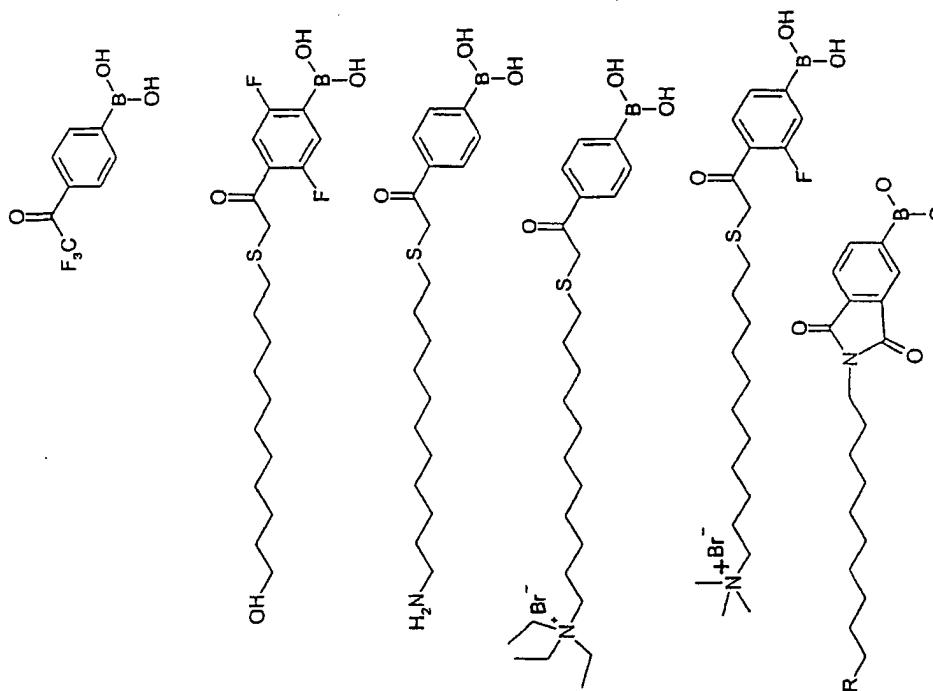
Figur 4B



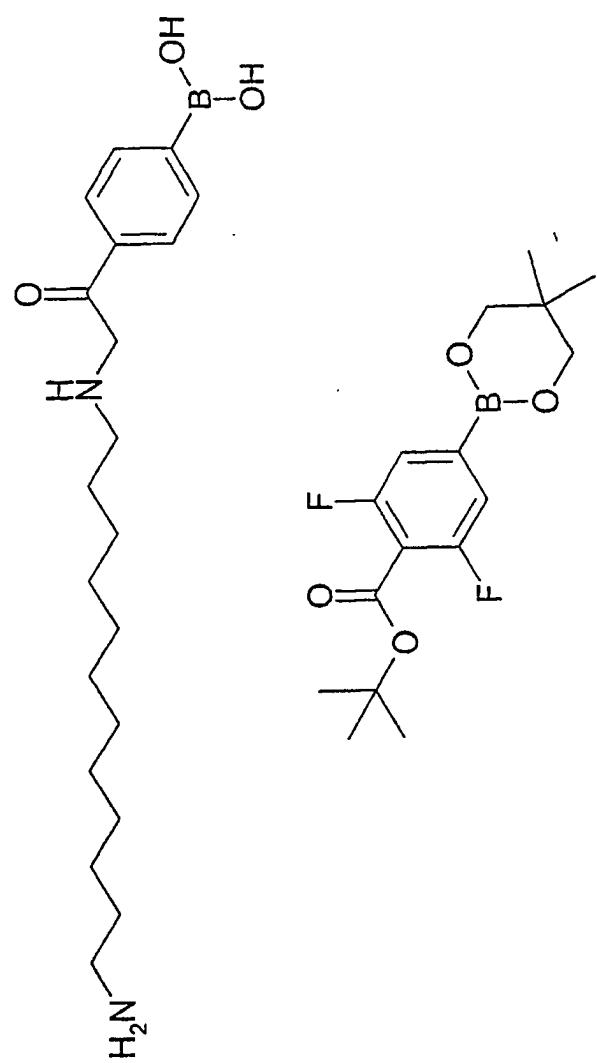
Figur 4C



Figur 4D



Figur 4E



Figur 4F