

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7254792号
(P7254792)

(45)発行日 令和5年4月10日(2023.4.10)

(24)登録日 令和5年3月31日(2023.3.31)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 5/02 (2006.01)

C 0 7 F 5/02

C C S P

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 47/54

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

C 0 7 F 5/02

F

請求項の数 16 (全210頁)

(21)出願番号 特願2020-525911(P2020-525911)

(86)(22)出願日 平成30年11月8日(2018.11.8)

(65)公表番号 特表2021-502372(P2021-502372
A)

(43)公表日 令和3年1月28日(2021.1.28)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/080650

(87)国際公開番号 WO2019/092125

(87)国際公開日 令和1年5月16日(2019.5.16)

審査請求日 令和3年10月4日(2021.10.4)

(31)優先権主張番号 17200734.6

(32)優先日 平成29年11月9日(2017.11.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 18178294.7

(32)優先日 平成30年6月18日(2018.6.18)

最終頁に続く

(73)特許権者 509091848

ノヴォ ノルディスク アーノエス
デンマーク、パウスヴェア ディーケー
- 2 8 8 0、ノヴォ アレー

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 トーマス・クルーセ

デンマーク・2 8 8 0・パウスヴェア・
ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 ミケール・コフォード・ハンスン

デンマーク・2 8 8 0・パウスヴェア・

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルコース感受性アルブミン結合誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】

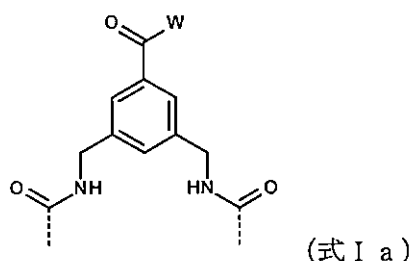


によって表されるジボロン化合物であって、

・式 I 中、

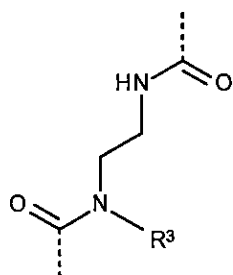
・X が、式 I a のリンカーを表し、

【化2】



式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、
 W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （前記基は、 L -ガンマ- $Gl u$ もしくは D -ガンマ- $Gl u$ 残基を表す）を表すか、または
 X が、式 I b のリンカーを表し、
 【化 3】



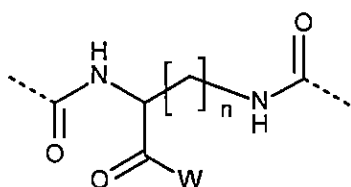
(式 I b)

10

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、
 R^3 が、 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ を表し、
 式中、 m が、1～4の範囲の整数を表し、
 W が、 OH 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2CH_2COOH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （前記基は、 L -ガンマ- $Gl u$ もしくは D -ガンマ- $Gl u$ 残基を表す）を表すか、または
 X が、式 I c のリンカーを表し、
 【化 4】

20



(式 I c)

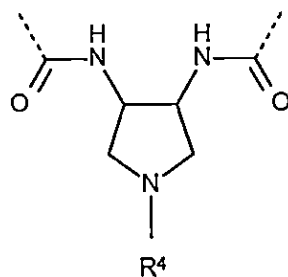
30

前記リンカーは、 D -もしくは L -アミノ酸形態を表し、
 式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、
 n は、1～4の範囲の整数を表し、
 W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （前記基は、 L -ガンマ- $Gl u$ もしくは D -ガンマ- $Gl u$ 残基を表す）を表すか、または
 X が、式 I d のリンカーを表し、

40

【化 5】



(式 I d)

10

前記リンカーは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、もしくは S, S、もしくは R, S、もしくは R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

R^4 が、 $-(C=O)(CH_2)_p(C=O)-W$ を表し、

式中、 p が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表すか、または

・ X が、式 I e のリンカーを表し、

20

【化 6】



(式 I e)

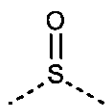
式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または

・ X が、式 I f のリンカーを表し、

【化 7】

30



(式 I f)

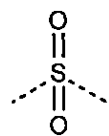
式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または

・ X が、式 I g のリンカーを表し、

【化 8】

40



(式 I g)

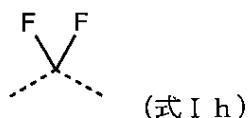
式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または

・ X が、式 I h のリンカーを表し、

50

【化 9】

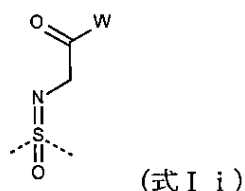


式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
 ・ X が、式 I i のリンカーを表し、

【化 10】

10

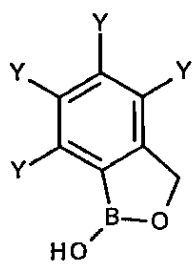
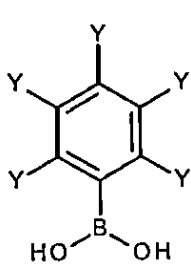


式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、
 W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す）を表し、
 R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

20

【化 11】



30

式中、

1 ~ 4 つの Y が、H を表し、
 Y が、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/もしくは SO_2CF_3 ではないか、または、Y のうちの 1 もしくは 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/もしくは SO_2CF_3 を表し、

40

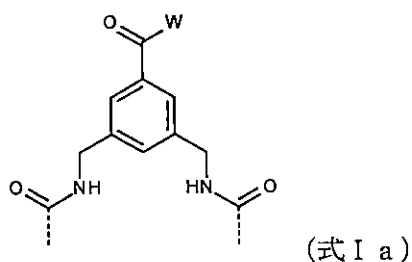
1 つの Y が、式 I の X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、
 X が式 I e、I f、I g、または I h であるとき、 R^1 または R^2 のいずれかにおける 1 つの Y が、 $-(C=O)-W$ を表し、式中、W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す）を表す、ジボロン化合物。

【請求項 2】

式 I によって表される、請求項 1 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I a のリンカーを表し、

50

【化 1 2】



10

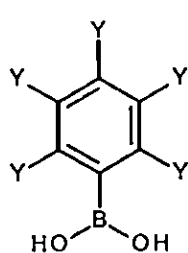
式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

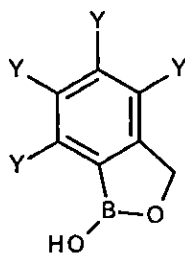
Wが、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （前記基は、L-ガンマ-GluもしくはD-ガンマ-Glu残基を表す）を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I aまたは I I bの基を表し、

【化 1 3】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

20

式中、

1つのYが、式 I aのリンカーXに対する付着点（を表す共有結合）を表し、

Yが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/もしくは SO_2CF_3 ではないか、または、Yのうちの1もしくは2つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/もしくは SO_2CF_3 を表し、

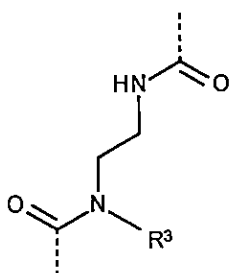
残りのYが、Hを表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

30

【請求項 3】

式 I によって表される、請求項 1 に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、式 I bのリンカーを表し、

【化 1 4】



40

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^3 が、 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ を表し、

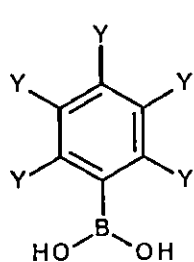
50

式中、 m が、1～4の範囲の整数を表し、

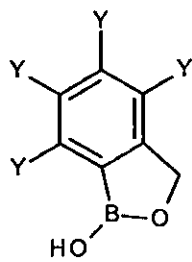
W が、 OH 、 NHCH_2COOH 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、または $\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ （前記基は、 L -ガンマ- Glu もしくは D -ガンマ- Glu 残基を表す）を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式II aまたはII bの基を表し、

【化15】



(式II a)、または



(式II b)、

10

式中、

1つの Y が、式I bのリンカー X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

Y が、 F 、 Cl 、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/もしくは SO_2CF_3 ではないか、または、 Y のうちの1もしくは2つが、 F 、 Cl 、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/もしくは SO_2CF_3 を表し、

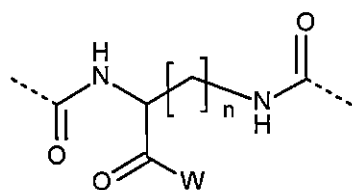
20

残りの Y が、 H を表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

【請求項4】

式Iによって表される、請求項1に記載のジボロン化合物であって、式中、 X が、式I cのリンカーを表し、

【化16】



(式I c)

30

前記リンカーは、 D -または L -アミノ酸形態を表し、

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

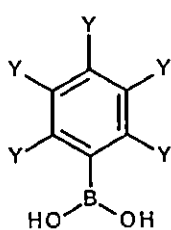
n は、1～4の範囲の整数を表し、

W が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、または $-\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ （前記基は、 L -ガンマ- Glu もしくは D -ガンマ- Glu 残基を表す）を表し、

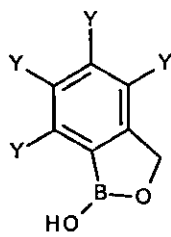
40

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式II aまたはII bの基を表し、

【化 1 7】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I c のリンカー X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

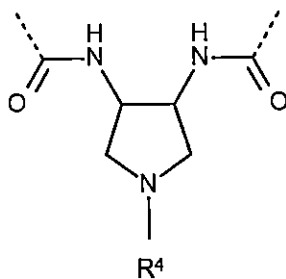
Y が、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくは SO₂CF₃ ではないか、または、Y のうちの 1 もしくは 2 つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくは SO₂CF₃ を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【請求項 5】

式 I によって表される、請求項 1 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I d のリンカーを表し、

【化 1 8】



(式 I d)

20

前記リンカーは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、または S, S、または R, S、または R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

R⁴ が、- (C=O) (CH₂)_p (C=O) - W を表し、

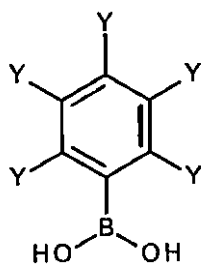
式中、p が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、- OH、- NHCH₂COOH、- NHCH₂CH₂COOH、- NHCH₂CH₂CH₂COOH、または - NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH（前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す）を表し、

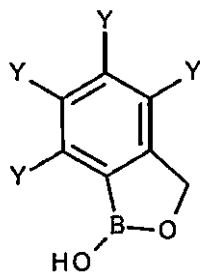
R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

40

【化 1 9】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

50

式中、

1つのYが、式I dのリンカーXに対する付着点（を表す共有結合）を表し、

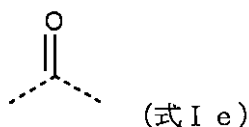
Yが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくはSO₂CF₃ではないか、または、Yのうちの1もしくは2つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくはSO₂CF₃を表し、

残りのYが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

【請求項6】

式Iによって表される、請求項1に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、式I eのリンカーを表し、

【化20】

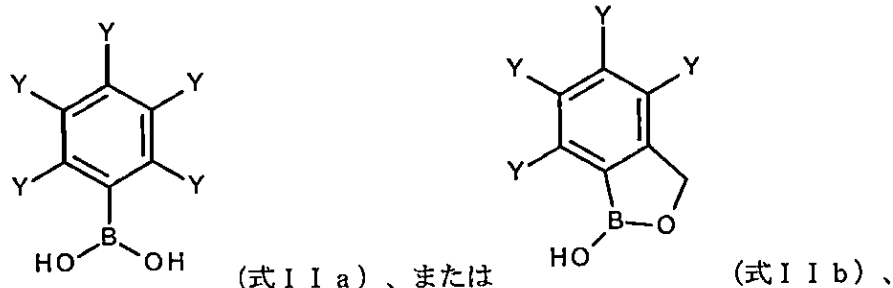


式中、

- - - が、R¹またはR²に対する共有結合を表し、

R¹およびR²が、同一であっても異なってもよく、各々が式II aまたはII bの基を表し、

【化21】



式中、

1つのYが、式I eのリンカー-CO-に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

R¹またはR²のいずれかにおける1つのYが、-(C=O)-Wを表し、式中、Wが、-OH、-NHCH₂COOH、-NHCH₂CH₂COOH、-NHCH₂CH₂CH₂COOH、または-NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH（前記基は、L-ガンマ-GluもしくはD-ガンマ-Glu残基を表す）を表し、

Yが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくはSO₂CF₃ではないか、または、Yのうちの1もしくは2つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくはSO₂CF₃を表し、

Yの残りが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

【請求項7】

式Iによって表される、請求項1に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、式I fのリンカーを表し、

【化22】



式中、

- - - が、R¹またはR²に対する共有結合を表し、

10

20

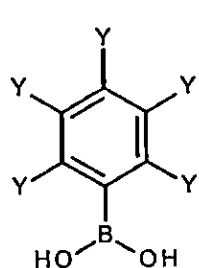
30

40

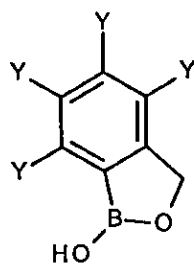
50

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 2 3】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I f のリンカー - SO - に対する付着点（を表す共有結合）を表し、
 R^1 または R^2 のいずれかにおける1つのYが、- (C=O) - Wを表し、式中、Wが
 、 - OH、- NHCH₂COOH、- NHCH₂CH₂COOH、- NHCH₂CH₂CH₂COOH、または - NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH（前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す）を表し、

Yが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくは SO₂CF₃ ではないか、または、Yのうちの1もしくは2つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/もしくは SO₂CF₃ を表し、

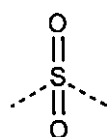
20

残りのYが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

【請求項 8】

式 I によって表される、請求項1に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、式 I g のリンカーを表し、

【化 2 4】



(式 I g)

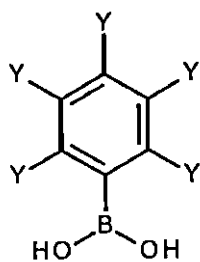
30

式中、

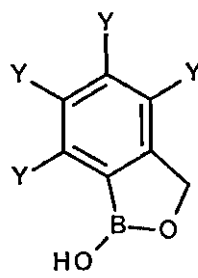
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 2 5】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

40

式中、

1つのYが、式 I g のリンカー - (SO₂) - に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

50

R^1 または R^2 のいずれかにおける 1 つの Y が、 $-(C=O)-W$ を表し、式中、W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

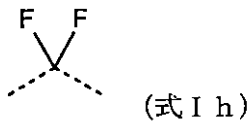
Y が、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / もしくは SO_2CF_3 ではないか、または、Y のうちの 1 もしくは 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / もしくは SO_2CF_3 を表し、残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【請求項 9】

式 I によって表される、請求項 1 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I h のリンカーを表し、

10

【化 26】



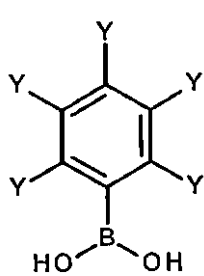
式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

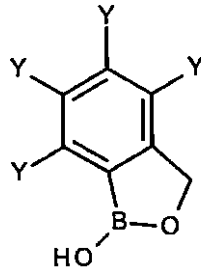
R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

20

【化 27】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

30

式中、

1 つの Y が、式 I h のリンカー $-(CF_2)-$ に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

R^1 または R^2 のいずれかにおける 1 つの Y が、 $-(C=O)-W$ を表し、式中、W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

Y が、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / もしくは SO_2CF_3 ではないか、または、Y のうちの 1 もしくは 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / もしくは SO_2CF_3 を表し、

40

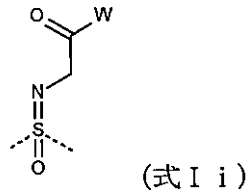
残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【請求項 10】

式 I によって表される、請求項 1 に記載のジボロン化合物であって、式中、

X が、式 I i のリンカーを表し、

【化 2 8】



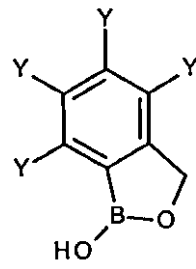
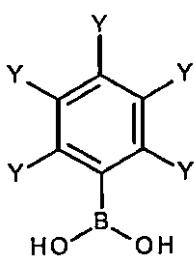
式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 2 9】



式中、

1 つの Y が、式 I i のリンカー X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

Y が、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / もしくは SO_2CF_3 ではないか、または、Y のうちの 1 もしくは 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / もしくは SO_2CF_3 を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【請求項 11】

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸、

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸、

N, N' - ビス ((4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) - N - エチル - グリシンアミド

、

(S) - 2, 4 - ビス ((4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) ブタン酸、

N - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、

3, 5 - ビス ((7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) メチル) 安息香酸、

N - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、

N - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、

N - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - N - (2 - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジ

10

20

30

40

50

ヒドロベンゾ[c][1 , 2]オキサボロール - 5 - カルボキサミド) エチル) グリシン、
 N^2 , N^6 - ビス(6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1
 , 2]オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジン、
 3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - フルオロ
 安息香酸、
 3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) 安息香酸、
 3 - ボロノ - 5 - (5 - ボロノ - 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) 安息香酸、
 N^6 - (4 - ボロノ - 2 - フルオロベンゾイル) - N^2 - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキ
 シ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1 , 2] - オキサボロール - 5 - カルボニル) - L
 - リジン、
 (S) - 2 , 3 - ビス(7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c]
 [1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、
 (S) - 2 , 3 - ビス(5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c]
 [1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、
 (S) - 2 , 3 - ビス(4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c]
 [1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、
 (3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロ
 メチル) ベンゾイル) グリシン、
 (3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ベンゾイル
) グリシン、
 (3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル
) グリシン、
 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス(7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒド
 ロベンゾ[c][1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリジン - 1 - イル
) - 4 - オキソブタン酸、
 (3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) ベンゾイル) グリシン、
 (3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - フルオロフェニル) スルホニル) ベンゾイル)
 グリシン、
 N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1
 , 2]オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリ
 フルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1 , 2]オキサボロール - 6 - カル
 ボキサミド) - エチル) グリシン、
 (S) - 2 , 3 - ビス(1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒド
 ロベンゾ[c][1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸、
 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス(1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) -
 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリ
 ジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸、
 (3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (ペンタフルオロ - 6 - スルファニル) フェ
 ニル) スルホニル) ベンゾイル) グリシン、
 2 - ((ビス(3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) (オキソ) - 6 -
 スルファニリデン) アミノ) 酢酸、
 N - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1
 , 2]オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1
 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキ
 サミド) - エチル) グリシン、
 N - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1 , 2]オキサボ
 ロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒド
 ロベンゾ[c][1 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、
 3 - (2 , 3 - ビス(4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ[c][1
 , 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパンアミド) プロパン酸、

10

20

30

40

50

2 - ((ビス(3 - ボロノ - 5 - (ジフルオロメチル)フェニル)(オキソ) - 6 - スルファニリデン)アミノ)酢酸、

2 - ((ビス(3 - ボロノ - 5 - クロロフェニル)(オキソ) - 6 - スルファニリデン)アミノ)酢酸、

2 - ((ビス(3 - ボロノフェニル)(オキソ) - 6 - スルファニリデン)アミノ)酢酸、

N - (1 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - エチル)グリシン、

2 - ((ビス(1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - イル)(オキソ) - 6 - スルファニリデン)アミノ)酢酸、

(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノフェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン、
(5) - 2, 3 - ビス(1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド)プロパン酸、

N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - エチル)グリシン、

N - (1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド)エチル)グリシン、

4 - ボロノ - 2 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル) - 6 - (トリフルオロメチル)安息香酸、および

2 - ((ビス(3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)(オキソ) - 6 - スルファニリデン)アミノ)酢酸からなる群から選択される、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のジボロン化合物が、任意のリンカーを介して原薬にコンジュゲートしている、ジボロンコンジュゲート。

【請求項 1 3】

前記ジボロン化合物が、前記ジボロン化合物のカルボン酸部分の誘導体化によって、任意のリンカーを介して前記原薬にコンジュゲートしている、請求項 1 2 に記載のジボロンコンジュゲート。

【請求項 1 4】

一般式 I' :

$R^{1'} - X' - 2R'$

によって表される、ジボロンコンジュゲートであって、

・式 I' 中、

・X' が、式 I a' のリンカーを表し、

10

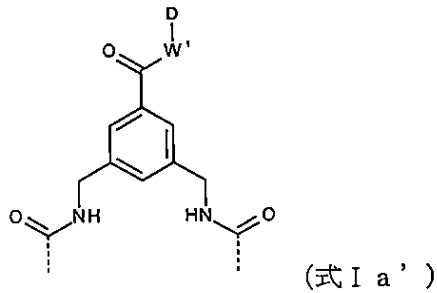
20

30

40

50

【化 3 0】



10

式中、

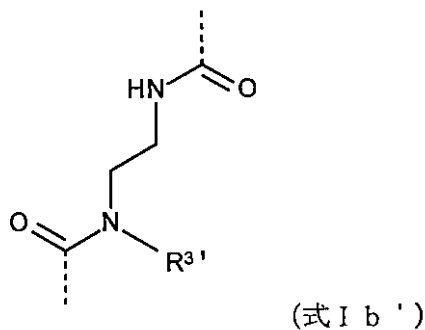
- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表し、

D が、原薬を表し、

W' が、共有結合、もしくは $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 、および $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表すか、または

・ X' が、式 I b' のリンカーを表し、

【化 3 1】



20

式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表し、

R^3 ' が、 $-(CH_2)_{m'}(C=O)-W'-D$ を表し、式中、

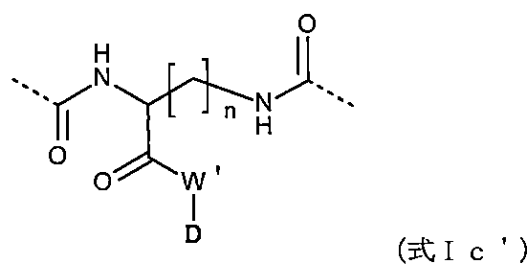
m' が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W' が、共有結合、もしくは $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 、および $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

D が、原薬を表すか、または

・ X' が、式 I c' のリンカーを表し、

【化 3 2】



40

前記リンカーは、D - もしくは L - アミノ酸形態を表し、

50

式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表し、

n が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

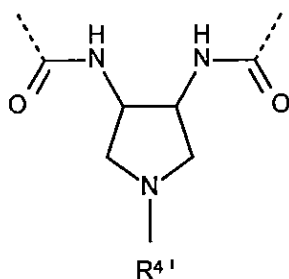
W' が、共有結合、もしくは $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 、および $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

D が、原薬を表すか、または

・ X' が、式 I d ' のリンカーを表し、

【化 3 3】

10



(式 I d ')

20

前記リンカーは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、もしくは S, S、もしくは R, S、もしくは R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表し、

$R^{4'}$ が、 $-(C=O)(CH_2)_p-(C=O)-W'-D$ を表し、式中、

W' が、共有結合、もしくは $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 、および $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$ (前記基は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

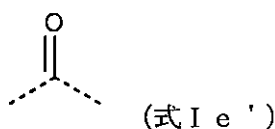
式中、 p ' が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

D が、原薬を表すか、または

・ X' が、式 I e ' のリンカーを表し、

【化 3 4】

30



(式 I e ')

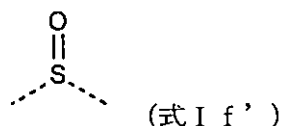
式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表すか、または

・ X' が、式 I f ' のリンカーを表し、

【化 3 5】

40



(式 I f ')

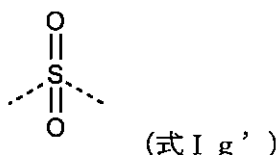
式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表すか、または

・ X' が、式 I g ' のリンカーを表し、

50

【化 3 6】



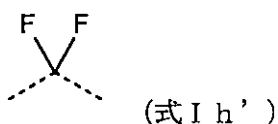
式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表すか、または

・ X ' が、式 I h ' のリンカーを表し、

10

【化 3 7】



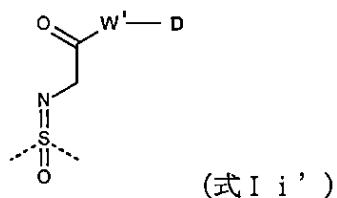
式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表すか、または

・ X ' が、式 I i ' のリンカーを表し、

20

【化 3 8】



式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表し、

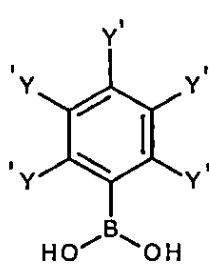
30

D が、原薬を表し、

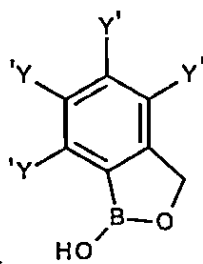
W ' が、共有結合、もしくは - NHCH₂(C=O)-、- NHCH₂CH₂(C=O)-、- NHCH₂CH₂CH₂(C=O)-、および - NHCH(COOH)CH₂CH₂(C=O)- (前記基は、L-ガンマ-Glu もしくは D-ガンマ-Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

R^1 ' および R^2 ' が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a ' または式 I I b ' の基を表し、

【化 3 9】



、または



、

40

式中、

1 ~ 4 つの Y ' が、H を表し、

Y ' が、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および / もしくは

50

SO_2CF_3 ではないか、または、1もしくは2つの Y' が、 F 、 Cl 、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/もしくは SO_2CF_3 を表し、

1つの Y' が、式 Ie' 、 If' 、 Ig' 、または Ih' であるとき、または R^2' のいずれかにおける1つの Y が、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{W}'-\text{D}$ を表し、式中、 W' が、共有結合、もしくは $-\text{NHCH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 、および $-\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$ （前記基は、 L -ガンマ- Gl u もしくは D -ガンマ- Gl u 残基を表す）からなる群から選択されるリンカーを表し、 D が、原薬を表す、ジボロンコンジュゲート。

10

【請求項15】

請求項12～14のいずれか一項に記載のジボロンコンジュゲートの製造のための中間化合物として使用するための、請求項1～11のいずれか一項に記載のジボロン化合物。

【請求項16】

請求項12～14のいずれか一項に記載のジボロンコンジュゲートを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グルコース感受性アルブミン結合ジボロンコンジュゲートに関する。より具体的には、本発明は、新規のジボロン化合物、および特にジボロンコンジュゲートの合成のための中間化合物として有用なジボロネートまたはジボロキソール化合物を提供する。

20

【背景技術】

【0002】

ボロン酸は、ボロネートエステルの形成を介してグルコースならびに他の炭水化物およびポリオールに結合する能力について知られている。このグルコース結合は、共有結合であるが、結合平衡は、急速かつ可逆的であるため、結合は、ミリモル範囲内の変位定数(K_d)を有する複雑な形成のように見える。

【0003】

単純ボロン酸は、約9の pK_a 値を有するが、最も強力にグルコースに結合するボロネート形態であるため（図2を参照）、電子求引性基を使用したボロン酸 pK_a 値の調整は、生理学的 $pH7.5$ においてより強力なグルコース親和性を提供することができる。とりわけ、モノボロネートは、10～50ミリモルの範囲の K_d 値でグルコースに結合し、これは、グルコース変動の生理学的範囲とあまり良く一致しない（通常、糖尿病患者において約1～30mM）。

30

【0004】

光グルコースセンサを追求して広範囲に研究されるように、ジボロン酸を使用することによってより強力なグルコース親和性が確保され得る。しかしながら、光グルコースセンサとして使用するためのジボロネートは、典型的には色付きで蛍光であり（Hansen, Hoeg-Jensen et al, Sensors and Actuators B 161 (2012) 45）、そのような特性は、他の用途、特に治療用途には必ずしも望ましいとは限らない。

40

【0005】

他のポリオールよりもグルコースに対するジボロネート選択性は、化合物のインビボ使用にとって所望の特性である。ジボロネート文献の大部分は、フルクトースよりもグルコースに対する選択性に焦点を当てているが、フルクトースのミリモル血液濃度は、フルクトースに富む食事の後でさえ発生しない。一方で、血中乳酸濃度は、安静時に低いミリモル値であるが、激しい運動中に10～20mMに増加し得る。したがって、乳酸よりもグルコースに対する選択性を有するジボロン化合物は、治療用途に有利である（Hansen, Hoeg-Jensen et al, Tetrahedron 67 (2011) 1334）。

50

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

光グルコースセンサの開発のために特定されたジボロン酸は、典型的にはコンジュゲーションハンドルを欠いているため、タンパク質およびペプチド系薬物への付着にあまり適していない。

【0007】

多くのタンパク質およびペプチド系薬物、特にインスリン、GLP-1、およびアミリンは、糖尿病の治療に使用される。しかしながら、そのような治療薬は、低い血糖値ならびに高い血糖値でほぼ同じ生体活性を有し、そのような薬物の使用は、非常に低い血糖値

10

【0008】

血糖降下薬が糖尿病の治療にうまく使用されているが、そのような薬物はまた、患者がグルコースレベルを変化させたくない状況で血糖値を低下させる能力もある。これは、血糖が約5 mMグルコースの正常な空腹時値より低い場合に、特に当てはまり得る。したがって、低血糖値におけるより弱いインスリンのグルコース低下活性などのグルコース調節生物活性を有する、糖尿病関連ペプチドおよびタンパク質薬物を備えることが有利である。

【課題を解決するための手段】**【0009】**

20

本発明によると、ある特定のジボロネートおよびジボロキソールが提供され、ジボロン化合物は、低ミリモル範囲（約0.2 ~ 5 mM）のK_d値でグルコースに結合し、化合物は、乳酸よりもグルコースに対して良好な選択性を有する。さらに、本発明のジボロン化合物は、コンジュゲーションハンドル、例えば、カルボキシ基を含有するため、それらは、例えば、（天然または置換／導入）リジン残基またはタンパク質もしくはペプチドのN末端への付着を介して、糖尿病関連タンパク質およびペプチド系薬物にコンジュゲートされ得る。

【0010】

さらに、本発明のジボロン化合物は、ヒト血清アルブミン（HSA）に結合することが可能であり、したがって、この結合はグルコース感受性でもあるため、二重作用を有する（ペプチド上の受容体結合部位の遮断により、ジボロンペプチドのHSA結合画分は、非活性である）。アルブミン結合は、一般的には、ペプチドおよびタンパク質系薬物のインビボ半減期を延ばすことができる。アルブミン結合画分が酵素分解および腎臓排除から保護され、遊離画分のみが生物活性であり、したがってアルブミン結合画分の受容体媒介クリアランスを防止するため、長期効果が達成される。

30

【0011】

脂肪酸がコンジュゲートしたタンパク質およびペプチド系薬物のHSA結合は、ペプチド／タンパク質をインビボで長時間作用型にするための確立された方法である。しかしながら、脂肪酸を含まない本発明のジボロンコンジュゲートペプチドおよびタンパク質が、HSAに結合することが可能であり、かつ結合が、グルコースに対して感受性ではないという事実は、報告されていない。

40

【0012】

したがって、その第1の態様において、本発明は、本明細書に記載されるように、一般式Iによって表される新規のジボロン化合物を提供する。

【0013】

他の態様において、本発明は、式Ia、より具体的には本明細書に記載の式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、およびIiの新規のジボロン化合物を提供する。

【0014】

さらなる態様において、本発明は、本発明のジボロンコンジュゲートの製造における中間体としてのジボロン化合物の使用に関する。

50

【 0 0 1 5 】

さらに別の態様において、本発明は、本明細書に記載されるように、一般式 I' によって表される新規のジボロンコンジュゲートを提供する。

【 0 0 1 6 】

本発明の他の目的は、以下に記載する発明を実施するための形態および実施例から、当業者に明らかになることとなる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

本発明は、以下に説明する添付の図面を参照することによってさらに説明される。

【 0 0 1 8 】

【図 1】図 1 は、グルコース感受性アルブミン結合の図を示す。

【図 2】図 2 は、ピラノース形態について示される、グルコースがボロネートに結合する方法を示す。

【図 3】図 3 は、遊離形態 (0 . 1 m M) の、およびアルブミン (H S A 、 1 m M) 、またはグルコース (5 0 m M) 、またはアルブミン (1 m M) + グルコース (5 0 m M) で処置したジボロン化合物からの ^{19}F - N M R シグナルを示し、したがって、グルコース感受性アルブミン結合を示す。

【図 4】図 4 は、図 3 のようなアルブミンおよびグルコースありおよびなしの実施例 2 0 のジボロン化合物からの ^{19}F - N M R シグナルを示す。

【図 5】図 5 は、図 3 のようなアルブミンおよびグルコースありおよびなしの実施例 2 5 のジボロン化合物からの ^{19}F - N M R シグナルを示す。

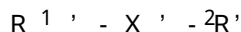
【図 6】図 6 は、図 3 のようなアルブミンおよびグルコースありおよびなしの実施例 2 6 のジボロン化合物からの ^{19}F - N M R シグナルを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 9 】

本発明のジボロンコンジュゲート

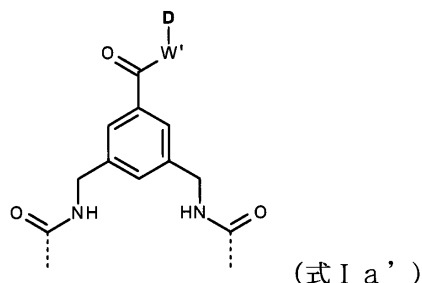
一態様において、本発明は、一般式 I' によって表されるジボロンコンジュゲートを提供し、



式 I' 中、

X' が、式 I a' のリンカーを表し、

【化 1】



式中、

- - - が、 $\text{R}^{1'}$ もしくは $\text{R}^{2'}$ に対する共有結合を表し、

D が、原薬を表し、

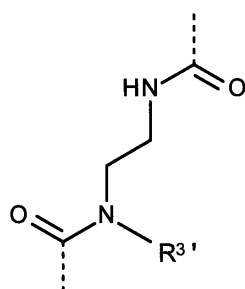
W' が、共有結合、もしくは

- N H C H ₂ (C = O) - 、 - N H C H ₂ C H ₂ (C = O) - 、 - N H C H ₂ C H ₂ C H

2 (C=O) - 、および - NHCH (COOH) CH₂CH₂ (C=O) - (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表すか、または

X' が、式 I b' のリンカーを表し、

【化 2】



(式 I b')

10

式中、

- - - が、R¹' もしくは R²' に対する共有結合を表し、

R³' が、- (CH₂)_{m'} (C=O) - W' - D を表し、式中、

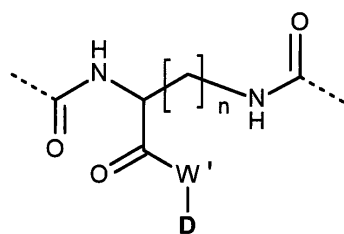
m' が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W' が、共有結合、もしくは - N - NHCH₂ (C=O) - 、- NHCH₂CH₂ (C=O) - 、- NHCH₂CH₂CH₂ (C=O) - 、および - NHCH (COOH) CH₂CH₂ (C=O) - (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

D が、原薬を表すか、または

X' が、式 I c' のリンカーを表し、

【化 3】



(式 I c')

30

40

これは、D - または L - アミノ酸形態を表し、

式中、

- - - が、R¹' もしくは R²' に対する共有結合を表し、

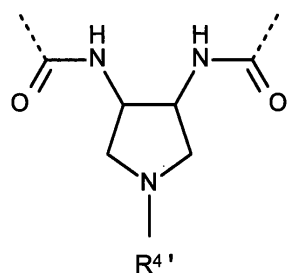
n' が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W' が、共有結合、もしくは

- NHCH₂ (C=O) - 、- NHCH₂CH₂ (C=O) - 、- NHCH₂CH₂CH₂ (C=O) - 、および - NHCH (COOH) CH₂CH₂ (C=O) - (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

50

D が、原薬を表すか、または
X' が、式 I d' のリンカーを表し、
 【化 4】



(式 I d')

10

これは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、または S, S、または R, S、または R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、R¹' もしくは R²' に対する共有結合を表し、

R⁴' が、- (C=O) (CH₂)_{p'} (C=O) - W' - D を表し、式中、

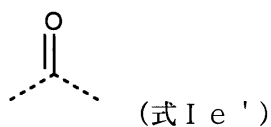
W' が、共有結合、もしくは - NHCH₂(C=O) -、- NHCH₂CH₂(C=O) -、
 - NHCH₂CH₂CH₂(C=O) -、および
 - NHCH(COOH)CH₂CH₂(C=O) - (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

式中、p' が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

D が、原薬を表すか、または

X' が、式 I e' のリンカーを表し、

【化 5】



(式 I e')

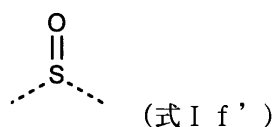
30

式中、

- - - が、R¹' もしくは R²' に対する共有結合を表すか、または

X' が、式 I f' のリンカーを表し、

【化 6】



(式 I f')

40

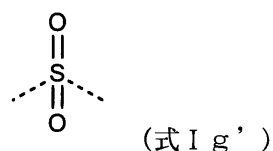
式中、

- - - が、R¹' もしくは R²' に対する共有結合を表すか、または

X' が、式 I g' のリンカーを表し、

50

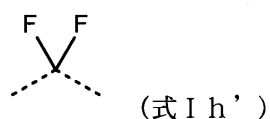
【化 7】



式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表すか、または
 X' が、式 I h' のリンカーを表し、

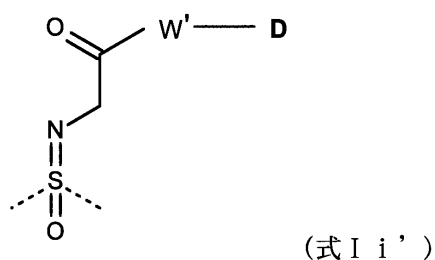
【化 8】



式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表すか、または
 X' が、式 I i' のリンカーを表し、

【化 9】



式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表し、
 W' が、共有結合、もしくは $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す)
 からなる群から選択されるリンカーを表し、

D が、原薬を表し、

R^1 ' および R^2 ' が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a' または式 I I b' の基を表し、

10

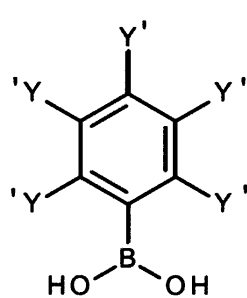
20

30

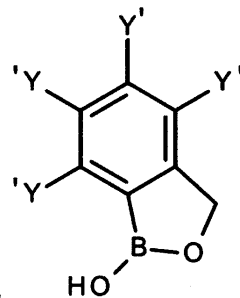
40

50

【化 10】



(式 I I a')、または



(式 I I b')、

10

式中、

1 ~ 4つのY'が、Hを表し、

0、1、または2つのY'が、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/またはSO₂CF₃を表し、

1つのY'が、式I'のXに対する付着点(を表す共有結合)を表し、

「X」が式I e'、I f'、I g'またはI d'あるとき、R¹'またはR²'のいずれかのY'が、-(C=O)-W'-Dを表し、式中、W'が、共有結合、または-NHCH(C=O)-、-NHCH₂CH₂(C=O)-、-NHCH₂CH₂CH₂(C=O)-、および-NHCH(COOH)CH₂CH₂(C=O)- (後者は、L-ガンマ-GluもしくはD-ガンマ-Glu残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

20

式中、Dが、原薬を表す。

【0020】

本発明に従ってコンジュゲートされる原薬Dは、糖尿病の治療で使用する多数のタンパク質およびペプチド系薬物、具体的にはインスリン、GLP-1、およびアミリンから選択され得る。

【0021】

30

一実施形態において、本発明のジボロンコンジュゲートは、特に、一般式I'に従った化合物であり得、式中、Dは、インスリンまたはインスリン類似体を表す。

【0022】

別の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、一般式I'に従った化合物であり、式中、Dは、GLP-1またはGLP-1類似体を表す。

【0023】

第3の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、一般式I'に従った化合物であり、式中、Dは、アミリンまたはアミリン類似体を表す。

【0024】

本発明のジボロン化合物は、特に、一般式I'に従った化合物であり得、一般式I'によって表されるジボロン化合物は、天然のもしくは導入されたりジン残基であり得るリジン(K)残基を介して原薬Dに、または原薬のN末端にコンジュゲートされる。

40

【0025】

別の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、特に、一般式I'に従った化合物であり得、ジボロン化合物は、天然リジン(K)残基を介して原薬Dに、または原薬のN末端にコンジュゲートされる。

【0026】

第3の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、特に、一般式I'に従った化合物であり得、ジボロン化合物は、2つ以上の(天然のおよび/もしくは導入された)リジン残基を介して原薬Dに、ならびに/または原薬の1つまたは2つのN末端にコンジュゲート

50

トされる。

【 0 0 2 7 】

本発明のジボロン化合物

別の態様において、本発明は、式 I によって表されるジボロン化合物、具体的にはジボロネートまたはジボロキソール誘導体を提供し、

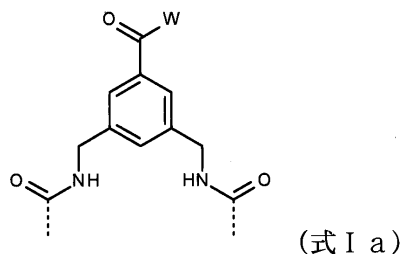


式 I 中、

X が、式 I a のリンカーを表し、

【 化 1 1 】

10



20

式中、

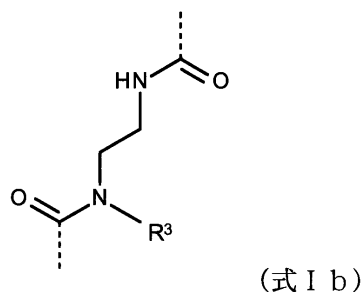
- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

W が、OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表すか、または

X が、式 I b のリンカーを表し、

【 化 1 2 】

30



40

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

R^3 が、 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ を表し、

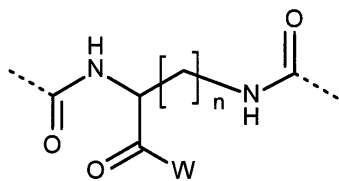
式中、m が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表すか、または

X が、式 I c のリンカーを表し、

50

【化 1 3】



(式 I c)

10

これは、D - または L - アミノ酸形態を表し、

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

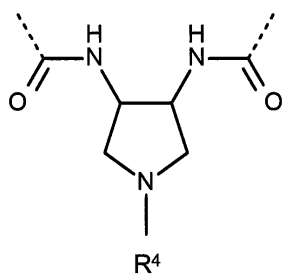
n は、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表すか、または

式中、X が、式 I d のリンカーを表し、

20

【化 1 4】



(式 I d)

30

これは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、もしくは S, S、もしくは R, S、もしくは R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^4 が、 $-(C=O)(CH_2)_m(C=O)-W$ を表し、

式中、 m が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表すか、または

40

X が、式 I e のリンカーを表し、

【化 1 5】



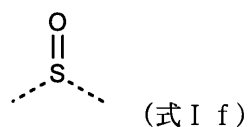
(式 I e)

50

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I f のリンカーを表し、

【化 1 6】

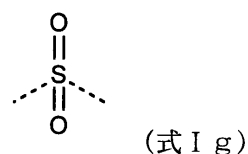


10

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I g のリンカーを表し、

【化 1 7】

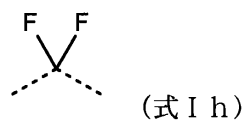


20

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I h のリンカーを表し、

【化 1 8】

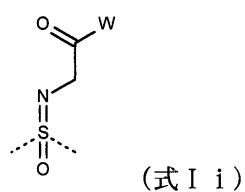


30

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I i のリンカーを表し、

【化 1 9】



40

式中、

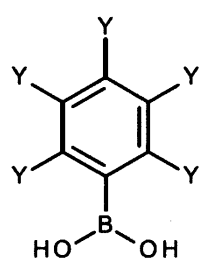
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、
W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L -

50

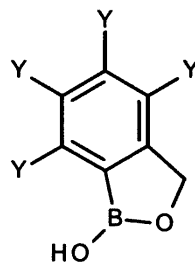
ガンマ - G l uもしくはD - ガンマ - G l u残基を表す)を表し、

R¹およびR²が、同一であっても異なってもよく、各々が式I I aまたはI I bの基を表し、

【化20】



(式I I a)、または



(式I I b)、

10

式中、

1 ~ 4つのYが、Hを表し、

0、1、または2つのYが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/またはSO₂CF₃を表し、

20

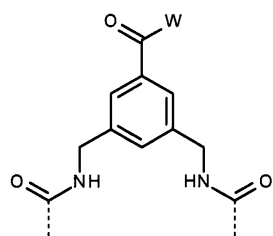
1つのYが、式IのXに対する付着点(を表す共有結合)を表し、

Xが式I e、I f、I g、またはI hであるとき、R¹またはR²のいずれかの1つのYが、-(C=O)-Wを表し、式中、Wが、-OH、-NHCH₂COOH、-NHCH₂CH₂COOH、-NHCH₂CH₂CH₂COOH、または-NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH(後者は、L - ガンマ - G l uもしくはD - ガンマ - G l u残基を表す)を表す。

【0028】

一実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式Iによって表され、式中、Xが、式I aのリンカーを表し、

【化21】



(式I a)

30

40

式中、

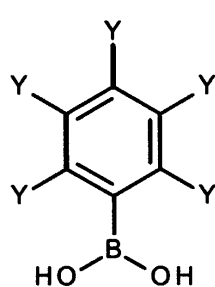
- - - が、R¹またはR²に対する共有結合を表し、

Wが、OH、-NHCH₂COOH、-NHCH₂CH₂COOH、-NHCH₂CH₂CH₂COOH、または-NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH(後者は、L - ガンマ - G l uもしくはD - ガンマ - G l u残基を表す)を表し、

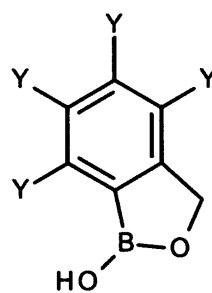
R¹およびR²が、同一であっても異なってもよく、各々が式I I aまたはI I bの基を表し、

50

【化 2 2】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I aのリンカーXに対する付着点（を表す共有結合）を表し、
Yのうちの0、1、または2つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および/またはSO₂CF₃を表し、
残りのYが、Hを表す。

20

【0029】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
Xが、上記に定義される式 I aのリンカーを表し、式中、
Wが、-OHを表す。

【0030】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
Xが、上記に定義される式 I aのリンカーを表し、式中、
Wが、-OHを表し、
Yのうちの1つが、FまたはCF₃を表し、
残りのYが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

30

【0031】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
Xが、上記に定義される式 I aのリンカーを表し、式中、
Wが、-OHを表し、
Yのうちの1つが、Fを表し、
残りのYが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

【0032】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
Xが、上記に定義される式 I aのリンカーを表し、式中、
Wが、-OHを表し、
R¹およびR²が、同一であり、式 I I aの基を表し、
Yのうちの1つが、Fを表し、
残りのYが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

40

【0033】

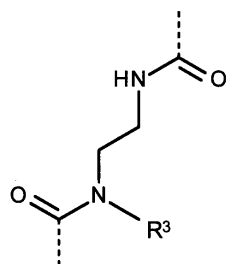
さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
Xが、上記に定義される式 I aのリンカーを表し、式中、
Wが、-OHを表し、
R¹およびR²が、同一であり、式 I I bの基を表し、
Yのうちの1つが、Fを表し、
残りのYが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

50

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、式 I b のリンカーを表し、

【 化 2 3 】



(式 I b)

10

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

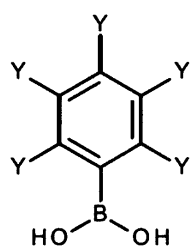
R^3 が、 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ を表し、

式中、 m が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

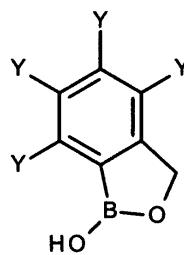
W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【 化 2 4 】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

30

式中、

1 つの Y が、式 I b のリンカー X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / または SO_2CF_3 を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【 0 0 3 5 】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I b のリンカーを表し、式中、

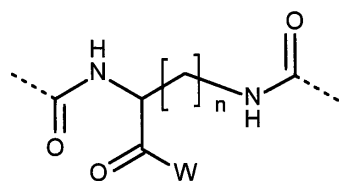
m が、1 であり、W が、 $-OH$ である。

【 0 0 3 6 】

第 3 の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、式 I c のリンカーを表し、

50

【化 2 5】



(式 I c)

10

これは、D - または L - アミノ酸形態を表し、

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

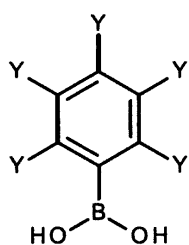
n は、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ を表し（後者は、L - ガンマ - Glu または D - ガンマ - Glu 残基を表す）、

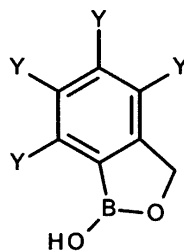
R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

20

【化 2 6】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

30

式中、

1 つの Y が、式 I c のリンカー X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および / または SO_2CF_3 を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【0037】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I c のリンカーを表し、式中、 n が、1 ~ 3 の範囲の整数であり、W が、 $-OH$ である。

40

【0038】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I c のリンカーを表し、式中、

n が、1、2 または 3 であり、

W が、 $-OH$ を表し、

R^1 および R^2 が、同一であり、式 I I a または I I b の基を表し、

Y のうちの 1 つが、F または CF_3 を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

50

【 0 0 3 9 】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
X が、上記に定義される式 I c のリンカーを表し、式中、

n が、1、2 または 3 であり、

W が、-OH を表し、

R¹ および R² が、同一であり、式 I I a の基を表し、

Y のうちの 1 つが、F を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
X が、上記に定義される式 I c のリンカーを表し、式中、

n が、1 または 2 であり、

W が、-OH を表し、

R¹ および R² が、同一であり、式 I I b の基を表し、

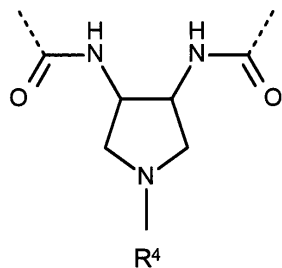
Y のうちの 1 つが、F または CF₃ を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【 0 0 4 0 】

第 4 の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X
が、式 I d のリンカーを表し、

【 化 2 7 】



(式 I d)

これは、3,4-ジアミノ-ピロリジンの R, R、もしくは S, S、もしくは R, S、
もしくは R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

R⁴ が、-(C=O)(CH₂)_p(C=O)-W を表し、

式中、p が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、-OH、-NHCH₂COOH、-NHCH₂CH₂COOH、-NHCH₂CH₂CH₂COOH、または -NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH を表し（後者は、
L-ガンマ-Glu または D-ガンマ-Glu 残基を表す）、

R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b
の基を表し、

10

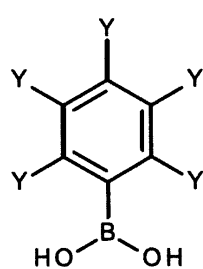
20

30

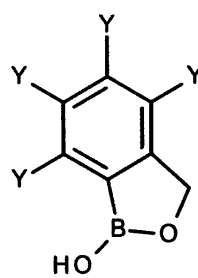
40

50

【化 2 8】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I d のリンカー X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および / または SO₂CF₃ を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【0041】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I d のリンカーを表し、式中、p が、2 であり、W が、-OH である。

20

【0042】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I d のリンカーを表し、式中、

p が、2 を表し、

W が、-OH を表し、

R¹ および R² が、同一であり、式 I I b の基を表し、

Y のうちの 1 つが、F または CF₃ を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

30

【0043】

第 5 の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、式 I e のリンカーを表し、

【化 2 9】



(式 I e)

40

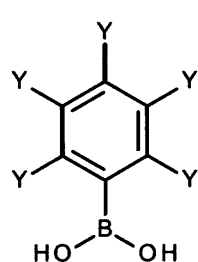
式中、

- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

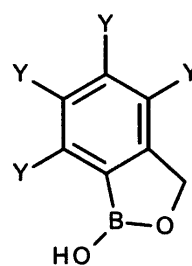
R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

50

【化 3 0】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I e のリンカー - CO - に対する付着点（を表す共有結合）を表し、
 R^1 または R^2 のいずれかの1つのYが、- (C=O) - Wを表し、式中、Wが、- OH、
 - NHCH₂COOH、- NHCH₂CH₂COOH、- NHCH₂CH₂CH₂COOH、または - NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH（後者は、L - ガンマ - Glu
 uもしくはD - ガンマ - Glu残基を表す）を表し、

Yのうちの0、1、または2つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO
 2CH₃、および/またはSO₂CF₃を表し、

残りのYが、Hを表す、請求項1に記載のジボロン化合物。

【0044】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
 Xが、上記に定義される式 I d のリンカーを表し、式中、
 Wが、- OHである。

【0045】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、
 Xが、上記に定義される式 I e のリンカーを表し、式中、

R^1 および R^2 が、同一であり、式 I I a の基を表し、

Wが、- OHを表し、

1つのYが、- COOHまたは- CONHCH₂COOHを表し、

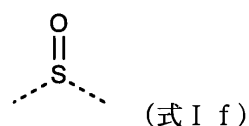
1つのYが、FまたはCF₃を表し、

Yの残りが、Hを表す。

【0046】

第6の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X
 が、式 I f のリンカーを表し、

【化 3 1】



(式 I f)

40

式中、

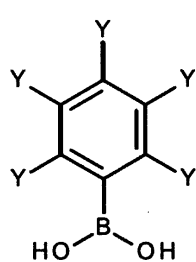
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b

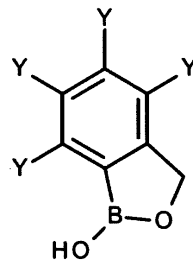
50

の基を表し、

【化 3 2】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I f のリンカー - SO - に対する付着点（を表す共有結合）を表し、
 R^1 または R^2 のいずれかの1つのYが、 $-(C=O)-W$ を表し、式中、Wが、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す）を表し、

20

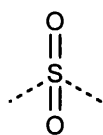
Yのうちの0、1、または2つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/または SO_2CF_3 を表し、

残りのYが、Hを表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【0047】

第 7 の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、式 I g のリンカーを表し、

【化 3 3】



(式 I g)

30

式中、

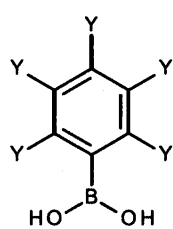
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

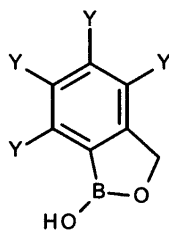
40

50

【化 3 4】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I g のリンカー - (S O ₂) - に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

R¹ または R² のいずれかの 1 つの Y が、 - (C = O) - W を表し、式中、W が、 - O H、 - N H C H ₂ C O O H、 - N H C H ₂ C H ₂ C O O H、 - N H C H ₂ C H ₂ C H ₂ C O O H、または - N H C H (C O O H) C H ₂ C H ₂ C O O H (後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す) を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、C l、C F ₂、C F ₃、S F ₅、O C F ₃、S O ₂ C H ₃、および / または S O ₂ C F ₃ を表し、

20

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【 0 0 4 8 】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I g のリンカーを表し、式中、

R¹ および R² が、同一であり、式 I I a の基を表し、

R¹ または R² のいずれかの 1 つの Y が、 - (C = O) - W を表し、式中、W が、 - N H C H ₂ C O O H を表し、

1 つの Y が、F、C F ₃、または S F ₅ を表し、

Y の残りが、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

30

【 0 0 4 9 】

第 8 の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、式 I h のリンカーを表し、

【化 3 5】



(式 I h)

40

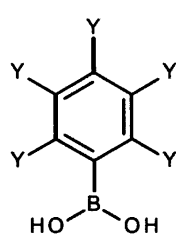
式中、

- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

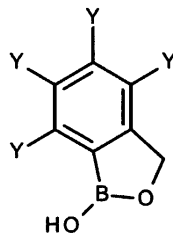
R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

50

【化 3 6】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I h のリンカー - (C F ₂) - に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

R¹ または R² のいずれかの 1 つの Y が、 - (C = O) - W を表し、式中、W が、 - O H、 - N H C H ₂ C O O H、 - N H C H ₂ C H ₂ C O O H、 - N H C H ₂ C H ₂ C H ₂ C O O H、または - N H C H (C O O H) C H ₂ C H ₂ C O O H (後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す) を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、C l、C F ₂、C F ₃、S F ₅、O C F ₃、S O ₂ C H ₃、および / または S O ₂ C F ₃ を表し、

20

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【 0 0 5 0】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I h のリンカーを表し、式中、

R¹ および R² が、同一であり、式 I I a の基を表し、

R¹ または R² のいずれかの 1 つの Y が、 - (C = O) - W を表し、式中、W が、 - N H C H ₂ C O O H を表し、

1 つの Y が、C F ₃ を表し、

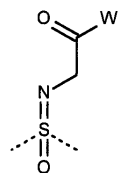
Y の残りが、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【 0 0 5 1】

30

第 9 の実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、式 I i のリンカーを表し、

【化 3 7】



(式 I i)

40

式中、

- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

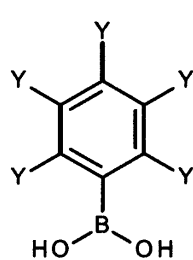
W が、 - O H、 - N H C H ₂ C O O H、 - N H C H ₂ C H ₂ C O O H、 - N H C H ₂ C H ₂ C H ₂ C O O H、または

- N H C H (C O O H) C H ₂ C H ₂ C O O H (後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す) を表し、

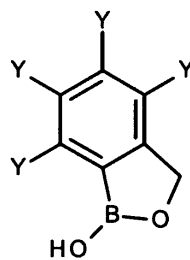
R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

50

【化 3 8】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I i のリンカー X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および / または SO₂CF₃ を表し、

残りの Y が、H を表す、請求項 1 に記載のジボロン化合物。

【0052】

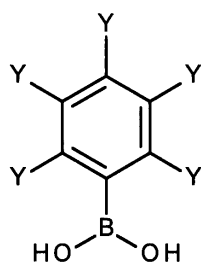
さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I i のリンカーを表し、式中、W が、-OH である。

20

【0053】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、X が、上記に定義される式 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、または I i によって表され、式中、R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が、式 I I a の基を表し、

【化 3 9】



(式 I I a)、

30

式中、

1 ~ 4 つの Y が、H を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、CF₂、CF₃、SF₅、OCF₃、SO₂CH₃、および / または SO₂CF₃ を表し、

1 つの Y が、式 I の X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

X が式 I e、I f、I g、または I h であるとき、R¹ または R² のいずれかの 1 つの Y が、- (C=O) - W を表し、式中、W が、-OH、-NHCH₂COOH、-NHCH₂CH₂COOH、-NHCH₂CH₂CH₂COOH、または -NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH を表す（後者は、L - ガンマ - Glu または D - ガンマ - Glu 残基を表す）。

40

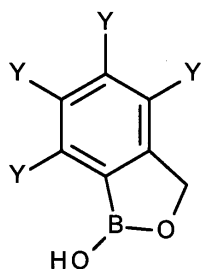
【0054】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、式 I によって表され、式中、

50

Xが、上記に定義される式I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、またはI iによって表され、式中、 R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が、式I I bの基を表し、

【化40】



(式I I b)、

10

式中、

1～4つのYが、Hを表し、

Yのうちの0、1、または2つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、 SF_5 、 OCF_3 、 SO_2CH_3 、および/または SO_2CF_3 を表し、

1つのYが、式IのXに対する付着点(を表す共有結合)を表し、

Xが式I e、I f、I g、またはI hであるとき、 R^1 または R^2 のいずれかの1つのYが、 $-(C=O)-W$ を表し、式中、Wが、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ を表す(後者は、L-ガンマ-GluまたはD-ガンマ-Glu残基を表す)。

20

【0055】

さらなる実施形態において、本発明のジボロン化合物は、

3, 5-ビス((4-ボロノ-2-フルオロベンズアミド)メチル)安息香酸、

3, 5-ビス((4-ボロノ-3-フルオロベンズアミド)メチル)安息香酸、

N, N'-ビス(4-ボロノ-3-フルオロベンズアミド)-N-エチル-グリシニアミド

30

、(S)-2, 4-ビス(4-ボロノ-3-フルオロベンズアミド)ブタン酸、

N-(7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-6-カルボキサミド)エチル)グリシン、

3, 5-ビス((7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-6-カルボキサミド)メチル)安息香酸、

N-(5-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(5-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-6-カルボキサミド)エチル)グリシン、

40

N-(4-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(4-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-6-カルボキサミド)エチル)グリシン、

N-(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-5-カルボニル)-N-(2-(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-5-カルボキサミド)エチル)グリシン、

N^2 , N^6 -ビス(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール-5-カルボニル)-L-リジン、

3-ボロノ-5-((3-ボロノ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-フルオロ安息香酸、

50

3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) 安息香酸、
 3 - ボロノ - 5 - (5 - ボロノ - 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) 安息香酸、
 N⁶ - (4 - ボロノ - 2 - フルオロベンゾイル) - N² - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] - オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジン、
 (S) - 2 , 3 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、
 (S) - 2 , 3 - ビス (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、
 (S) - 2 , 3 - ビス (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、
 (3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) ベンゾイル) グリシン、
 (3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ベンゾイル) グリシン、
 (3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) グリシン、
 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸、
 (3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) ベンゾイル) グリシン、
 (3 - (6 - ボロノ - 2 - (エトキシカルボニル) - 8 - フルオロ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - ベンゾ [b] [1 , 4] チアジン - 4 - イル) - 5 - フルオロフェニル) ボロン酸、
 (3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロフェニル) スルホニル) ベンゾイル) グリシン、
 N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - エチル) グリシン、
 (S) - 2 , 3 - ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸、
 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸、
 (3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) スルホニル) ベンゾイル) グリシン、
 4 - [(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ビス [[1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 H - 2 , 1 - ベンゾオキサボロール - 6 - カルボニル] - アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソブタン酸、
 2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸、
 N - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - エチル) グリシン、
 N - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、
 3 - (2 , 3 - ビス (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1

10

20

30

40

50

, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパンアミド) プロパン酸、
 2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸、
 2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - クロロフェニル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸、および
 2 - ((ビス (3 - ボロノフェニル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸、からなる群から選択される。

【0056】

医療用途

別の態様から見ると、本発明は、薬剤として、具体的には代謝障害または症状の治療のための薬剤として使用するための新規のジボロンコンジュゲートを提供する。

10

【0057】

グルコースに対する本発明のジボロン化合物の結合定数は、低ミリモル範囲 (0.2 ~ 5 mM の範囲の K_d で) であり、したがって、グルコース変動の生理学的範囲 (1 ~ 30 mM)、具体的に低血糖に対する保護が望ましいグルコース範囲 (1 ~ 5 mM) に一致することが見出されている。

【0058】

血中乳酸値がグルコース値ほど変動しないか、またはそれと同じくらいまで高くなるため、ジボロキソール化合物は、乳酸よりもグルコースに対して最良の選択性を提供することが見出されたが (表1を参照)、ジボロネート化合物も可能性を有する。

20

【0059】

医薬組成物

別の態様から見ると、本発明は、治療有効量の本発明のジボロンコンジュゲートを含む新規の医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、本発明のジボロンコンジュゲートと、1つ以上の賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0060】

中間化合物

別の態様から見ると、本発明は、本発明の新規のジボロンコンジュゲートの製造において中間化合物として使用するための新規のジボロン化合物を提供する。

【0061】

したがって、一実施形態において、本発明は、本発明のジボロンコンジュゲートの製造のための出発物質として、ジボロン化合物、具体的には式Iによって表されるジボロネートまたはジボロキソール化合物の使用に関する。

30

【0062】

調製方法

本発明のジボロン化合物は、例えば、実施例に記載されるような化学合成のための従来の方法によって調製されてもよい。

【0063】

その後、本発明のジボロン化合物は、本発明のジボロンコンジュゲートの調製のための出発物質として使用されてもよい。

40

【0064】

治療方法

別の態様から見ると、本発明は、生体動物体の代謝疾患または障害または症状を治療、予防、または緩和する方法を提供し、その方法は、治療有効量の本発明のジボロンコンジュゲートを、それを必要としているそのような生体動物体に投与するステップを含む。

【0065】

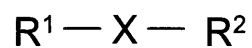
特定の実施形態

本発明は、以下の非限定的実施形態によってさらに説明される：

1. 一般式I'によって表される、ジボロンコンジュゲートであって、

50

【化 4 1】



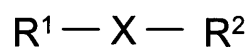
式 I' 中、X、 R^1 、および R^2 が、本明細書に定義されるとおりである、ジボロンコンジュゲート。

【0066】

10

2. 式 I によって表される、ジボロン化合物であって、

【化 4 2】

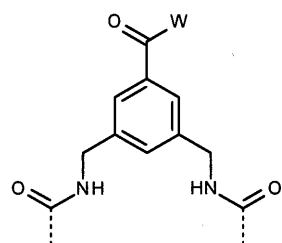


式 I 中、

X が、式 I a のリンカーを表し、

20

【化 4 3】



(式 I a)

30

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

W が、-OH もしくは -NHCH₂COOH を表すか、または

X が、式 I b のリンカーを表し、

40

50

10



30



これは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、もしくは S, S、もしくは R, S、
もしくは R, S 立体異性体を表し、

式中、

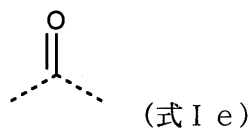
- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

R^4 が、 $-(C=O)(CH_2)_m(COOH)$ を表し、

式中、m が、1 ~ 4 の範囲の整数を表すか、または

X が、式 I e のリンカーを表し、

【化 4 7】



10

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または

X が、式 I f のリンカーを表し、

【化 4 8】



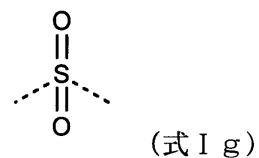
20

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または

X が、式 I g のリンカーを表し、

【化 4 9】



30

式中、

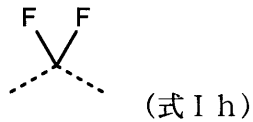
- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または

X が、式 I h のリンカーを表し、

40

50

【化 5 0】

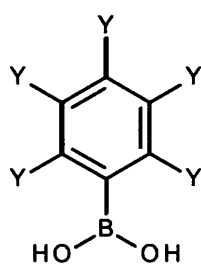


式中、

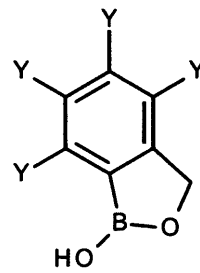
10

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、式 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、および I h 中、 R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 5 1】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

20

式中、

1 ~ 4 つの Y が、H を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、 CF_3 、および / または SF_5 を表し、

30

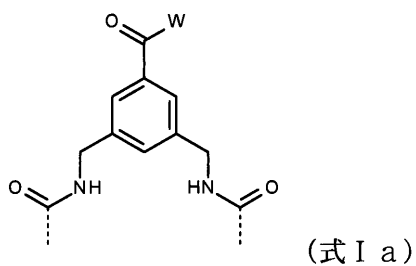
1 つの Y が、式 I の X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

式 I e、I f、I g、および I h 中、Y が、 $-COOH$ または $CONHCH_2COOH$ を表す、ジボロン化合物。

【0067】

3. 式 I によって表される、実施形態 2 に記載のジボロン化合物であって、式中、式 I a のリンカーを表し、

【化 5 2】

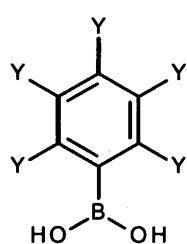


40

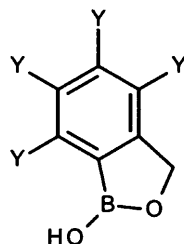
式中、

50

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、
 W が、 $-OH$ または $-NHCH_2COOH$ を表し、
 R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b
 の基を表し、
 【化 5 3】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

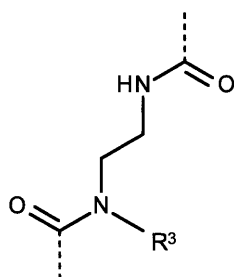
式中、

1 つの Y が、式 I a のリンカー X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、
 Y のうちの 0、1、または 2 つが、 F 、 CF_3 、および / または SF_5 を表し、
 残りの Y が、 H を表す、実施形態 2 に記載のジボロン化合物。

20

【0068】

4. 式 I によって表される、実施形態 2 に記載のジボロン化合物であって、式中、 X が
 、式 I b のリンカーを表し、
 【化 5 4】



(式 I b)

30

式中、

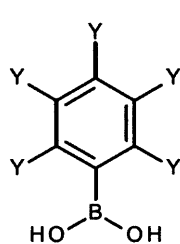
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、
 R^3 が、 $-(CH_2)_mCOOH$ を表し、
 式中、 m が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

40

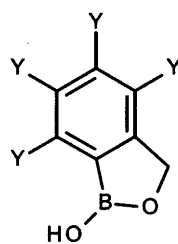
R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b
 の基を表し、

50

【化 5 5】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

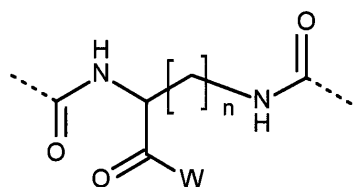
1つのYが、式I bのリンカーXに対する付着点(を表す共有結合)を表し、
Yのうちの0、1、または2つが、F、CF₃、および/またはSF₅を表し、
残りのYが、Hを表す、実施形態2に記載のジボロン化合物。

【0069】

5. 式Iによって表される、実施形態2に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、
式I cのリンカーを表し、

20

【化 5 6】



(式 I c)

30

これは、D - または L - アミノ酸形態を表し、

式中、

- - - が、R¹またはR²に対する共有結合を表し、

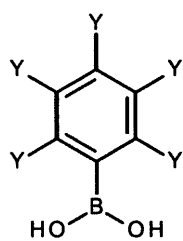
nは、1～4の範囲の整数を表し、

Wが、-OHまたは-NHCH₂COOHを表し、

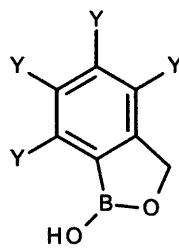
R¹およびR²が、同一であっても異なってもよく、各々が式I I aまたはI I bの基を表し、

【化 5 7】

40



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

50

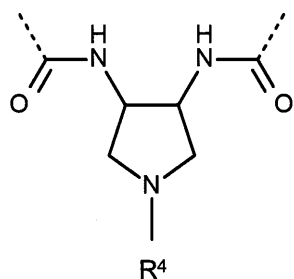
式中、

1つのYが、式I cのリンカーXに対する付着点(を表す共有結合)を表し、
Yのうちの0、1、または2つが、F、CF₃、および/またはSF₅を表し、
残りのYが、Hを表す、実施形態2に記載のジボロン化合物。

【0070】

6. 式Iによって表される、実施形態2に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、式I dのリンカーを表し、

【化58】



(式 I d)

これは、3,4-ジアミノ-ピロリジンのR,R、またはS,S、またはR,S、またはR,S立体異性体を表し、

式中、

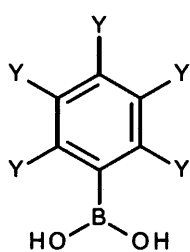
- - - が、R¹またはR²に対する共有結合を表し、

R⁴が、-(C=O)(CH₂)_m(COOH)を表し、

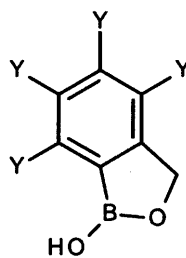
式中、mが、1~4の範囲の整数を表し、

R¹およびR²が、同一であっても異なってもよく、各々が式II aまたはII bの基を表し、

【化59】



(式 II a)、または



(式 II b)、

式中、

1つのYが、式I dのリンカーXに対する付着点(を表す共有結合)を表し、
Yのうちの0、1、または2つが、F、CF₃、および/またはSF₅を表し、
残りのYが、Hを表す、実施形態2に記載のジボロン化合物。

【0071】

7. 式Iによって表される、実施形態2に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、式I eのリンカーを表し、

10

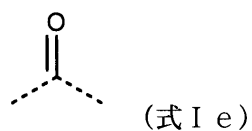
20

30

40

50

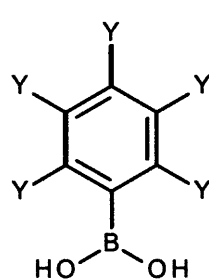
【化 6 0】



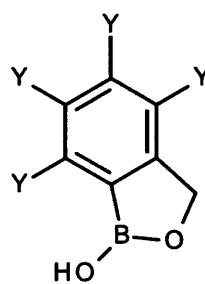
式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、 R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 6 1】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

式中、

1 つの Y が、式 I e のリンカー - CO - に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

1 つの Y が、- COOH または - CONHCH₂COOH を表し、Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、CF₃、および / または SF₅ を表し、

Y の残りが、H を表す、実施形態 2 に記載のジボロン化合物。

【0 0 7 2】

8. 式 I によって表される、実施形態 2 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I f のリンカーを表し、

【化 6 2】



式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、 R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

10

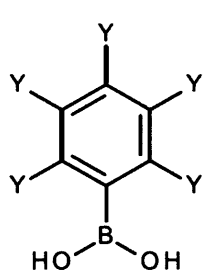
20

30

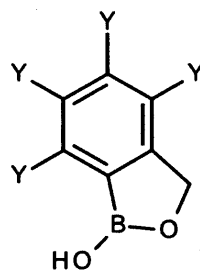
40

50

【化 6 3】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I f のリンカー - S O - に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

1つのYが、- C O O H または - C O N H C H 2 C O O H を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、C F 3、および / または S F 5 を表し、

残りの Y が、H を表す、実施形態 2 に記載のジボロン化合物。

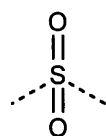
【0 0 7 3】

9. 式 I によって表される、実施形態 2 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が

20

、式 I g のリンカーを表し、

【化 6 4】



(式 I g)

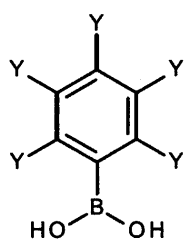
30

式中、

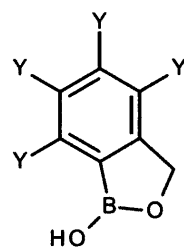
- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 6 5】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

40

式中、

1つのYが、式 I g のリンカー - (S O 2) - に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

1つのYが、- C O O H または - C O N H C H 2 C O O H を表し、

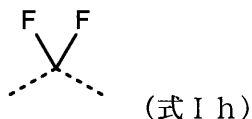
50

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、CF₃、および / または SF₅ を表し、
残りの Y が、H を表す、実施形態 2 に記載のジボロン化合物。

【0074】

10. 式 I によって表される、実施形態 2 に記載のジボロン化合物であって、式中、X
が、式 I h のリンカーを表し、

【化 66】



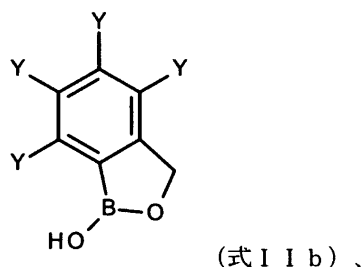
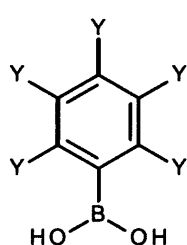
10

式中、

- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b
の基を表し、

【化 67】



20

式中、

1 つの Y が、式 I h のリンカー - (CF₂) - X に対する付着点 (を表す共有結合) を
表し、

1 つの Y が、-COOH または -CONHCH₂COOH を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、CF₃、および / または SF₅ を表し、
残りの Y が、H を表す、実施形態 2 に記載のジボロン化合物。

【0075】

11.

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸、3, 5 -
ビス ((4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸、N, N' - ビス (4
- ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) - N - エチル - グリシンアミド、(S) - 2, 4
- ビス (4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) ブタン酸、N - (7 - フルオロ - 1 -
ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル
) - N - (2 - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1,
2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、3, 5 - ビス ((7 - フ
ルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6
- カルボキサミド) メチル) 安息香酸、N - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 -
ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (5 -
フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール -
6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、N - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3

30

40

50

- ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、N - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - N - (2 - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボキサミド) エチル) グリシン、N² , N⁶ - ビス (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジン、3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - フルオロ安息香酸]、3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) 安息香酸、3 - ボロノ - 5 - (5 - ボロノ - 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) 安息香酸、N⁶ - (4 - ボロノ - 2 - フルオロベンゾイル) - N² - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジン、(S) - 2 , 3 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ - [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、(S) - 2 , 3 - ビス (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、(S) - 2 , 3 - ビス (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - プロパン酸、(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) ベンゾイル) グリシン、3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) グリシン)、(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) グリシン、4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ヒドロベンゾ - [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸、(3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) ベンゾイル) グリシン、(3 - (6 - ボロノ - 2 - (エトキシカルボニル) - 8 - フルオロ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - ベンゾ [b] [1 , 4] チアジン - 4 - イル) - 5 - フルオロフェニル) ボロン酸、(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - フルオロフェニル) スルホニル) ベンゾイル) - グリシン、N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - エチル) グリシン、(S) - 2 , 3 - ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸、4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸、(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) - フェニル) スルホニル) ベンゾイル) グリシン、および 4 - [(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ビス [[1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロ - メチル) - 3 H - 2 , 1 - ベンゾオキサボロール - 6 - カルボニル] - アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソブタン酸、からなる群から選択される、ジボロン化合物。

【 0 0 7 6 】

1 2 . 薬剤として使用するための実施形態 1 に記載のジボロンコンジュゲート。

【 0 0 7 7 】

1 3 . 実施形態 1 に記載のジボロンコンジュゲートの製造のための中間化合物として使用するための、実施形態 2 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載のジボロン化合物。

【 0 0 7 8 】

1 4 . 生体動物体の代謝疾患または障害または症状を治療、予防、または緩和する方法であって、治療有効量の実施形態 1 に記載のジボロンコンジュゲートを、それを必要としているそのような生体動物体に投与するステップを含む、方法。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

本発明は、以下の非限定的実施形態によってさらに説明される。

【 0 0 8 0 】

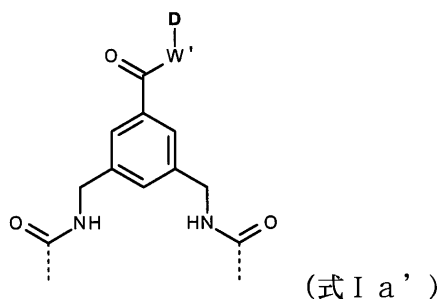
15. 一般式 I' によって表される、ジボロンコンジュゲートであって、

$R^1 - X - R^2$

式 I' 中、

X が、式 I a' のリンカーを表し、

【 化 6 8 】



式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

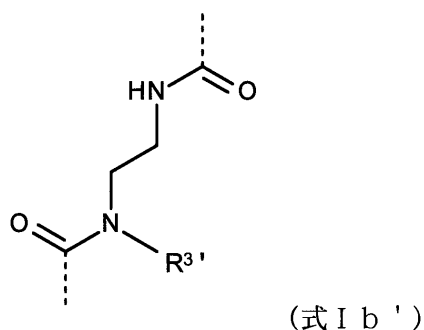
D が、原薬を表し、

W' が、共有結合、もしくは

-NHCH₂(C=O)-、-NHCH₂CH₂(C=O)-、-NHCH₂CH₂CH₂(C=O)-、および -NHCH(COOH)CH₂CH₂(C=O)- (後者は、L-ガンマ-Glu もしくは D-ガンマ-Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表すか、または

X が、式 I b' のリンカーを表し、

【 化 6 9 】



式中、

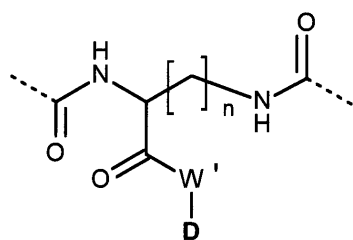
- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

R^3 が、-(CH₂)_m(C=O)-W'-D を表し、式中、

m が、1~4 の範囲の整数を表し、

W' が、共有結合、もしくは -NHCH₂(C=O)-、-NHCH₂CH₂(C=O)-、-NHCH₂CH₂CH₂(C=O)-、および -NHCH(COOH)CH₂CH₂(C=O)- (後者は、L-ガンマ-Glu もしくは D-ガンマ-Glu 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

D が、原薬を表すか、または
X' が、式 I c' のリンカーを表し、
【化 70】



(式 I c')

これは、D - もしくは L - アミノ酸形態を表し、
式中、

- - - が、 R^1 、もしくは R^2 、に対する共有結合を表し、

n' が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

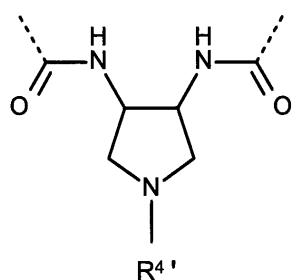
W' が、共有結合、もしくはは

-NHCH₂(C=O)-、-NHCH₂CH₂(C=O)-、-NHCH₂CH₂CH₂(C=O)-、および-NHCH(COOH)CH₂CH₂(C=O)-（後者は、L-ガンマ-GluもしくはD-ガンマ-Glu残基を表す）からなる群から選択されるリンカーを表し、

D が、原薬を表すか、または

X' が、式 I d' のリンカーを表し、

【化 7 1】



(式 I d')

これは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、もしくは S, S、もしくは R, S、もしくは R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、 R^1 、もしくは R^2 、に対する共有結合を表し、

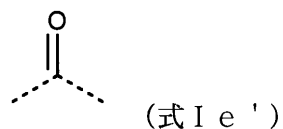
R^4 、 g 、 $-(C=O)(CH_2)_p$ 、 $(C=O)-W$ 、 D を表し、式中、

W' が、共有結合、もしくは $-N-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 、および $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$

(後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す) からなる群から選択されるリンカーを表し、

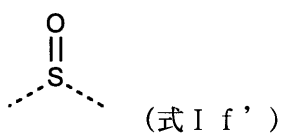
式中、 p' が、 $1 \sim 4$ の範囲の整数を表し、

および
 D が、原薬を表すか、または
X ' が、式 I e ' のリンカーを表し、
 【化 7 2】



10

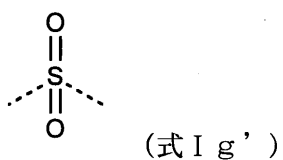
式中、
 - - - が、R¹ ' もしくは R² ' に対する共有結合を表すか、または
X ' が、式 I f ' のリンカーを表し、
 【化 7 3】



20

式中、
 - - - が、R¹ ' もしくは R² ' に対する共有結合を表すか、または
X ' が、式 I g ' のリンカーを表し、
 【化 7 4】

30

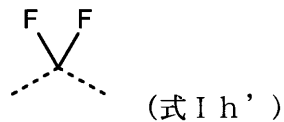


式中、
 - - - が、R¹ ' もしくは R² ' に対する共有結合を表すか、または
 X ' が、式 I h ' のリンカーを表し、

40

50

【化 7 5】



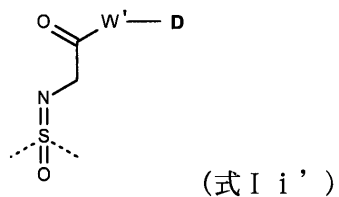
10

式中、

- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表すか、または

X ' が、式 I i ' のリンカーを表し、

【化 7 6】



20

式中、

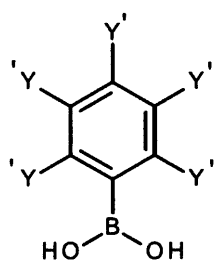
- - - が、 R^1 ' もしくは R^2 ' に対する共有結合を表し、

W' が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、 L -ガンマ- $Gl u$ もしくは D -ガンマ- $Gl u$ 残基を表す) を表し、

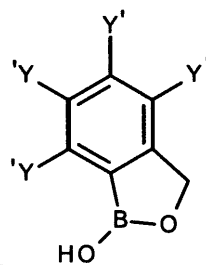
R^1 ' および R^2 ' が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a ' または式 I I b ' の基を表し、

30

【化 7 7】



、または



40

式中、

1 ~ 4 つの Y' が、 H を表し、

0、1、または 2 つの Y' が、 F 、 Cl 、 CF_2 、 CF_3 、および / または SF_5 を表し、

1 つの Y' が、式 I ' の X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

X ' が、式 I e '、I f '、I g ' または I d ' であるとき、 R^1 ' または R^2 ' のいずれかの Y が、 $-(C=O)-W'-D$ を表し、式中、 W' が、共有結合、または $-NHCH_2H(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 、および -

50

$\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$ （後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す）からなる群から選択されるリンカーを表し、
 式中、D が、原薬を表す、ジボロンコンジュゲート。

【 0 0 8 1 】

16 . 式 I によって表される、ジボロン化合物であって、

【化 7 8 】

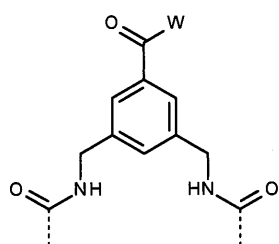


10

式 I 中、

X が、式 I a のリンカーを表し、

【化 7 9 】



(式 I a)

20

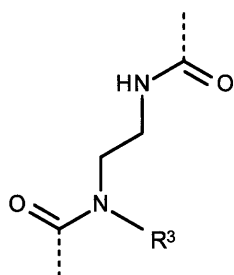
式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

W が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、もしくは $-\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ （後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す）を表すか、または

X が、式 I b のリンカーを表し、

【化 8 0 】



(式 I b)

40

式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

R^3 が、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}=\text{O})-\text{W}$ を表し、

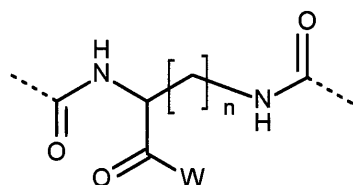
式中、m が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

50

Wが、OH、 NHCH_2COOH 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、もしくは $\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ （後者は、L - ガンマ - GluもしくはD - ガンマ - Glu残基を表す）を表すか、または

Xが、式I cのリンカーを表し、

【化 8 1】



(式 I c)

10

これは、D - またはL - アミノ酸形態を表し、

式中、

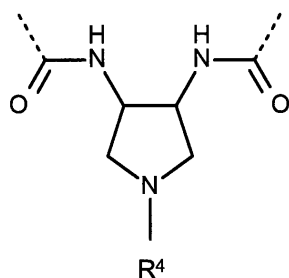
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

nは、1 ~ 4の範囲の整数を表し、

Wが、- OH、- NHCH_2COOH 、- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、もしくは- $\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ （後者は、L - ガンマ - GluもしくはD - ガンマ - Glu残基を表す）を表すか、または

式中、Xが、式I dのリンカーを表し、

【化 8 2】



(式 I d)

30

これは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンのR, R、もしくはS, S、もしくはR, S、もしくはR, S立体異性体を表し、

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^4 が、- $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_p(\text{C}=\text{O})$ - Wを表し、

式中、pが、1 ~ 4の範囲の整数を表し、

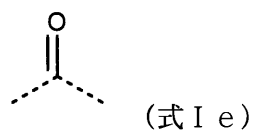
Wが、- OH、- NHCH_2COOH 、- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、もしくは- $\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ （後者は、L - ガンマ - GluもしくはD - ガンマ - Glu残基を表す）を表すか、または

Xが、式I eのリンカーを表し、

40

50

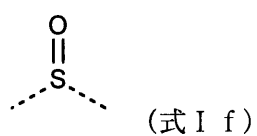
【化 8 3】



式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I f のリンカーを表し、

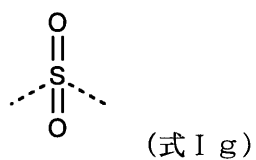
【化 8 4】



式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I g のリンカーを表し、

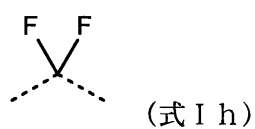
【化 8 5】



式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I h のリンカーを表し、

【化 8 6】



式中、

- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表すか、または
X が、式 I i のリンカーを表し、

10

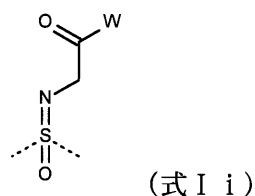
20

30

40

50

【化 8 7】



10

式中、

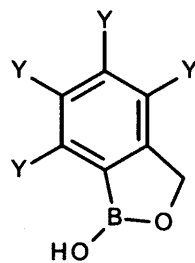
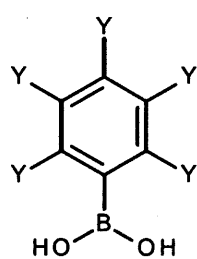
- - - が、 R^1 もしくは R^2 に対する共有結合を表し、

Wが、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、もしくは $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ （後者は、L - ガンマ - GluもしくはD - ガンマ - Glu残基を表す）を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I aまたはI I bの基を表し、

【化 8 8】

20



30

式中、

1 ~ 4つのYが、Hを表し、

Yのうちの0、1、または2つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、および/または SF_5 を表し、

1つのYが、式 I のXに対する付着点（を表す共有結合）を表し、

Xが式 I e、I f、I g、またはI hであるとき、 R^1 または R^2 のいずれかの1つのYが、 $-(C=O)-W$ を表し、式中、Wが、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ を表す（後者は、L - ガンマ - GluまたはD - ガンマ - Glu残基を表す）、ジボロン化合物。

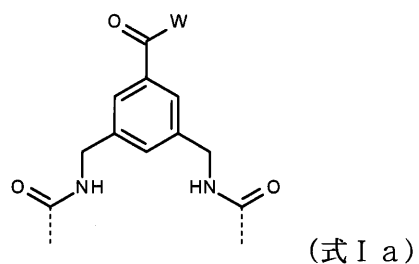
40

【0082】

17. 式 I によって表される、実施形態 16 に記載のジボロン化合物であって、式中、Xが、式 I a のリンカーを表し、

50

【化 8 9】



10

式中、

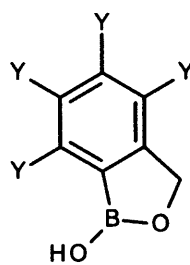
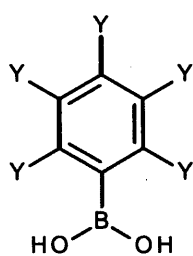
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

20

【化 9 0】



30

式中、

1 つの Y が、式 I a のリンカー X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、および / または SF_5 を表し、

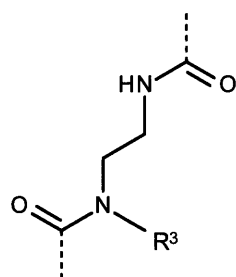
残りの Y が、H を表す、実施形態 16 に記載のジボロン化合物。

【0083】

18. 式 I によって表される、実施形態 16 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I b のリンカーを表し、

40

【化 9 1】



(式 I b)

10

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^3 が、 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ を表し、

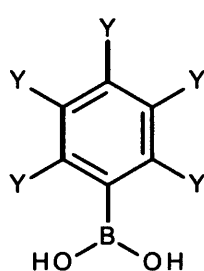
式中、 m が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、 OH 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2CH_2COOH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、 L -ガンマ- $Gl u$ もしくは D -ガンマ- $Gl u$ 残基を表す) を表し、

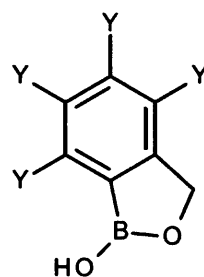
20

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 9 2】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

30

式中、

1 つの Y が、式 I b のリンカー X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、 F 、 Cl 、 CF_2 、 CF_3 、および / または SF_5 を表し、

残りの Y が、 H を表す、実施形態 16 に記載のジボロン化合物。

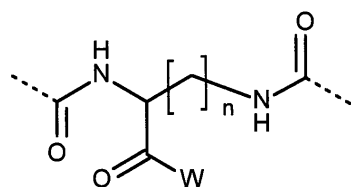
40

【0084】

19. 式 I によって表される、実施形態 16 に記載のジボロン化合物であって、式中、 X が、式 I c のリンカーを表し、

50

【化 9 3】



(式 I c)

10

これは、D - または L - アミノ酸形態を表し、

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

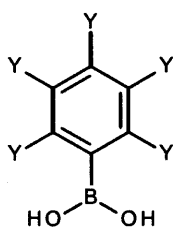
n は、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

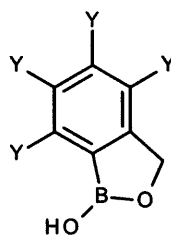
R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

20

【化 9 4】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

30

式中、

1 つの Y が、式 I c のリンカー X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、 F 、 Cl 、 CF_2 、 CF_3 、および / または SF_5 を表し、

残りの Y が、 H を表す、実施形態 16 に記載のジボロン化合物。

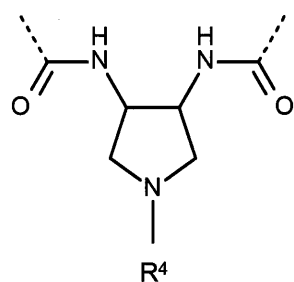
【0085】

20. 式 I によって表される、実施形態 16 に記載のジボロン化合物であって、式中、 X が、式 I d のリンカーを表し、

40

50

【化 9 5】



(式 I d)

10

これは、3, 4 - ジアミノ - ピロリジンの R, R、または S, S、または R, S、または R, S 立体異性体を表し、

式中、

- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

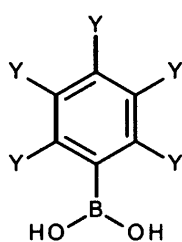
R^4 が、 $-(C=O)(CH_2)_p(C=O)-W$ を表し、

式中、 p が、1 ~ 4 の範囲の整数を表し、

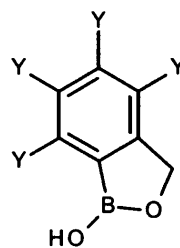
W が、 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 9 6】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

30

式中、

1 つの Y が、式 I d のリンカー X に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、 CF_2 、 CF_3 、および / または SF_5 を表し、

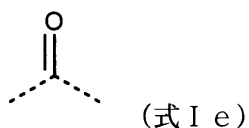
残りの Y が、H を表す、実施形態 16 に記載のジボロン化合物。

【0086】

21. 式 I によって表される、実施形態 16 に記載のジボロン化合物であって、式中、 X が、式 I e のリンカーを表し、

40

【化 9 7】

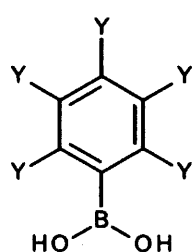


式中、

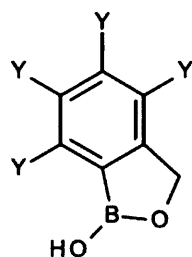
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

【化 9 8】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

式中、

1つの Y が、式 I e のリンカー - C O - に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

R^1 または R^2 のいずれかの 1つの Y が、- (C = O) - W を表し、式中、W が、- O H、- N H C H₂ C O O H、- N H C H₂ C H₂ C O O H、- N H C H₂ C H₂ C H₂ C O O H、または - N H C H (C O O H) C H₂ C H₂ C O O H (後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す) を表し、

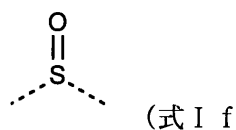
Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、C l、C F₂、C F₃、および / または S F₅ を表し、

Y の残りが、H を表す、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物。

【0 0 8 7】

2 2 . 式 I によって表される、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I f のリンカーを表し、

【化 9 9】

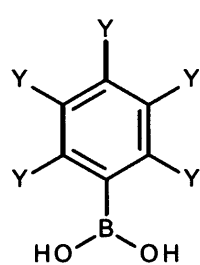


式中、

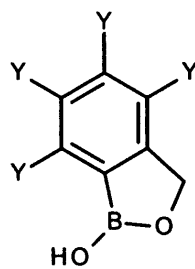
- - - が、 R^1 または R^2 に対する共有結合を表し、

R^1 および R^2 が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b

の基を表し、
【化 1 0 0】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I f のリンカー - S O - に対する付着点（を表す共有結合）を表し、
R¹またはR²のいずれかの1つのYが、- (C=O) - Wを表し、式中、Wが、- O
H、- N H C H₂ C O O H、- N H C H₂ C H₂ C O O H、- N H C H₂ C H₂ C H₂ C O
O H、または- N H C H (C O O H) C H₂ C H₂ C O O H（後者は、L - ガンマ - G l
uもしくはD - ガンマ - G l u残基を表す）を表し、

20

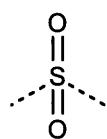
Yのうちの0、1、または2つが、F、C l、C F₂、C F₃、および/またはS F₅を
表し、

残りのYが、Hを表す、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物。

【0 0 8 8】

2 3 . 式 I によって表される、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物であって、式中、
X が、式 I g のリンカーを表し、

【化 1 0 1】



(式 I g)

30

式中、

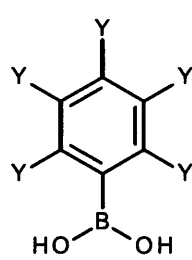
- - - が、R¹またはR²に対する共有結合を表し、

R¹およびR²が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b
の基を表し、

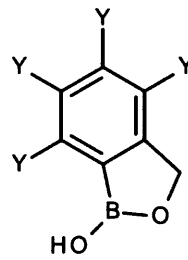
40

50

【化 1 0 2】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I g のリンカー - (S O₂) - に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

R¹ または R² のいずれかの1つのYが、 - (C = O) - W を表し、式中、W が、 - O H、 - N H C H₂ C O O H、 - N H C H₂ C H₂ C O O H、 - N H C H₂ C H₂ C H₂ C O O H、または - N H C H (C O O H) C H₂ C H₂ C O O H (後者は、L - ガンマ - G l u もしくは D - ガンマ - G l u 残基を表す) を表し、

20

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、C l、C F₂、C F₃、および / または S F₅ を表し、

残りの Y が、H を表す、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物。

【 0 0 8 9】

2 4 . 式 I によって表される、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I h のリンカーを表し、

【化 1 0 3】



(式 I h)

30

式中、

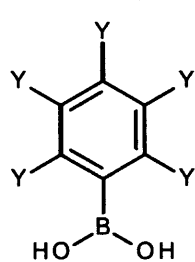
- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

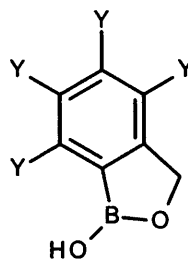
40

50

【化 1 0 4】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I h のリンカー - (CF₂) - に対する付着点 (を表す共有結合) を表し、

R¹ または R² のいずれかの1つのYが、- (C=O) - Wを表し、式中、Wが、- OH、- NHCH₂COOH、- NHCH₂CH₂COOH、- NHCH₂CH₂CH₂COOH、または - NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

20

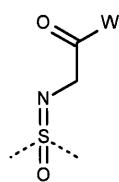
Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、CF₂、CF₃、および / または SF₅ を表し、

残りの Y が、H を表す、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物。

【0 0 9 0】

2 5 . 式 I によって表される、実施形態 1 6 に記載のジボロン化合物であって、式中、X が、式 I i のリンカーを表し、

【化 1 0 5】



(式 I i)

30

式中、

- - - が、R¹ または R² に対する共有結合を表し、

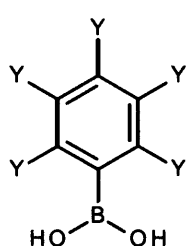
W が、- OH、- NHCH₂COOH、- NHCH₂CH₂COOH、- NHCH₂CH₂CH₂COOH、または - NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH (後者は、L - ガンマ - Glu もしくは D - ガンマ - Glu 残基を表す) を表し、

40

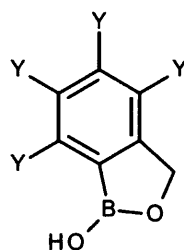
R¹ および R² が、同一であっても異なってもよく、各々が式 I I a または I I b の基を表し、

50

【化 1 0 6】



(式 I I a)、または



(式 I I b)、

10

式中、

1つのYが、式 I i のリンカー X に対する付着点（を表す共有結合）を表し、

Y のうちの 0、1、または 2 つが、F、Cl、CF₂、CF₃、および / または SF₅ を表し、

残りの Y が、H を表す、実施形態 16 に記載のジボロン化合物。

【 0 0 9 1】

26 .

20

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸、3, 5 -
 ビス ((4 - ボロノ - 3 - フルオロ - ベンズアミド) メチル) 安息香酸、N, N' - ビス ((4 -
 ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) - N - エチル - グリシンアミド、(S) - 2 ,
 4 - ビス (4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) ブタン酸、N - (7 - フルオロ - 1
 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニ
 ル) - N - (2 - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1
 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、3, 5 - ビス ((7 -
 フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール -
 6 - カルボキサミド) メチル) 安息香酸、N - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3
 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (5
 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール
 - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、N - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 ,
 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4
 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロー
 ル - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン、N - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1
 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - N - (2 -
 (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボ
 ロール - 5 - カルボキサミド) エチル) グリシン、N², N⁶ - ビス (6 - フルオロ - 1 -
 ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル
) - L - リジン、3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル
) - 4 - フルオロ安息香酸、3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル)
 安息香酸、3 - ボロノ - 5 - (5 - ボロノ - 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) 安息香酸、
 N⁶ - (4 - ボロノ - 2 - フルオロベンゾイル) - N² - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキ
 シ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] - オキサボロール - 5 - カルボニル) - L
 - リジン、(S) - 2 , 3 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ
 ベンゾ - [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸、(S) - 2
 , 3 - ビス (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2]
 オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸、(S) - 2 , 3 - ビス (4 - フル
 オロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カ
 ルボキサミド) プロパン酸、(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメ

30

40

50

チル)フェニル)ジフルオロメチル)ベンゾイル)-グリシン、(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-(リフルオロメチル)ベンゾイル)ベンゾイル)グリシン、(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)グリシン、4-(3S,4S)-3,4-ビス(7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸、

(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-フルオロベンゾイル)ベンゾイル)グリシン、(3-(6-ボロノ-2-(エトキシ-カルボニル)-8-フルオロ-1,1-ジオキシド-4H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロフェニル)ボロン酸、(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-フルオロフェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン、N-(1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)エチル)グリシン、(S)-2,3-ビス(1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸、4-(3S,4S)-3,4-ビス(1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸、(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン、2-(ビス(3-ボロノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸、N-(4-(ジフルオロメチル)-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(4-(ジフルオロメチル)-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロメチル[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)エチル)-グリシン、N-(4-クロロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(4-クロロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)エチル)グリシン、

3-(2,3-ビス(4-クロロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)-プロパンアミド)プロパン酸、2-(ビス(3-ボロノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸; 2-(ビス(3-ボロノ-5-クロロフェニル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸、および2-(ビス(3-ボロノフェニル)(オキソ)-6-スルファニリデン)-アミノ)酢酸、からなる群から選択される、ジボロン化合物。

【0092】
27. 薬剤として使用するための実施形態15~26のいずれかに記載のジボロンコンジュゲート。

【0093】
28. 実施形態15に記載のジボロンコンジュゲートの製造のための中間化合物として使用するための、実施形態15~26のいずれか1つに記載のジボロン化合物。

【0094】
29. 生体動物体の代謝疾患または障害または症状を治療、予防、または緩和する方法であって、治療有効量の実施形態15~26のいずれか1つに記載のジボロンコンジュゲートを、それを必要としているそのような生体動物体に投与するステップを含む、方法。

【実施例】
【0095】
本発明は、以下の実施例を参照しながらさらに説明されるが、決して請求される本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0096】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される略語

A A 酢酸

A I B N 2, 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル)

A R S アリザリンレッドナトリウム

D A S T (ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド

D C C N, N' - ジシクリオヘキシルカルボジイミド

D M S O ジメチルスルホキシド

E D C N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド

E L S D エレクトロスプレー検出

F - N M R フッ素 - 19 核磁気共鳴分光法

10

F A ギ酸

H A T U 1 - ((ジメチルアミノ) (ジメチルイミノ) メチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート

H S A ヒト血清アルブミン

L C M S 液体クロマトグラフィ質量分析

N B S N - ブロモスクシンイミド (1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン)

N I S N - ヨードスクシンイミド (1 - ヨードブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン)

N M R 核磁気共鳴分光法

H O S u, N O H S u N - ヒドロキシスクシンイミド

P C C クロロクロム酸ピリジニウム

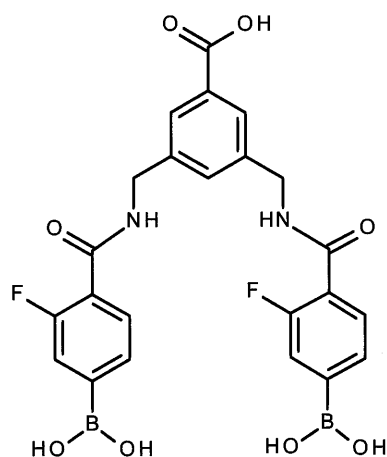
20

X P h o s 2 - ジクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル
【 0 0 9 7 】

本発明のジボロン化合物の調製

実施例 1

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸
【 化 1 0 7 】

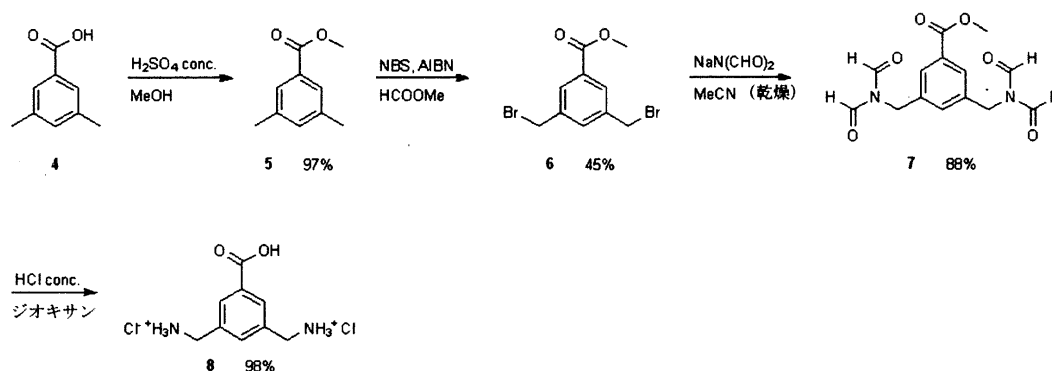


30

40

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸を、化学反応 1 および化学反応 2 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 0 8】



10

化学反応 1

【0 0 9 8】

3, 5 - ジメチル安息香酸 (4、27.6 g、18.4 mmol) をメタノール (80 mL) 中に懸濁し、濃縮硫酸 (8 mL) で処理した。混合物を2日間還流させた。炭酸ナトリウム (50 g) との中和後、混合物を水 (250 mL) 中に溶解し、ジエチルエーテル (2 × 300 mL) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、淡黄色油として3, 5 - ジメチル安息香酸メチル5を得た。

20

【0 0 9 9】

収量：29.3 g (97%)。

【0 1 0 0】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 7.67 (s, 2 H) ; 7.19 (s, 1 H) ; 3.91 (s, 3 H) ; 2.37 (s, 6 H)。

【0 1 0 1】

ギ酸メチル (450 mL) 中の上記の3, 5 - ジメチル安息香酸メチル (5、29.3 g、178 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (NBS、111 g、623 mmol)、および1スパチュラのアゾビスイソブチロニトリルの混合物を、20時間加熱還流させながら、可視光で照射した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン (200 mL) 中に溶解した。沈殿したスクシンイミドを濾過し、濾液を硫酸ナトリウムの飽和水溶液 (2 × 150 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：ヘキサン / 酢酸エチル 15 : 1) によって精製した。生成物を酢酸エチル / シクロヘキサン混合物から結晶化し、白色固体として3, 5 - ビス (ブromoメチル) 安息香酸メチル6を得た。

30

【0 1 0 2】

収量：25.6 g (45%)。

【0 1 0 3】

R_F (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) : 0.50。

【0 1 0 4】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.02 - 7.95 (m, 2 H) ; 7.62 (s, 1 H) ; 4.51 (s, 4 H) ; 3.94 (s, 3 H)。

【0 1 0 5】

乾燥アセトニトリル (350 mL) 中の上記の臭化物6 (25.3 g、78.6 mmol) およびジホルミルアミドナトリウム (20.9 g、220 mmol) の懸濁液を4時間還流させた。白色固体を濾過によって除去した後、溶媒を蒸発させた。酢酸エチル / シ

50

クロヘキサン混合物からの再結晶により、白色粉末として3, 5 - ビス ((N - ホルミルホルムアミド) メチル) 安息香酸メチル7を得た。

【0106】

収量：21.0 g (88 %)。

【0107】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO - d_6 , H) : 9.08 (s, 4 H) ; 7.72 (s, 2 H) ; 7.44 (s, 1 H) ; 4.70 (s, 4 H) ; 3.84 (s, 3 H)。

【0108】

安息香酸塩 (7, 20.9 g, 68.5 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (220 mL) と濃縮塩酸 (280 mL) の混合物中に溶解し、2時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、空気の流れを溶液に通した。生成物は沈殿し始めた。1時間後、溶媒を蒸発させ、生成物をメタノール/ジエチルエーテル混合物から再結晶化し、白色粉末として3, 5 - ビス (アミノメチル) 安息香酸二塩酸8を得た。

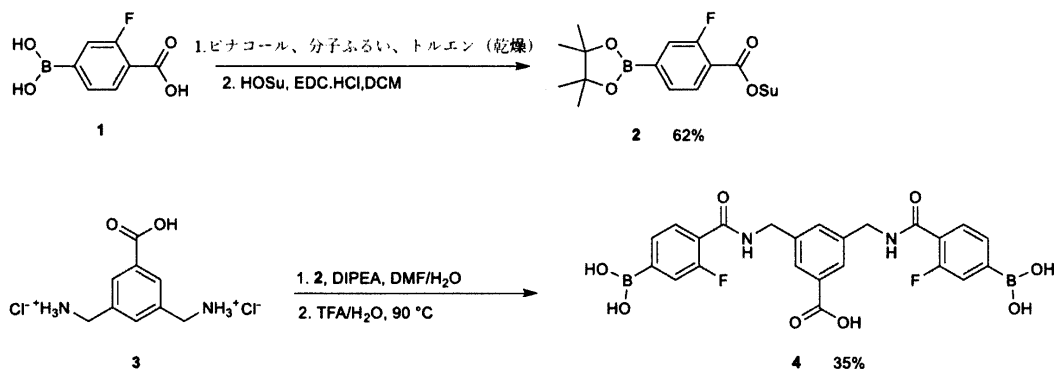
【0109】

収量：17.1 g (98 %)。

【0110】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO - d_6 , H) : 13.26 (bs, 1 H) ; 8.65 (bs, 6 H) ; 8.10 (s, 2 H) ; 7.88 (s, 1 H) ; 4.08 (s, 4 H)。

【化109】



化学反応2

【0111】

乾燥トルエン (40 mL) 中の 4 - ボロノ - 2 - フルオロ安息香酸 (1, 1.14 g, 6.20 mmol)、ピナコール (0.74 g, 6.20 mmol)、および分子ふるい (2.60 g) の混合物を室温で一晩撹拌した。懸濁液を濾過し、固体残渣をジクロロメタン (50 mL) 中に懸濁した。続いて、ヒドロキスクシンイミド (HOSu, 1.43 g, 12.4 mmol) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl, 2.38 g, 12.4 mmol) を添加した。得られる混合物を室温で一晩撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を酢酸エチル (80 mL) と 0.1 M 塩酸水溶液 (50 mL) との間で分配した。有機層を 0.1 M 塩酸水溶液 (2 × 75 mL) およびブライン (1 × 75 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色粉末として 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (2) を得た。

【0112】

収量：1.36 g (62%)。

【0113】

^1H NMRスペクトル (400 MHz, CDCl_3 , H) : 8.07 - 8.03 (m, 1 H) ; 7.69 - 7.65 (m, 1 H) ; 7.65 - 7.60 (m, 1 H) ; 2.92 (bs, 4 H) ; 1.37 (s, 12 H)。

【0114】

3, 5 - ビス (アミノメチル) 安息香酸二塩酸塩 (3, 152 mg、0.60 mmol) を水 (2 mL) 中に溶解した。続いて、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.24 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL)、および 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (2, 0.44 g、1.20 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。液体残渣を水性トリフルオロ酢酸 (50%、10 mL) 中に溶解し、90 で一晩攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、アセトニトリルで洗浄して、白色粉末として表題化合物 (4) を得た。

10

【0115】

収量：105 mg (35%)。

【0116】

^1H NMRスペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, H) : 12.94 (bs, 1 H) ; 9.03 - 8.88 (m, 2 H) ; 8.36 (s, 4 H) ; 7.83 (s, 2 H) ; 7.67 - 7.53 (m, 7 H) ; 4.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 4 H)。

20

【0117】

LC - MS 純度：99% (ELSD)。

【0118】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル / 水 20 : 80 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 2.21 分。

【0119】

LC - MS m/z : 513.4 ($M + H$)⁺。

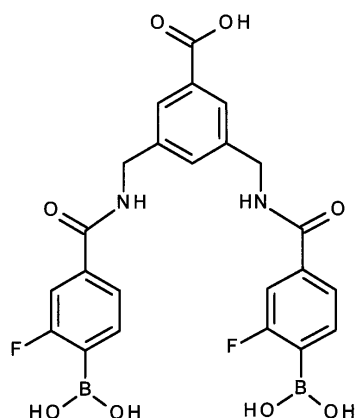
【0120】

30

実施例 2

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸

【化110】



40

3, 5 - ビス ((4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) メチル) 安息香酸を、実施例 1 の化合物と同様に 4 - ボロノ - 3 - フルオロ安息香酸から調製した。

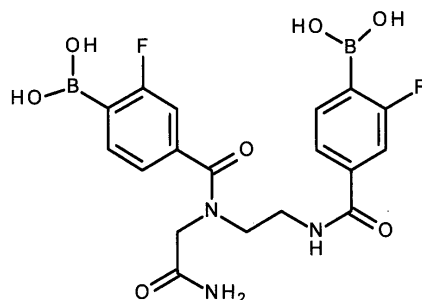
50

【 0 1 2 1 】

実施例 3

N, N' - ビス (4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) - N - エチル - グリシニアミド

【 化 1 1 1 】



10

N, N' - ビス (4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) - N - エチル - グリシニアミドを、実施例 5 の化合物と同様に 4 - ボロノ - 3 - フルオロ安息香酸から調製した。

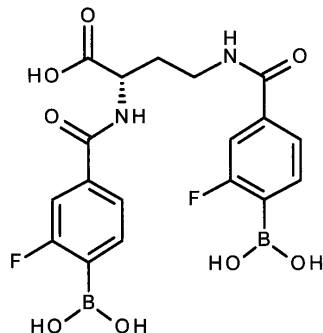
【 0 1 2 2 】

20

実施例 4

(S) - 2 , 4 - ビス (4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) ブタン酸

【 化 1 1 2 】

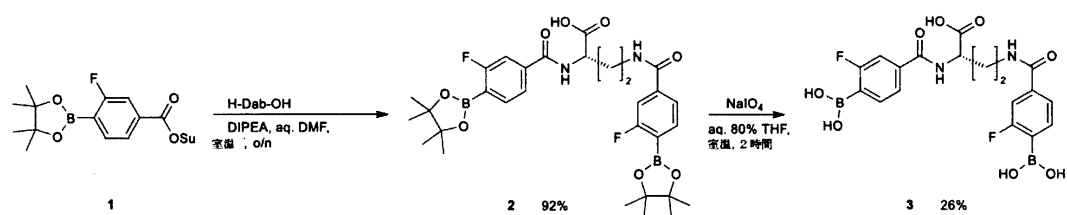


30

(S) - 2 , 4 - ビス (4 - ボロノ - 3 - フルオロベンズアミド) ブタン酸を、化学反応 3 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【 化 1 1 3 】

40



化学反応 3

50

【0123】

L-2, 4-ジアミノ酪酸二塩酸塩 (0.20 g、1.69 mmol) を水 (3.6 mL) 中に溶解した。続いて、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.18 mL、6.76 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (7.2 mL)、および 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (1.123 g、3.38 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 1 M 塩酸水溶液によって酸性化した。溶媒をトルエンで 3 回共蒸発させた。残渣をジクロロメタン/トルエン混合物 (1:1、100 mL) 中に溶解した。残渣を酢酸エチル (60 mL) 中に溶解し、水 (3 × 40 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をジクロロメタン (3 mL) 中に溶解し、生成物が沈殿し始めた。シクロヘキサンを添加した (35 mL)。沈殿物を濾過によって収集し、シクロヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、透明油として 2, 4-ビス (4-(1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-フルオロベンズアミド)ブタン酸 (2) を得た。

10

【0124】

収量: 960 mg (92%)。

【0125】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 7.90 - 7.75 (m, 2 H); 7.65 - 7.40 (m, 5 H); 7.11 - 7.02 (m, 1 H); 4.91 - 4.79 (m, 1 H); 3.58 - 3.50 (s, 2 H); 2.10 - 1.70 (m, 4 H); 1.36 (s, 24 H)。

20

【0126】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

【0127】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.82 分、3.56 分、4.53 分。

【0128】

LC-MS m/z: 615.6 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、533.5 ($\text{M} + \text{H}$ - ピナコール)⁺、451.4 ($\text{M} + \text{H}$ - 2 × ピナコール)⁺。

【0129】

上記の酸 (2、200 mg、0.32 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) および水 (0.75 mL) 中に溶解した。メタ過ヨウ素酸ナトリウム (0.35 g、1.63 mmol) を添加し、得られる混合物を周囲温度 (24 °C) で 2 時間激しく攪拌し、その得られる懸濁液を真空下で蒸発させた。残渣を分取 LC/MS (SunFire Prep C18、5 μm、19 × 100 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA) によって精製して、白色固体として表題化合物 (3) を得た。

30

【0130】

収量: 50.0 mg (26%)。

【0131】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, H): 8.73 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 8.58 (t, J = 5.5 Hz, 1 H); 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 4 H); 7.70 - 7.50 (m, 6 H); 4.49 - 4.42 (m, 1 H); 3.54 - 3.43 (m, 2 H); 2.19 - 1.95 (m, 2 H)。

40

【0132】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

【0133】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.80 分。

【0134】

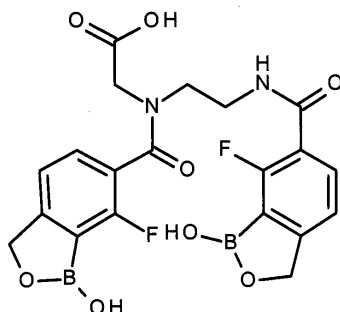
LC-MS m/z: 450.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

50

【 0 1 3 5 】

実施例 5

N - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサ
ボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジ
ヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン
 【 化 1 1 4 】

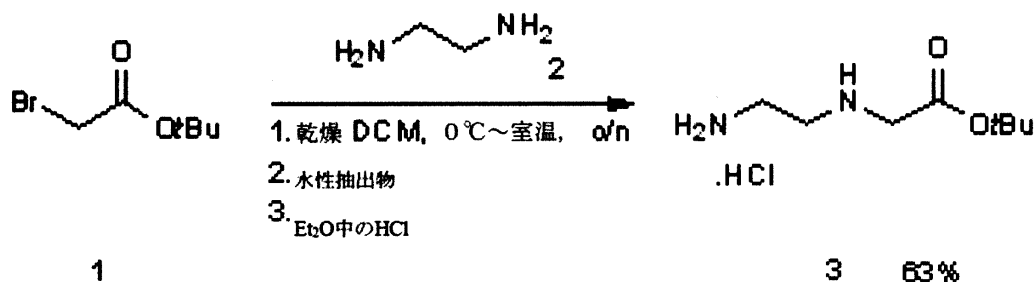


10

N - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサ
 ボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 -
 ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシ
 ンを、化学反応 4 および化学反応 5 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手
 順に従って合成した。

20

【 化 1 1 5 】



30

化学反応 4

【 0 1 3 6 】

エタン - 1 , 2 - ジアミン (2 , 4 4 . 0 m L 、 6 5 9 m m o l) を無水ジクロロメタ
 ン (3 0 0 m L) 中に溶解し、無水ジクロロメタン (2 0 m L) 中の 2 - プロモ酢酸 t e
 r t - ブチル (1 , 1 1 . 0 m L 、 8 1 . 7 m m o l) を、アルゴン雰囲気下で 0 にお
 いて、シリンジポンプ (3 m L / 時間) を使用して添加した。反応混合物を室温で 1 0 時
 間攪拌した。得られる混合物を水 (2 0 0 m L) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム
 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を低温ジエチルエーテル (1 5 0 m L) 中に溶解し
 、ジエチルエーテル中の 3 M 塩化水素溶液で沈殿させて、白色固体として t e r t - ブチ
 ル (2 - アミノエチル) グリシネート塩酸塩 (3) を得た。

40

【 0 1 3 7 】

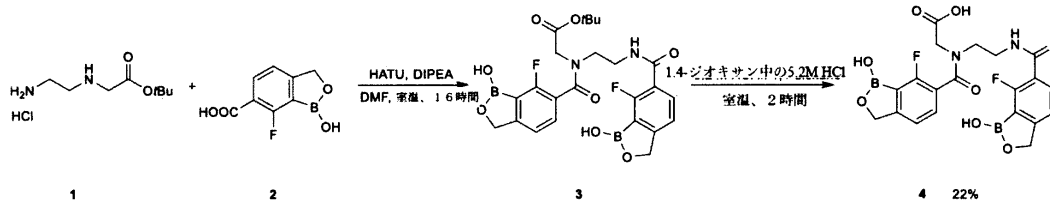
収量 : 1 0 . 8 g (6 3 %) 。

50

【0138】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 3.31 (s, 2 H); 2.83 - 2.75 (m, 2 H); 2.73 - 2.64 (m, 2 H); 1.47 (s, 9 H)。

【化116】



10

化学反応5

【0139】

7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (2.030 g, 1.53 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 中に溶解し、1 - ((ジメチルアミノ) (ジメチルイミノ) メチル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (V) (HATU, 0.58 g, 1.53 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.06 mL, 6.12 mmol) を添加した。5分後、tert - ブチル (2 - アミノエチル) グリシネート塩酸塩 (1.016 g, 0.77 mmol) を室温で反応混合物に添加し、反応物を16時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、エステル3をさらなる精製なしに次のステップに使用した。

20

【0140】

LC - MS 純度: 40% (ELSD)。

30

【0141】

LC - MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm x 50 mm, アセトニトリル / 水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.48 分。

【0142】

LC - MS m/z: 531.7 (M + H)⁺。

【0143】

tert - ブチル N - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシネート (3, < 0.77 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中の 5.2 M 塩化水素溶液中に溶解し、混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を分取 HPLC (Column X-Bridge, C18, 15 μm, 50 x 250 mm, アセトニトリル / 水 3:97 ~ 30:70 + 0.05% AA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン 4 を得た。

40

【0144】

収量: 81 mg (2.2%)。

【0145】

50

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H): 9.41 - 9.33 (m, 2 H); 8.42 - 8.18 (m, 1 H); 7.81 - 7.64 (m, 1 H); 7.43 - 7.11 (m, 3 H); 5.07 - 4.97 (m, 4 H); 4.22 (s, 1 H); 3.98 (s, 1 H); 3.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H); 3.60 - 3.40 (m, 3 H)。

【0146】

LC-MS純度: 96% (ELSD)。

【0147】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm \times 50 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.98分。

【0148】

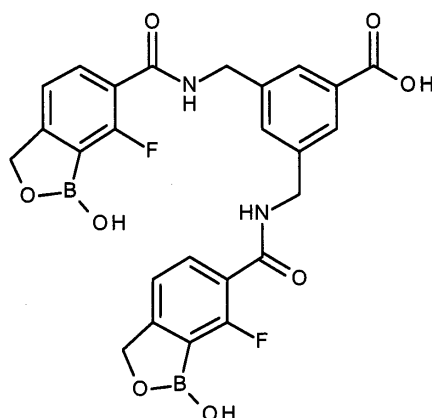
LC-MS m/z : 475.5 ($M+H$) $^+$ 。

【0149】

実施例 6

3,5-ビス((7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)メチル)安息香酸

【化117】



3,5-ビス((7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)メチル)安息香酸を、化学反応6に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

10

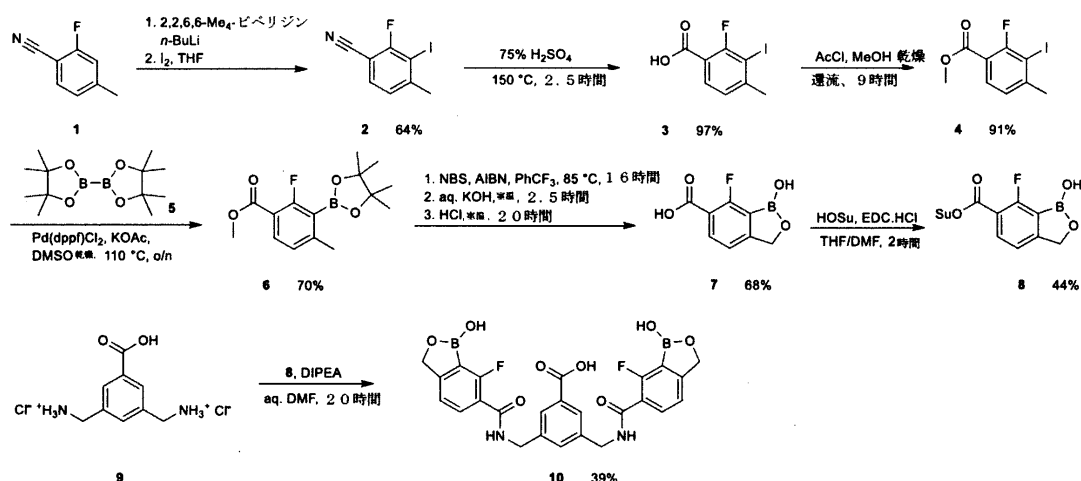
20

30

40

50

【化 1 1 8】



化学反応 6

【0 1 5 0】

ブチルリチウム（ヘキサン中 2.35 M、53.0 mL、125 mmol）を 20 分間にわたって無水テトラヒドロフラン（100 mL）中の 2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの窒素パージ溶液（17.7 g、125 mmol）に滴下し、内部温度を -35 未満に維持した。乾燥テトラヒドロフラン（50 mL）中の 2-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル（1.15.0 g、111 mmol）の溶液を、内部温度を -70 に保持する速度で上記の混合物に滴下した。次いで、混合物を -50 まで 45 分間温めた。テトラヒドロフラン（50 mL）中のヨウ素（31.0 g、122 mmol）の溶液を反応混合物に滴下し、内部温度を -60 未満に保持した。混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで、水（500 mL）中のチオ硫酸ナトリウム（10 g）の攪拌溶液に注ぐことによってクエンチした。混合物を 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（300 mL）で処理し、水相を分離し、再抽出した（100 mL）。混合した有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を共蒸発によってシリカ上に装填し、カラムクロマトグラフィ（Silicagel 60、0.063~0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/ジエチルエーテル 10:1）により、粗生成物を得て、これをメタノールから結晶化して、白色結晶固体として 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾニトリル（2）を得た。

【0 1 5 1】

収量：18.49 g（64%）。

【0 1 5 2】

R_F （ SiO_2 、シクロヘキサン/ジエチルエーテル 9:1）：0.35

【0 1 5 3】

^1H NMR スペクトル（300 MHz, CDCl_3 , H ）：7.48（dd, $J = 7.9$ および 6.5 Hz, 1 H）；7.17 - 7.12（m, 1 H），2.56（s, 3 H）。

【0 1 5 4】

75% 硫酸（29 mL）中の 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾニトリル（2.18.5 g、70.7 mmol）のスラリーを 150 で 2 時間攪拌した。冷却後、混合物を氷/水（275 g）上に注ぎ、沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、クリーム状固体として 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸（3）を得た。

【0155】

収量：19.18 g (97%)。

【0156】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H) : 13.30 (s, 1 H) ; 7.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H) ; 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) ; 2.47 (s, 3 H)。

【0157】

塩化アセチル (4.90 mL、68.7 mmol) を乾燥メタノール (75 mL) 中の2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸 (3、19.1 g、68.3 mmol) の攪拌懸濁液に0で滴下した。混合物を9時間還流させた。揮発性物質を減圧下での蒸発によって除去し、残渣を酢酸エチル (100 mL)、および重炭酸ナトリウム (100 mL) の飽和水溶液で処理した。混合物を、綿栓を通して濾過した (200 mL の酢酸エチル洗浄)。相を分離し、有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をイソプロパノール/水 (1:1、30 mL) から結晶化して、オフホワイト色の針状物として2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸メチル (4) を得た。

10

【0158】

収量：18.36 g (91%)。

【0159】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/ジエチルエーテル9:1) : 0.50

【0160】

20

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 7.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H) ; 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) ; 3.93 (s, 3 H) ; 2.52 (s, 3 H)。

【0161】

無水ジメチルスルホキシド (250 mL) 中の2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸塩 (4、18.5 g、62.9 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (5、24.0 g、94.4 mmol)、無水酢酸カリウム (18.5 g、189 mmol)、および[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) 錯体 (1.02 g、1.25 mmol) の溶液を、アルゴン雰囲気下で110において20時間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、水 (2000 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 x 500 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063~0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/ジクロロメタン9:1) によって精製して、2-フルオロ-4-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)安息香酸メチル (6) を得た。

30

収量：13.0 g (70%)。

【0162】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/ジクロロメタン9:1) : 0.30

【0163】

40

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) ; 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ; 3.90 (s, 3 H) ; 2.47 (s, 3 H) ; 1.39 (s, 12 H)。

【0164】

ベンゾトリフルオリド (170 mL) 中の2-フルオロ-4-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)安息香酸メチル (6、11.7 g、39.8 mmol)、1-ブロモピロリジン-2, 5-ジオン (NBS、9.20 g、51.7 mmol)、および2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (AIBN、0.33 g、1.99 mmol) の溶液を85で16時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、水酸化カリウム (80 mL) の12%水溶液を添加し

50

、反応混合物を室温で2時間撹拌した。水層を分離し、水酸化カリウム(50 mL)の12%水溶液の別の部分を有機層に添加し、反応混合物を室温でさらに30分間撹拌した。次いで、混合した水層を1 M塩酸水溶液で1未満のpHに酸性化し、周囲温度で20時間撹拌させた。沈殿物を濾過して、ベージュ色固体として7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(7)を得た。

【0165】

収量：5.34 g (68%)。

【0166】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO- d_6 , H): 9.39 (s, 1 H); 7.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H); 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H); 5.04 (s, 2 H)。

10

【0167】

LC-MS 純度：100% (ELSD)。

【0168】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm x 50 mm, アセトニトリル/水 35:65 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.95 分。

【0169】

LC-MS m/z : 373.4 ($M + H$)⁺。

【0170】

1-ヒドロキシ-2,5-ピロリジンジオン(HOSu, 1.17 g, 10.2 mmol)および3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩(EDC·HCl, 1.95 g, 10.2 mmol)を、テトラヒドロフラン/N,N-ジメチルホルムアミドの混合物(5:1, 50 mL)中の7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(7, 2.00 g, 10.2 mmol)の溶液に室温で添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌させた。次いで、揮発性物質を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(200 mL)中に溶解し、1 M塩酸水溶液(2 x 80 mL)およびブライン(1 x 50 mL)で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を高温2-プロパノール(50 mL)から再結晶化して、淡黄色固体として2,5-ジオキソピロリジン-1-イル7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(8)を得た。

20

30

【0171】

収量：1.30 mg (44%)。

【0172】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO- d_6 , H): 9.56 (s, 1 H); 8.15 (dd, $J = 7.9$ および 6.6 Hz, 1 H); 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H); 5.12 (s, 2 H); 2.84 (s, 4 H)。

【0173】

LC-MS 純度：100% (ELSD)。

【0174】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm x 50 mm, アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.20 分。

40

【0175】

LC-MS m/z : 294.4 ($M + H$)⁺。

【0176】

N,N-ジメチルホルムアミド/水の混合物(4:1, 10 mL)中の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(8, 200 mg, 0.68 mmol)、3,5-ビス(アミノメチル)安息香酸二塩酸塩(9, 86.0 mg, 0.34 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.36 mL)の溶液を、周囲温

50

度で20時間撹拌させた。次いで、反応混合物を蒸発させ、残りを20%水性アセトニトリル(15 mL)で沈殿させた。得られる懸濁液を水の追加の部分(20 mL)で希釈し、遠心分離した。次いで、固体を収集し、分取LC/MS(SunFire Prep C18、5 μ m、19 \times 100 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって生成し、凍結乾燥させて、白色固体として3,5-ビス((7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)メチル)安息香酸(10)を得た。

【0177】

収量: 71.0 mg (39%)。

【0178】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO- d_6 , H): 9.38 (s, 2 H); 8.99 - 8.87 (m, 2 H); 7.83 (s, 2 H); 7.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H); 7.55 (s, 1 H); 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H); 5.03 (s, 4 H); 4.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 4 H)。

【0179】

LC-MS純度: 100% (ELSD)。

【0180】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm \times 50 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA): 3.16分。

【0181】

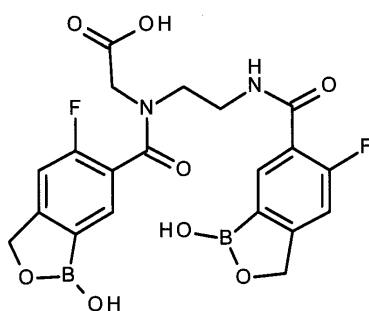
LC-MS m/z : 537.7 ($M+H$) $^+$ 。

【0182】

実施例7

N - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1,3 - ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1,3 - ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド)エチル)グリシン

【化119】



N - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1,3 - ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1,3 - ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド)エチル)グリシンを、化学反応7に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

10

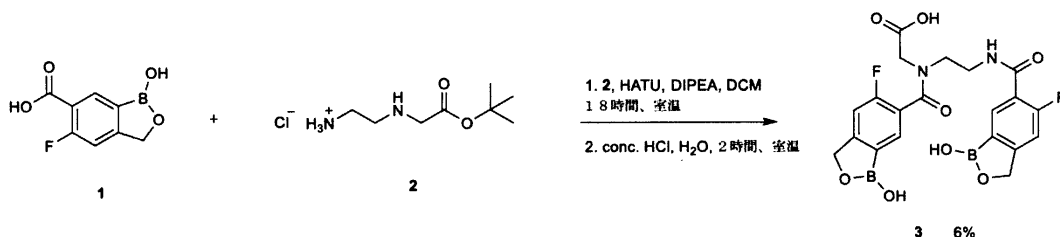
20

30

40

50

【化 1 2 0】



10

化学反応 7

【0 1 8 3】

ジクロロメタン (5 mL) 中の 5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (1、140 mg、0.71 mmol)、1 - ((ジメチルアミノ) (ジメチルイミノ) メチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (V) (HATU、265 mg、0.70 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL、1.79 mmol) の溶液を周囲温度で撹拌させた。5 分後、tert - ブチル (2 - アミノエチル) グリシンネート塩酸塩 (2、0.09 g、0.36 mmol) を室温で反応混合物に添加し、反応物を 18 時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、濃縮塩酸 (2 mL) を添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間撹拌させた。次いで、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を添加して、中性 pH を調整した。水層をアセトニトリル (3 × 10 mL) および酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。次いで、有機溶液を減圧下で蒸発させた。粗生成物 3 を分取 LC / MS (SunFire Prep C18、5 μm、19 × 100 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) によって精製した。次いで、単離した化合物 3 を分取 HPLC (Column X - Select、C18、15 μm、30 × 150 mm、アセトニトリル / 水 3 : 97 ~ 30 : 70 + 0.05 % AA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン (3) を得た。

20

30

【0 1 8 4】

収量 : 10 mg (6%)。

【0 1 8 5】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - d_6 , H) : 9.39 - 9.23 (m, 2 H) ; 8.55 - 8.22 (m, 1 H) ; 8.05 - 7.93 (m, 1 H) ; 7.67 - 7.63 (m, 1 H) ; 7.36 - 7.21 (m, 2 H) ; 5.00 - 4.97 (m, 4 H) ; 4.20 (s, 1 H) ; 3.88 (s, 1 H) ; 3.70 - 3.65 (m, 2 H) ; 3.57 - 3.53 (m, 2 H)。

40

【0 1 8 6】

LC - MS 純度 : 100 % (ELSD)。

【0 1 8 7】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 2.98 分。

【0 1 8 8】

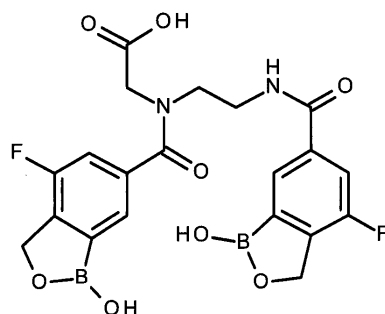
LC - MS m / z : 475.5 (M + H) +。

50

【 0 1 8 9 】

実施例 8

N - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサ
ボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジ
ヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン
 【 化 1 2 1 】

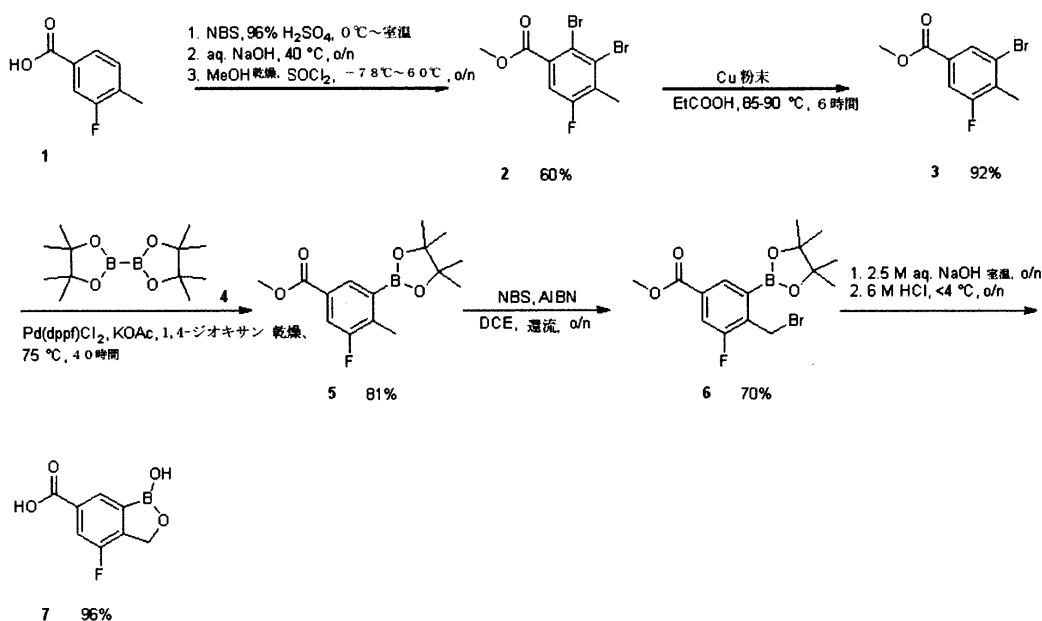


10

N - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサ
 サボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 -
 ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシ
 ンを、化学反応 8 および化学反応 9 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手
 順に従って合成した。

20

【 化 1 2 2 】



30

40

化学反応 8

【 0 1 9 0 】

硫酸 (96%、400 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸 (1、61.7 g
 、 400 mmol) の強く攪拌した溶液を外部氷水浴によって冷却し、N - プロモスクシ

50

ンイミド (72.0 g、405 mmol) を3回に分けて20分間添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、N-ブロモスクシンイミドの別の部分 (72.0 g、405 mmol) を一度に添加し、混合物全体を室温で一晩攪拌した。得られる懸濁液を氷水 (3.00 L) で希釈し、10分間攪拌した。固体を濾過し、水 (200 mL) で洗浄し、水 (3 × 600 mL) で粉碎し、可能な限り吸い出す。湿潤固体を水 (400 mL) 中に懸濁し、室温で攪拌し、水酸化ナトリウム溶液 (200 mL の水中 50.0 g、1.25 mol) を添加した。得られる溶液を40 まで一晩加熱した。わずかに濁った溶液の濾過により、澄んだ黄色がかった濾液を得て、これに重硫酸カリウム溶液 (400 mL の水中 180 g、1.32 mol) を添加した。白色沈殿物を、ジクロロメタン/テトラヒドロフラン 4 : 1 の混合物 (2 × 500 mL) で抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させて、白色固体残渣を得た。塩化チオニル (30.0 mL、413 mmol) を、無水メタノール (500 mL) 中のこの残渣の攪拌冷却した (-78) 懸濁液に添加した。反応混合物を室温まで温め、次いで、60 まで一晩加熱した。溶液を室温まで冷却し、4 で一晩保持した。結晶材料を濾過し、メタノール (2 × 50 mL)、tert-ブチルメチルエーテル (2 × 50 mL) で洗浄し、真空下で濾過して、無色結晶として2,3-ジプロモ-5-フルオロ-4-メチル安息香酸メチル (2) を得た。

【0191】

収量：78.2 g (60%)。

【0192】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) ; 3.94 (s, 3 H) ; 2.46 (d, J = 2.3 Hz, 3 H)。

【0193】

LC-MS 純度：98% (UV)。

【0194】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 40 : 60 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 4.55 分。

【0195】

LC-MS m/z : 327.2 (M+H)⁺。

【0196】

プロピオン酸 (100 mL) 中の微粉末銅 (44.0 g、692 mmol) および 2,3-ジプロモ-5-フルオロ-4-メチル安息香酸メチル (2, 75.2 g、231 mmol) の懸濁液を攪拌し、85 ~ 90 まで6時間加熱し、室温まで冷却し、シクロヘキサン/トルエン (3 : 1、800 mL) の混合物で希釈した。反応混合物を水 (3 × 200 mL)、10% 重硫酸カリウム水溶液 (2 × 200 mL)、およびブライン (2 × 300 mL) で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させて、黄色がかった油を得て、これを (Silicagel 60、0.040 ~ 0.060 mm、溶離液：シクロヘキサン/トルエン 3 : 1) によって精製して、無色結晶として3-プロモ-5-フルオロ-4-メチル安息香酸メチル (3) を得た。

【0197】

収量：52.5 g (92%)。

【0198】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 7.51 (s, 1 H) ; 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) ; 3.86 (s, 3 H) ; 2.37 (d, J = 2.4 Hz, 3 H)。

【0199】

LC-MS 純度：99% (UV)。

【0200】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 40 : 60 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.72 分。

【0201】

LC-MS m/z : 347.3 (M+H)⁺。

【0202】

3-プロモ-5-フルオロ-4-メチル安息香酸メチル(3、51.9 g、210 mmol)を無水1,4-ジオキサン(400 mL)中に溶解し、無水酢酸カリウム(65.3 g、666 mmol)およびビス(ピナコラート)ジボロン(4、75.1 g、296 mmol)を室温で添加し、この混合物を脱気した。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.88 g、2.57 mmol)を添加し、混合物をアルゴン雰囲気下で75℃まで40時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、トルエン(1.1 L)中に溶解し、水(2×200 mL)で抽出した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、減圧下で蒸発させ、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液:トルエン/酢酸エチル9:1)によって精製して、白色固体として3-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(5)を得た。

10

【0203】

収量: 50.0 g (81%)。

【0204】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.20 (s, 1 H); 7.70 (d, J = 10.0 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 2.50 (s, 3 H); 1.36 (s, 12 H)。

20

【0205】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

【0206】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水40:60~100:0+0.1%FA): 6.12分。

【0207】

LC-MS m/z : 295.4 (M+H)⁺。

【0208】

アゾビスイソブチロニトリル(AIBN、0.86 g、5.20 mmol)およびN-プロモスクシンイミド(NBS、25.4 g、143 mmol)を、1,2-ジクロロエタン(200 mL)中の3-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(5、40.0 g、136 mmol)の溶液に添加した。混合物を一晩還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン(500 mL)で希釈し、水(2×500 mL)で抽出した。有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させて、黄色がかった結晶として4-(プロモメチル)-3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(6)を得た。生成物をさらなる精製なしに次のステップで使用した。

30

【0209】

収量: 35.5 g (70%)。

【0210】

LC-MS 純度: 96% (ELSD)。

【0211】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水40:60~100:0+0.1%FA): 6.53分。

【0212】

LC-MS m/z : 373.4 (M+H)⁺。

【0213】

4-(プロモメチル)-3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3

50

, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (6, 7.46 g, 20.0 mmol) を、2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (40.0 mL, 100 mmol) と室温で一晩撹拌した。6 M 塩酸水溶液 (20.0 mL, 120 mmol) を添加し、混合物を 30 分間撹拌し、4 で一晩保持した。白色沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、空気乾燥させて、白色固体として 4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (7) を得て、これをさらなる精製なしに次のステップで使用した。

【0214】

収量: 3.76 g (96%)。

【0215】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 12.8 (s, 1 H); 9.57 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H); 5.14 (s, 2 H)。

【0216】

LC-MS 純度: 95% (ELSD)。

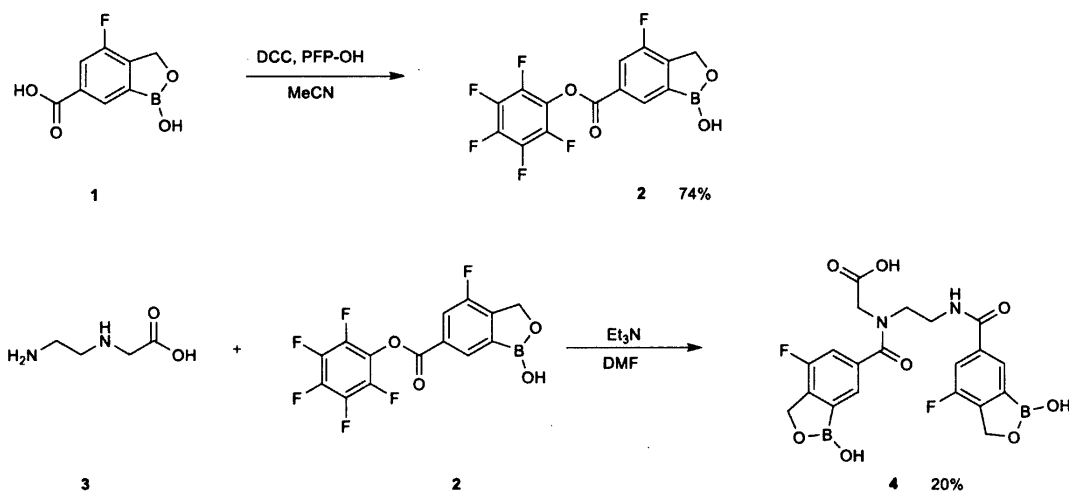
【0217】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル / 水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.22 分。

【0218】

LC-MS m/z : 197.4 ($M + H$)⁺。

【化123】



化学反応 9

【0219】

4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (1, 0.30 g, 1.53 mmol) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解した。2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノール (0.28 g, 1.53 mmol) および N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.32 g, 1.53 mmol) を室温で添加した。16 時間撹拌した後、沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、白色固体としてペルフルオロフェニル 4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキシレート (2) を得た。

【0220】

収量: 0.41 g (74%)。

【0221】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H): 9.72 (s, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H); 5.23 (s, 2 H)。

【0222】

(2-アミノエチル)グリシン (3.06 g, 0.50 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中に溶解し、トリエチルアミン (0.42 mL, 3.00 mmol) およびペルフルオロフェニル 4-フルオロ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート (2.40 g, 1.00 mmol) を室温で添加した。室温で16時間撹拌した後、全ての揮発性物質を次いで減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (40 mL) から沈殿させ、分取HPLC (SunFire Prep C18, 5 μm , 19 \times 100 mm, アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N-(4-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(4-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)エチル)グリシン (4) を得た。

10

【0223】

収量: 47.0 mg (20%)。

【0224】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H): 12.83 (bs, 1 H); 9.63 - 9.41 (m, 2 H); 8.78 - 8.52 (m, 1 H); 8.13 - 7.92 (m, 1 H); 7.79 - 7.45 (m, 2 H); 7.22 - 6.99 (m, 1 H); 5.19 - 5.01 (m, 4 H); 4.20 (s, 1 H); 4.00 (s, 1 H); 3.71 - 3.36 (m, 4 H)。

20

【0225】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

【0226】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm \times 50 mm, アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.19 分。

【0227】

LC-MS m/z: 475.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

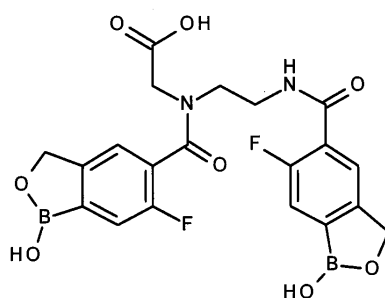
30

【0228】

実施例 9:

N-(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-5-カルボニル)-N-(2-(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-5-カルボキサミド)エチル)グリシン

【化124】

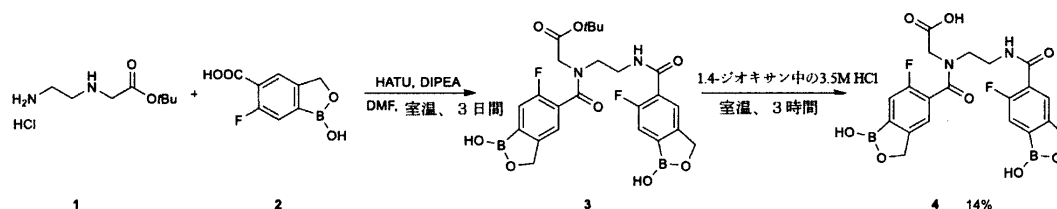


40

50

N - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - N - (2 - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボキサミド) エチル) グリシンを、化学反応 10 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 2 5】



化学反応 10

【 0 2 2 9 】

6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボン酸 (2 . 0 2 5 g 、 1 . 2 7 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 中に溶解し、1 - ((ジメチルアミノ) (ジメチルイミノ) メチル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U 、 0 . 4 9 g 、 1 . 2 7 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 8 9 m L 、 5 . 1 0 m m o l) を添加した。5 分後、tert - ブチル (2 - アミノエチル) グリシネート塩酸塩 (1 . 0 1 3 g 、 0 . 6 4 m m o l) を室温で反応混合物に添加し、反応を 3 日間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、エステル 3 をさらなる精製なしに次のステップに使用した。

【 0 2 3 0 】

LC - MS 純度 : 6 6 % (E L S D) 。

【 0 2 3 1 】

LC - MS Rt (K i n e t e x C 1 8 、 4 . 6 m m × 5 0 m m 、 アセトニトリル / 水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 3 . 5 5 分。

【 0 2 3 2 】

LC - MS m / z : 5 3 1 . 5 (M + H) ⁺ 。

【 0 2 3 3 】

tert - ブチル N - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - N - (2 - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボキサミド) エチル) グリシネート (3 、 < 0 . 6 4 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中の 3 . 5 M 塩化水素溶液中に溶解し、混合物を室温で 3 時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を分取 HPLC (C o l u m n X - S e l e c t 、 C 1 8 、 1 5 μ m 、 3 0 × 1 5 0 m m 、 アセトニトリル / 水 3 : 9 7 ~ 3 0 : 7 0 + 0 . 0 5 % A A) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - N - (2 - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボキサミド) エチル) グリシン 4 を得た。

【 0 2 3 4 】

収量 : 0 . 0 4 g (1 4 %) 。

【 0 2 3 5 】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , ^1H): 9.53 - 9.40 (m, 2 H); 8.55 - 8.23 (m, 1 H); 7.67 - 7.40 (m, 3 H); 7.36 - 7.22 (m, 1 H); 5.04 - 4.94 (m, 3 H); 4.76 (bs, 1 H); 4.22 (s, 1 H); 3.97 (s, 1 H); 3.73 - 3.64 (m, 2 H); 3.58 - 3.52 (m, 2 H)。

【0236】

LC-MS純度: 100% (ELSD)。

【0237】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.97分。

10

【0238】

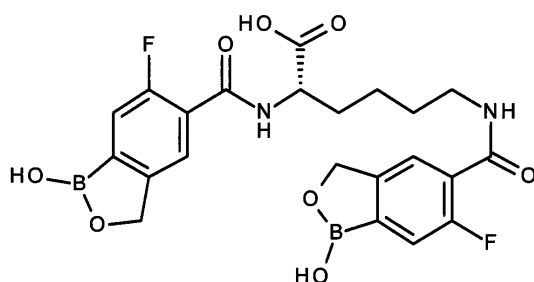
LC-MS m/z : 475.4 ($M+H$)⁺。

【0239】

実施例 10

N^2, N^6 -ビス(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール-5-カルボニル)-L-リジン

【化126】

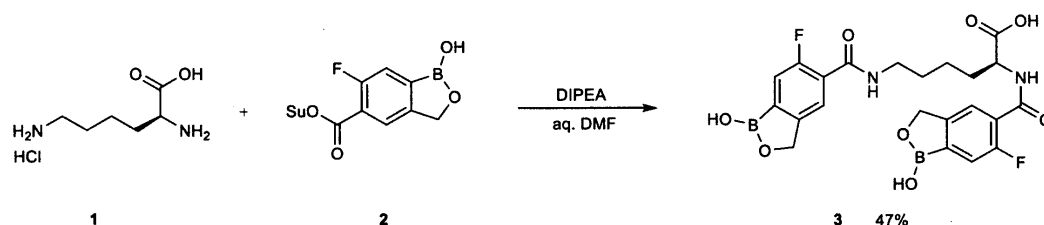


20

N^2, N^6 -ビス(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール-5-カルボニル)-L-リジンを化学反応11に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

30

【化127】



40

化学反応11

【0240】

L-リシン塩酸塩 (1.68.0 mg、0.38 mmol) を N, N -ジメチルホルムアミド (6 mL) および水 (3 mL) 中に溶解した。 N, N -ジイソプロピルエチルアミン (0.39 mL、2.25 mmol) および 2,5-ジオキサピロリジン-1-イル6-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール

50

- 5 - カルボキシレート (2、0.22 g、0.75 mmol) を室温で添加した。3時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を分取 HPLC (Column X-Bridge、C18、15 μ m、30 \times 150 mm、アセトニトリル/水 3 : 97 ~ 30 : 70 + 0.05 % AA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N², N⁶ - ビス (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジン (3) を得た。

【0241】

収量 : 89.0 mg (47%)。

【0242】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO-d₆, δ) : 12.65 (bs, 1 H) ; 9.41 (d, J = 5.9 Hz, 2 H) ; 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) ; 8.39 (t, J = 5.3 Hz, 1 H) ; 7.62 - 7.53 (m, 2 H) ; 7.53 - 7.43 (m, 2 H) ; 4.97 (d, J = 5.5 Hz, 4 H) ; 4.41 - 4.29 (m, 1 H) ; 3.30 - 3.20 (m, 2 H) ; 1.88 - 1.68 (m, 2 H) ; 1.60 - 1.37 (m, 4 H)。

10

【0243】

LC-MS 純度 : 97 % (ELSD)。

【0244】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm \times 50 mm、アセトニトリル/水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 3.08 分。

20

【0245】

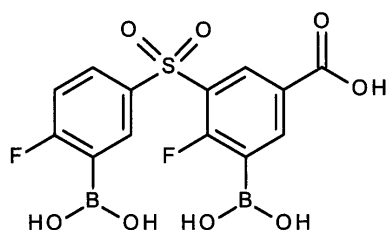
LC-MS m/z : 503.5 (M + H)⁺。

【0246】

実施例 11

3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - フルオロ安息香酸

【化128】

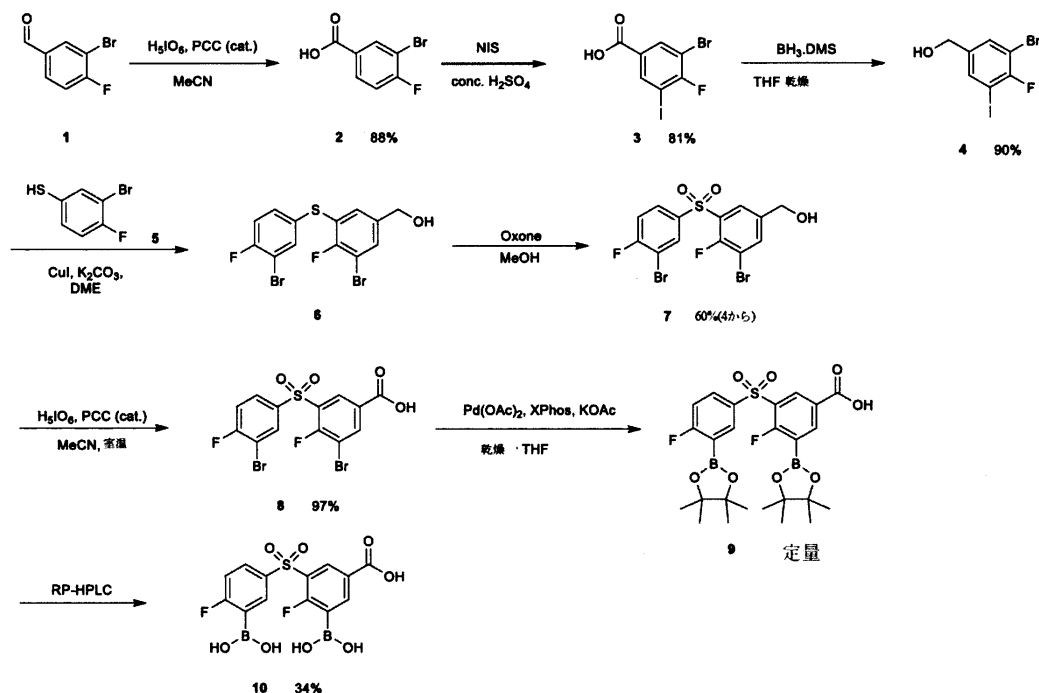


30

3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - フルオロ安息香酸を、化学反応 12 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

40

【化 1 2 9】



10

20

化学反応 1 2

【 0 2 4 7】

3 - ブロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒド (1、4.06 g、20.0 mmol) および過ヨウ素酸 (5.02 g、22.0 mmol) をアセトニトリル (100 mL) 中に懸濁し、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC、86.0 mg、0.40 mmol) を攪拌しながら添加した。得られる粘性懸濁液を2時間攪拌し、次いでその半分の体積まで濃縮した。水 (300 mL) を攪拌しながら添加し、白色固体の沈殿物を得て、これを濾過によって収集し、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、空気乾燥させて、3 - ブロモ - 4 - フルオロ安息香酸 (2) を得た。

30

【 0 2 4 8】

収量：3.85 g (88%)。

【 0 2 4 9】

3 - ブロモ - 4 - フルオロ安息香酸 (2、2.19 g、10.0 mmol) を硫酸 (25 mL) 中に溶解し、N - ヨードスクシンイミド (NIS、2.47 g、3.00 mmol) を攪拌しながら複数回に分けて添加した。次いで反応混合物を1時間攪拌し、次いで氷冷水 (150 mL) に注いで、生成物を沈殿させ、これを水 (2 × 20 mL) で洗浄し、空気乾燥させた。粗酸をトルエンから再結晶化して、オフホワイト色固体として表題化合物 3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ヨード安息香酸 (3) を得た。

40

【 0 2 5 0】

収量：2.46 g (81%)。

【 0 2 5 1】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 9.60 (bs, 1 H) ; 8.30 (s, 1 H) ; 8.13 (s, 1 H)。

【 0 2 5 2】

3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ヨード安息香酸 (3、1.72 g、5.00 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) 中に溶解し、氷浴中で0℃まで冷却した。純ボ

50

ラン - ジメチルスルフィド (1 . 0 0 m L 、 1 0 . 0 m m o l) を添加し (ガス発生) 、得られる混合物を 1 6 時間 (一晚) 撹拌した。反応混合物をメタノール (2 m L) で注意深くクエンチし、蒸発乾固させ、残渣をメタノール (2 × 1 0 m L) と共蒸留した。得られる固体を n - ヘキサンで粉碎し、濾過して、白色固体として (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ヨードフェニル) メタノール (4) を得た。

【 0 2 5 3 】

収量 : 1 . 4 8 g (9 0 %) 。

【 0 2 5 4 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , CDCl_3 , H) : 7 . 7 4 - 7 . 6 6 (m , 1 H) ; 7 . 5 8 - 7 . 5 0 (m , 1 H) ; 4 . 6 4 (s , 2 H) ; 1 . 8 7 (b s , 1 H) 。

10

【 0 2 5 5 】

(3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ヨードフェニル) メタノール (4 、 8 2 5 m g 、 2 . 5 0 m m o l) 、無水炭酸カリウム (6 9 0 m g 、 5 . 0 0 m m o l) 、ヨウ化銅 (9 5 . 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 、および 3 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼンチオール (5 、 7 7 6 m g 、 3 . 7 5 m m o l) を乾燥 1 , 2 - ジメトキシエタン (1 0 m L) 中に懸濁し、得られる懸濁液を 8 0 で 4 8 時間撹拌した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、セライト (酢酸エチルで洗浄) を通して濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (*Silicagel* 6 0 、 0 . 0 6 3 ~ 0 . 2 0 0 m m 、溶離液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) によって精製して、無色油として 6 を得た。これをメタノール (1 0 m L) および水 (5 m L) 中に溶解し、ペルオキシ硫酸カリウム (2 . 3 0 g 、 3 . 7 5 m m o l) を複数回に分けて添加した。1 6 時間撹拌した後、反応混合物を酢酸エチル (5 0 m L) 中に取り込み、水 (3 0 m L) およびブライン (3 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (*Silicagel* 6 0 、 0 . 0 6 3 ~ 0 . 2 0 0 m m 、溶離液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、無色固体として (3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - フルオロフェニル) メタノール (7) を得た。

20

【 0 2 5 6 】

収量 : 6 6 3 m g (6 0 %) 。

30

【 0 2 5 7 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , CDCl_3 , H) : 8 . 2 6 - 8 . 1 9 (m , 1 H) ; 8 . 0 5 - 7 . 9 7 (m , 2 H) ; 7 . 8 9 - 7 . 8 3 (m , 1 H) ; 7 . 3 6 - 7 . 2 6 (m , 1 H , CHCl_3 と重複) ; 4 . 7 9 (s , 2 H) ; 2 . 1 8 (b s , 1 H) 。

【 0 2 5 8 】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (E L S D) 。

【 0 2 5 9 】

LC - MS Rt (*Kinetex* C 1 8 、 4 . 6 m m × 5 0 m m 、アセトニトリル / 水 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 2 . 1 4 分。

40

LC - MS m / z : 4 4 3 . 2 (M + H) $^+$ 。

【 0 2 6 0 】

(3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - フルオロフェニル) メタノール (7 と、 6 2 1 m g 、 1 . 4 0 5 m m o l) および過ヨウ素酸 (7 0 7 m g 、 3 . 1 m m o l) をアセトニトリル (1 0 m L) 中に懸濁し、クロロクロム酸ピリジニウム (P C C 、 1 5 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を撹拌しながら添加した。得られる粘性懸濁液を 1 6 時間撹拌し、次いで混合物を酢酸エチル (3 0 m L) 中に取り込み、水 (3 0 m L) およびブライン (3 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、無色固体として純粋な 3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - フルオロ安息香酸 (8) を得た。

50

【0261】

収量：620mg(97%)。

【0262】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl_3 , H): 8.52 - 8.46 (m, 1 H); 8.33 - 8.26 (m, 1 H); 8.07 - 8.00 (m, 1 H), 7.86 - 7.79 (m, 1 H), 7.22 - 7.13 (s, 1 H); 4.24 (bs, 1 H)。

【0263】

LC-MS純度：100%(ELSD)。

【0264】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6mm×50mm、アセトニトリル/水50:50~100:0+0.1%FA): 2.66分。

【0265】

LC-MS m/z: 457.8 (M+H)⁺。

【0266】

25mLの反応槽を酢酸カリウム(392mg、4.00mmol)で満たし、塩を真空下で110において1時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、3-プロモ-5-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-フルオロ安息香酸(8、364mg、0.80mmol)、酢酸パラジウム(9.0mg、0.04mmol)、2-ジクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos、38.0mg、0.08mmol)、およびビス(ピナコラート)ジボロン(447mg、1.76mmol)で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルし(この手順を2回繰り返した)、無水テトラヒドロフラン(4mL)をシリンジで添加し、槽をゴムセプタムで密封し、60に予熱した加熱浴に浸漬した。400rpmで20時間(一晚)撹拌した後、反応混合物をジクロロメタン(15mL)で希釈し、さらなるジクロロメタン(3×5mL)を用いてセライトの短いプラグ(3.00g)を通して迅速に濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ベージュ色発泡体として粗4-フルオロ-3-(4-フルオロ-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)フェニル)スルホニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(9)を得た。この材料の一部を分取LC-MS(SunFire Prep C18、5μm、19×100mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって精製した(ピナコールエステル加水分解が自発的に生じた)。画分をプールし、凍結乾燥させて、白色固体として3-ボロノ-5-(3-ボロノ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-フルオロ安息香酸(10)を得た。

【0267】

収量：34mg(11%)。

【0268】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, アセトン- d_6 /D₂O, 10:1, H): 8.70 - 8.64 (m, 1 H); 8.59 - 8.53 (m, 1 H); 8.35 - 8.28 (m, 1 H), 8.14 - 8.05 (m, 1 H), 7.38 - 7.28 (s, 1 H)。

【0269】

LC-MS純度：100%(ELSD)。

【0270】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6mm×50mm、アセトニトリル/水20:80~100:0+0.1%FA): 3.28分。

【0271】

LC-MS m/z: 387.4 (M+H)⁺。

【0272】

10

20

30

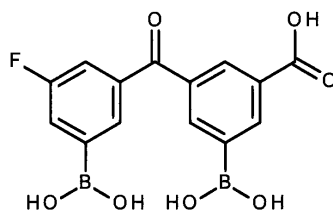
40

50

実施例 1 2

3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) 安息香酸

【化 1 3 0】

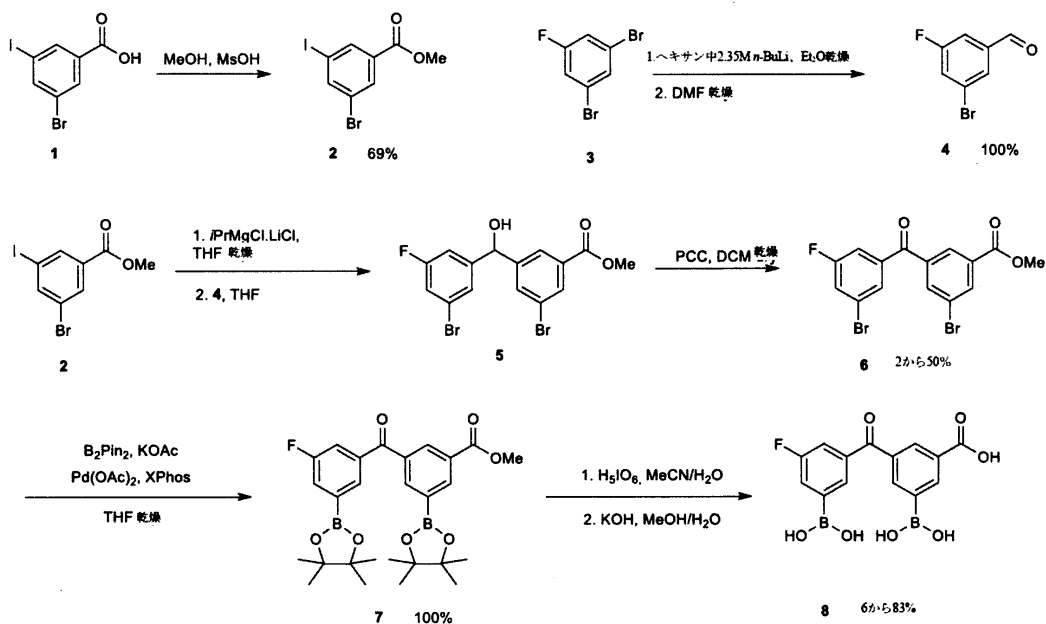


10

【 0 2 7 3 】

3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) 安息香酸を、化学反応 1 3 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 3 1】



20

30

化学反応 1 3

【 0 2 7 4 】

3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸 (1、6.52 g、20.0 mmol) をメタノール (40 mL) 中に懸濁し、メタンスルホン酸 (0.4 mL) を添加した。得られる混合物を 60 (油浴) で 16 時間攪拌した。得られる透明溶液を冷凍庫で - 20 まで 16 時間冷却し、得られる固体を濾過によって収集し、冷却した (- 20) メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイト色固体として 3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (2) を得た。

【 0 2 7 5 】

収量 : 4.70 g (69%)。

【 0 2 7 6 】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.30 (s, 1 H)

40

50

; 8.14 (s, 1 H); 8.04 (s, 1 H); 3.93 (s, 1 H)。

【0277】

1, 3 - ジブロモ - 5 - フルオロベンゼン (3.063 mL、5.00 mmol) を乾燥ジエチルエーテル (15 mL) 中に溶解し、-78℃まで冷却した。ヘキサン中の2.35 M n - ブチルリチウム (2.20 mL、ヘキサン中2.35 M、5.25 mmol) を攪拌しながら滴下した。15分後、乾燥N, N - ジメチルホルムアミド (0.77 mL、10.0 mmol) を添加し、得られる混合物を15分間攪拌し、次いで周囲温度まで温めた。1時間後、反応混合物を1 M 塩酸水溶液 (15 mL) でクエンチした。層を分離し、有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させて、黄色がかった油として3 - ブロモ - 5 - フルオロベンズアルデヒド (4) を得て、これを冷凍庫で保存して固化した。

10

【0278】

収量: 1.02 g (100%)。

【0279】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 9.92 (s, 1 H); 7.80 (bs, 1 H); 7.50 (bs, 2 H)。

【0280】

3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (2.341 mg、1.00 mmol) を窒素雰囲気下で乾燥テトラヒドロフラン (4 mL) 中に溶解し、-40℃まで冷却した。テトラヒドロフラン (0.80 mL、1.05 mmol) 中の1.3 M イソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体をゆっくりと滴下した。30分後、3 - ブロモ - 5 - フルオロベンズアルデヒド (4, 243 mg、1.20 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (0.5 mL) を用いて添加した。得られる混合物を室温まで一晩 (16時間) 温めた。0.5 M 塩酸水溶液 (5 mL) を添加することによって反応物をクエンチし、酢酸エチル (1 x 20 mL) で抽出した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液: シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1 ~ 6 : 1) によって精製して、無色油として3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) 安息香酸メチル (5) を得た。これを乾燥ジクロロメタン (5 mL) 中に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC、200 mg、0.93 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を一晩 (16時間) 攪拌し、その後2 - プロパノール (0.3 mL) でクエンチした。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をセライトSで覆われたシリカゲルプラグ (5 g) を通して濾過し、ジクロロメタン (2 x 10 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液: シクロヘキサン / ジクロロメタン 6 : 1 ~ 2 : 1) によって精製して、無色固体として3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾイル) 安息香酸メチル (6) を得た。

20

30

【0281】

収量: 208 mg (50%)。

40

【0282】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.43 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 8.11 (s, 1 H); 7.71 (s, 1 H); 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1 H); 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 3.97 (s, 3 H)。

【0283】

LC - MS 純度: 100% (ELSD)。

【0284】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル / 水 70 : 30 ~ 100 : 0 + 0.1% FA): 2.84 分。

50

【0285】

LC-MS m/z : 分子油も断片も検出することができなかった。

【0286】

25 mLの反応槽を酢酸カリウム(188 mg、1.92 mmol)で満たし、塩を真空下で110 °Cにおいて1時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、3-ブロモ-5-(3-ブロモ-5-フルオロベンゾイル)安息香酸メチル(6、200 mg、0.48 mmol)、酢酸パラジウム(5.40 mg、0.24 mmol)、2-ジクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(X Phos、23.0 mg、0.48 mmol)、およびビス(ピナコラート)ジボロン(270 mg、1.06 mmol)で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルし(この手順を2回繰り返した)、無水テトラヒドロフラン(3 mL)をシリンジで添加し、槽をゴムセプタムで密封し、60 °Cに予熱した加熱浴に浸漬した。400 rpmで16時間(一晚)撹拌した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、シクロヘキサン(24 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×10 mL)を用いてセライトSで覆われたシリカの短いプラグ(5 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色がかったワックス状固体として、3-(3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(7)を得た。

10

【0287】

収量:245 mg(100%)。

20

【0288】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl_3 , H): 8.69(s, 1 H); 8.48(s, 1 H); 8.38(s, 1 H); 7.97(s, 1 H); 7.72(d, $J=8.5$ Hz, 1 H); 7.54(d, $J=9.0$ Hz, 1 H); 3.95(s, 3 H); 1.36(s, 12 H); 1.35(s, 12 H)。

【0289】

LC-MS 純度:100%(ELSD)。

【0290】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水70:30~100:0+0.1%FA):3.79分。

30

【0291】

LC-MS m/z : 511.6 (M+H)⁺。

【0292】

3-(3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(7、245 mg、0.48 mmol)をアセトニトリル(3 mL)および水(0.6 mL)中に溶解した。過ヨウ素酸(438 mg、1.92 mmol)を添加し、得られる混合物を周囲温度で1時間激しく撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(20 mL)中に取り込み、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をメタノール(3 mL)および水(0.3 mL)中に溶解し、水酸化カリウム(270 mg、4.80 mmol)を一度に添加した。反応混合物を48時間撹拌し、1 M水酸化カリウム水溶液(5 mL)および水(10 mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×7 mL)で洗浄した。水相を濃縮塩酸(3 mL)の添加によって酸性化し、酢酸エチル(15 mL)で抽出した。有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を最小量の湿潤(水と十分に振盪された)2-メチルテトラヒドロフラン中に溶解し、その溶液を氷冷n-ヘキサン(5 mL)に撹拌しながら滴下し、生成物の沈殿物を得た。固体を濾過によって収集し、シクロヘキサン(2×5 mL)で洗浄して、オフホワイト色固体として表題の3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-フルオロベンゾイル)安息香酸(8)を得た。

40

50

【 0 2 9 3 】

収量：133.0 mg (83%)。

【 0 2 9 4 】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, アセトン- d_6 / D_2O ; 10:1, H):
 8.75 (s, 1 H); 8.47 - 8.40 (m, 2 H); 8.05 (s, 1 H);
 7.85 - 7.78 (m, 1 H); 7.60 - 7.53 (m, 1 H)。

【 0 2 9 5 】

LC-MS 純度：100% (ELSD)。

【 0 2 9 6 】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 20:80 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.52 分。 10

【 0 2 9 7 】

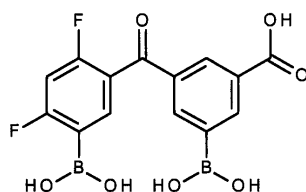
LC-MS m/z: 333.4 (M+H)⁺。

【 0 2 9 8 】

実施例 13

3 - ボロノ - 5 - (5 - ボロノ - 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) 安息香酸

【 化 1 3 2 】



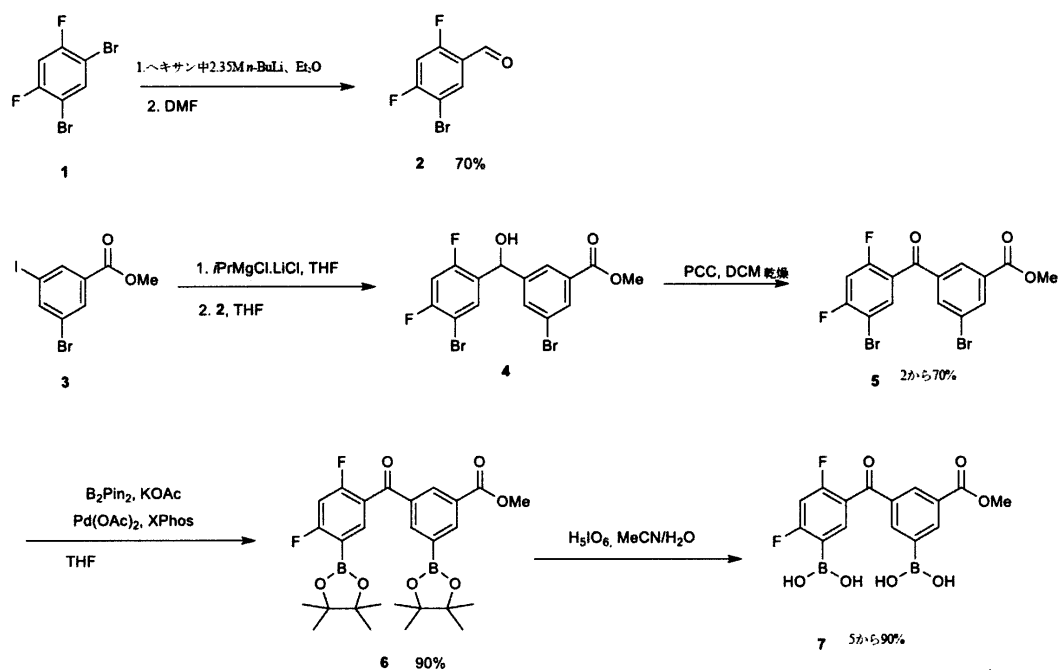
20

3 - ボロノ - 5 - (5 - ボロノ - 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) 安息香酸を、化学反応 14 および化学反応 15 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。 30

40

50

【化 1 3 3】



化学反応 1 4

【 0 2 9 9】

1, 5 - ジブロモ - 2, 4 - ジフルオロベンゼン (1、1.36 g、5.00 mmol) を乾燥ジエチルエーテル (15 mL) 中に溶解し、-78℃まで冷却した。ヘキサン中の 2.35 M n - ブチルリチウム (2.20 mL、5.25 mmol) を攪拌しながら滴下した。15 分後、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (0.77 mL、10.0 mmol) を添加し、得られる混合物を 15 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温めた。1 時間後、反応混合物を 1.0 M 塩酸水溶液 (15 mL) でクエンチした。層を分離し、有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 20 : 1) によって精製し、無色油としての 5 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド (2) を冷凍庫で保存して固化した。

【 0 3 0 0】

収量：780 mg (70%)。

【 0 3 0 1】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 10.26 (s, 1 H) ; 8.14 (dd, $J = 9.6$ および 8.0 Hz, 1 H) ; 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)。

【 0 3 0 2】

3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (3、681 mg、2.00 mmol) を窒素雰囲気下で乾燥テトラヒドロフラン (4 mL) 中に溶解し、-40℃まで冷却した。テトラヒドロフラン (1.7 mL、2.20 mmol) 中の 1.3 M イソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体をゆっくりと滴下した。30 分後、5 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド (2、530 mg、2.40 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (0.5 mL) を用いて添加した。得られる混合物を室温まで一晩 (16 時間)

10

20

30

40

50

温めた。0.5 M塩酸水溶液(15 mL)を添加することによって反応物をクエンチし、酢酸エチル(1×30 mL)で抽出した。有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.063~0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル8:1)によって精製して、無色油として3-プロモ-5-(5-プロモ-2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル安息香酸メチル(4)を得た。これを乾燥ジクロロメタン(7 mL)中に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC、491 mg、2.28 mmol)を添加した。次いで、反応混合物を一晩(16時間)攪拌し、その後2-プロパノール(0.6 mL)でクエンチした。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をセライトSで覆われたシリカゲルプラグ(10 g)を通して濾過し、ジクロロメタン(2×20 mL)で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.063~0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/ジクロロメタン6:1~2:1)によって精製して、無色固体として3-プロモ-5-(5-プロモ-2,4-ジフルオロベンゾイル)安息香酸メチル(5)を得た。

【0303】

収量：606 mg (70%)。

【0304】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.41 (s, 1H); 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 7.04 (dd, J = 9.3および8.1 Hz, 1H); 3.96 (s, 3H)。

【0305】

LC-MS純度：100% (ELSD)。

【0306】

LC-MS Rt (Kinex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水70:30~100:0+0.1%FA): 2.76分。

【0307】

LC-MS m/z: 435.3 (M+H)⁺。

【0308】

25 mLの反応槽を酢酸カリウム(524 mg、5.35 mmol)で満たし、塩を真空下で110 °Cにおいて1時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、メチル3-プロモ-5-(5-プロモ-2,4-ジフルオロベンゾイル)安息香酸メチル(5、581 mg、1.34 mmol)、酢酸パラジウム(9.00 mg、0.04 mmol)、2-ジクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos、38.0 mg、0.08 mmol)、およびビス(ピナコラート)ジボロン(748 mg、2.94 mmol)で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルし(この手順を2回繰り返した)、無水テトラヒドロフラン(6 mL)をシリンジで添加し、槽をゴムセブタムで密封し、60 °Cに予熱した加熱浴に浸漬した。400 rpmで16時間(一晩)攪拌した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、シクロヘキサン(18 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×10 mL)を用いてセライトSで覆われたシリカの短いプラグ(5.0 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色がかったワックス状固体として、3-(2,4-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(6)を得た。これをアセトニトリル(8 mL)および水(2 mL)中に溶解した。過ヨウ素酸(1.22 g、5.35 mmol)を添加し、得られる混合物を周囲温度で2時間激しく攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(30 mL)中に取り込み、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を最小量の湿潤酢酸エチル(水と十分に振盪された)中に溶解し、その溶

液を氷冷 *n* - ヘキサン (5 m L) に攪拌しながら滴下し、生成物の沈殿物を得た。固体を濾過によって収集し、低温 *n* - ヘキサン (2 × 5 m L) で洗浄して、オフホワイト色固体として表題の (5 - (3 - ボロノ - 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾイル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (7) を得た。

【 0 3 0 9 】

収量 : 4 4 3 . 0 m g (9 0 %) 。

【 0 3 1 0 】

¹ H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , アセトン - d₆ / D₂O 1 0 : 1 , H) : 8 . 8 2 - 8 . 6 8 (m , 1 H) ; 8 . 4 6 (d d , J = 1 6 . 8 および 1 . 4 H z , 2 H) ; 8 . 0 1 (d d , J = 8 . 7 および 7 . 0 H z , 1 H) ; 7 . 1 2 (d d , J = 1 0 . 4 および 9 . 5 H z , 1 H) ; 3 . 9 1 (s , 3 H) 。

10

【 0 3 1 1 】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (E L S D) 。

【 0 3 1 2 】

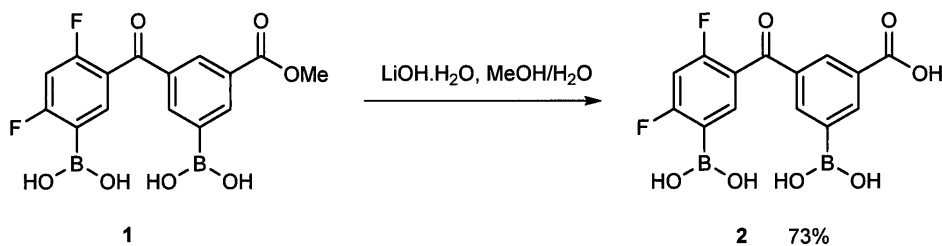
LC - MS Rt (K i n e t e x C 1 8 , 4 . 6 m m × 5 0 m m , アセトニトリル / 水 2 0 : 8 0 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 3 . 9 9 分。

【 0 3 1 3 】

LC - MS m / z : 3 6 5 . 3 (M + H)⁺ 。

【 化 1 3 4 】

20



化学反応 1 5

30

【 0 3 1 4 】

(5 - (3 - ボロノ - 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾイル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (1 , 2 0 0 m g , 5 4 8 μ m o l) をメタノール (2 m L) および水 (0 . 7 m L) 中に溶解した。水酸化リチウム一水和物 (1 1 6 m g , 2 . 7 6 m m o l) を添加し、得られる混合物を周囲温度で 6 時間激しく攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (1 5 m L) 中に取り込み、1 M 塩酸水溶液 (1 5 m L) およびブライン (1 5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を最小量の湿潤酢酸エチル (水と十分に振盪された) 中に溶解し、その溶液を氷冷 *n* - ヘキサン (5 m L) に攪拌しながら滴下し、生成物の沈殿物を得た。固体を濾過によって収集し、低温 *n* - ヘキサン (2 × 5 m L) で洗浄して、無色固体として表題の 3 - ボロノ - 5 - (5 - ボロノ - 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) 安息香酸 (2) を得た。

40

【 0 3 1 5 】

収量 : 1 4 0 m g (7 3 %) 。

【 0 3 1 6 】

¹ H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , アセトン - d₆ / D₂O 1 0 : 1 , H) : 8 . 7 7 (s , 1 H) ; 8 . 4 6 (d d , J = 1 0 . 7 および 1 . 1 H z , 2 H) ; 8 . 0 0 (d d , J = 8 . 7 および 7 . 0 H z , 1 H) ; 7 . 1 1 (d d , J = 1 0 . 4 および 9 . 5 H z , 1 H) 。

50

【 0 3 1 7 】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (E L S D)。

【 0 3 1 8 】

LC - MS Rt (K i n e t e x C 1 8、4 . 6 m m × 5 0 m m、アセトニトリル / 水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 3 . 1 3 分。

【 0 3 1 9 】

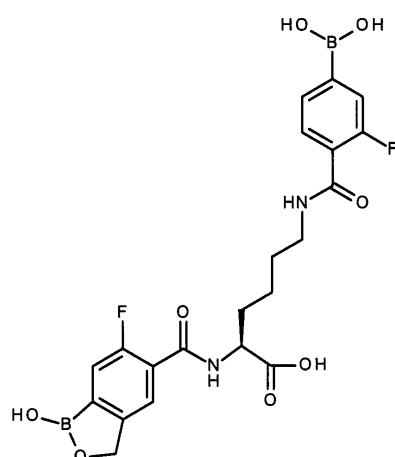
LC - MS m / z : 3 5 1 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 3 2 0 】

実施例 1 4

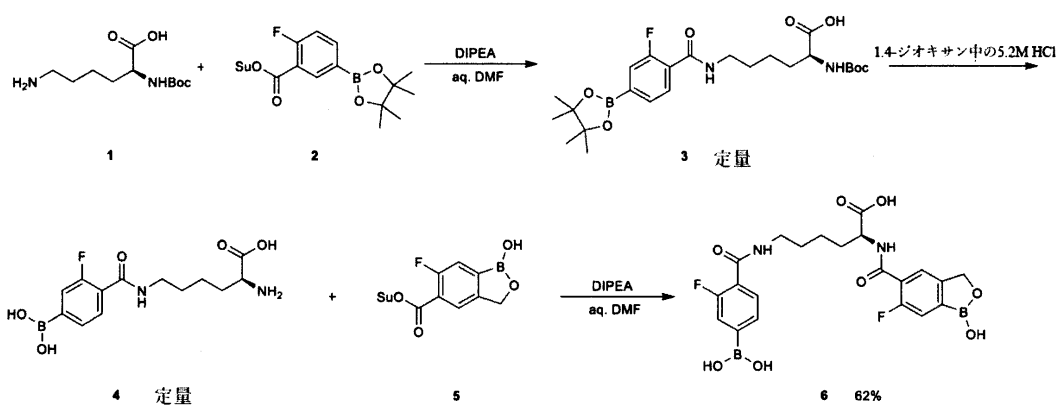
N⁶ - (4 - ボロノ - 2 - フルオロベンゾイル) - N² - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジン

【 化 1 3 5 】



N⁶ - (4 - ボロノ - 2 - フルオロベンゾイル) - N² - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジンを化学反応 1 6 に従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【 化 1 3 6 】



化学反応 1 6

10

20

30

40

50

【0321】

N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - L - リジン (1、75.0 mg、0.31 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) および水 (1 mL) 中に溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL、1.53 mmol) および 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (2、0.20 g、0.71 mmol) を室温で添加した。3時間撹拌した後、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。化合物 3 を無水 1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中に溶解し、1, 4 - ジオキサン中の 5.2 M 塩化水素溶液 (5 mL) 中に溶解し、次いで反応混合物を室温で撹拌した。1時間撹拌した後、揮発性物質を減圧下で蒸発させて、化合物 4 を得て、これを N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) および水 (1 mL) 中に再溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1.80 mmol) および 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 5 - カルボキシレート (5、89.0 mg、0.31 mmol) を室温で添加した。2時間撹拌した後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を分取 HPLC (S u n F i r e P r e p C 18、5 μm、19 × 100 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % F A) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N⁶ - (4 - ボロノ - 2 - フルオロベンゾイル) - N² - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 5 - カルボニル) - L - リジン (6) を得た。

10

20

【0322】

収量 : 88.0 mg (62 %)。

【0323】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - d₆, H) : 9.43 (bs, 1 H) ; 8.70 (bs, 1 H) ; 8.47 (d, J = 6.4 Hz, 1 H) ; 8.35 - 8.21 (m, 1 H) ; 7.68 - 7.42 (m, 5 H) ; 4.99 (s, 2 H) ; 4.39 - 4.24 (m, 1 H) ; 3.28 - 3.18 (m, 2 H) ; 1.93 - 1.66 (m, 2 H) ; 1.62 - 1.33 (m, 4 H)。

【0324】

LC - MS 純度 : 100 % (E L S D)。

30

【0325】

LC - MS R_t (K i n e t e x C 18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % F A) : 3.48 分。

【0326】

LC - MS m / z : 491.5 (M + H) +。

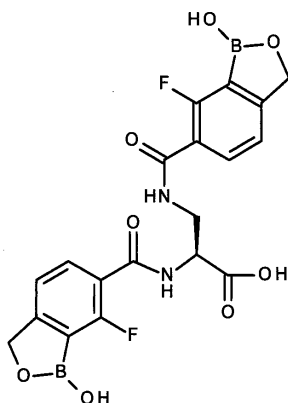
【0327】

実施例 15

(S) - 2, 3 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸

40

【化 1 3 7】

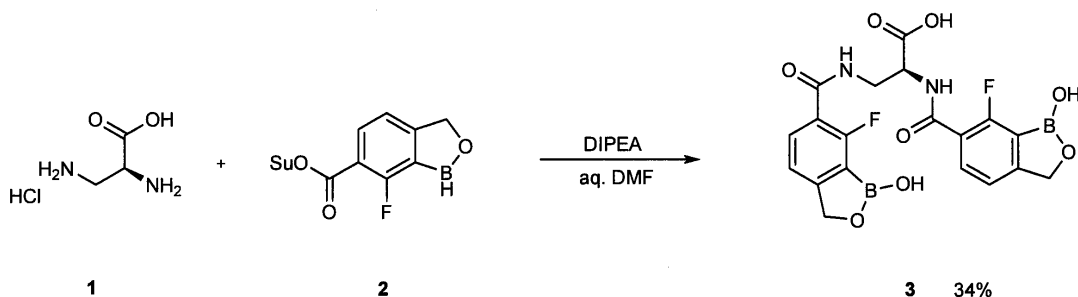


10

(S)-2,3-ビス(7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸を、化学反応17に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 3 8】

20



30

化学反応 1 7

【0 3 2 8】

(S)-2,3-ジアミノプロパン酸塩酸塩(1、50.0mg、0.36mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)および水(1mL)中に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.37mL、2.13mmol)および2,5-ジオキソピロリジン-1-イル7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(2、0.20g、0.71mmol)を室温で添加した。2時間撹拌した後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を1M水性塩酸(3mL)で洗浄した。沈殿物を収集し、分取HPLC(SunFire Prep C18、5 μm、19×100mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として(S)-2,3-ビス(7-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸(3)を得た。

40

【0 3 2 9】

収量: 55.0mg(34%)。

【0 3 3 0】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO-d₆, H): 12.90(bs,

50

1 H) ; 9.38 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) ; 8.57 - 8.38 (m, 2 H) ; 7.88 - 7.69 (m, 2 H) ; 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2 H) ; 5.03 (d, J = 4.2 Hz, 4 H) ; 4.72 - 4.59 (m, 1 H) ; 3.82 - 3.65 (m, 2 H)。

【0331】

LC-MS 純度 : 100% (ELSD)。

【0332】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6mm×50mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA) : 4.22分。

【0333】

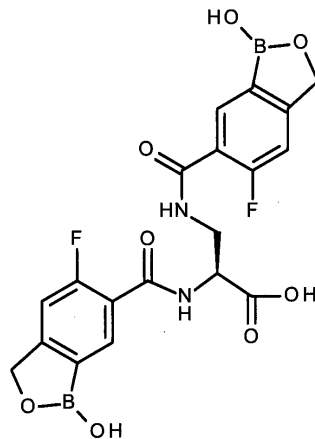
LC-MS m/z : 461.5 (M+H) +。

【0334】

実施例16

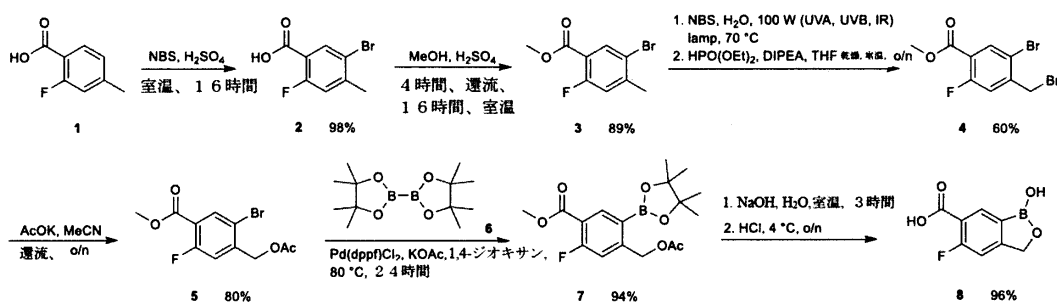
(S)-2,3-ビス(5-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸

【化139】



(S)-2,3-ビス(5-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸を、化学反応18および化学反応19に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化140】



化学反応18

【0335】

1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (NBS、105 g、584 mmol) を、濃縮硫酸 (1.1 L) 中の 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸 (1、90.0 g、584 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を氷水 (5 L) に注いだ。得られる沈殿物を濾過し、水 (1.5 L) で洗浄し、酢酸エチル (1.2 L) 中に溶解し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸 (2) を得た。

【0336】

収量：133.5 g (98%)。

【0337】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H) ; 7.11 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H) ; 2.47 (s, 3 H)。

10

【0338】

濃縮硫酸 (10 mL) を、メタノール (1 L) 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸 (2、133 g、570 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を還流下で 4 時間、および周囲温度で 16 時間撹拌させた。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテル (800 mL) 中に溶解し、水 (2 x 600 mL)、および炭酸カリウムの飽和溶液 (300 mL) とブライン (300 mL) の混合物で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し蒸発させて、白色固体として 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸メチル (3) を得た。

【0339】

20

収量：125 g (89%)。

【0340】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H) ; 7.06 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H) ; 3.92 (s, 3 H) ; 2.43 (s, 3 H)。

【0341】

水 (1 L) 中の 1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (NBS、131 g、735 mmol) および 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸塩 (3、120 g、490 mmol) の懸濁液を、70 において 100 W の電球下で 2 日間撹拌した。反応速度が遅い場合、さらに 0.5 等量の NBS が添加される。70 の溶液は、放射線の吸収を防止するために澄んだままであるべきである。反応混合物をジエチルエーテル (2 x 1 L) で抽出した。有機層をブライン (1 L) で洗浄した。臭素を還元するために、溶液が変色するまでメタ重亜硫酸ナトリウム五水和物を分液漏斗に添加した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 15 : 1 ~ 9 : 1) によって精製して、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (ブロモメチル) 安息香酸メチル (4) とラジカル二臭素化の生成物の混合物を得た。混合物を乾燥テトラヒドロフラン (600 mL) 中で希釈し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (26.0 mL、200 mmol) およびジエチルホスファイト (35.0 mL、200 mmol) を 0 で溶液に添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で 18 時間撹拌させた。溶媒を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチル中に溶解し、水 (1 L) および 1 M 塩酸 (300 mL)、ブライン (500 mL)、1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (500 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (ブロモメチル) 安息香酸メチル (4) を得た。

30

【0342】

収量 96 g (60%)

【0343】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) : 0.50。

50

【0344】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H); 7.31 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H); 4.54 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H)。

【0345】

アセトニトリル (1 L) 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (ブロモメチル) 安息香酸メチル (4.96 g, 29.0 mmol) および酢酸カリウム (59.0 g, 60.1 mmol) の溶液を 75 で一晩撹拌した。懸濁液を脱脂綿を通して濾過し、蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、再び濾過した。カラムクロマトグラフィ (Silicagel, 0.063 ~ 0.200 mm、溶離液: シクロヘキサン / エチルアセート 9 : 1 ~ 1 : 1) による精製により、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (アセチルメチル) 安息香酸メチル (5) を得た。

10

【0346】

収量: 70 g (80%)

【0347】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1): 0.30。

【0348】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H); 7.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H); 5.18 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 2.21 (s, 3 H)。

20

【0349】

乾燥 1, 4 - ジオキサン (600 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (アセチルメチル) 安息香酸メチル (5.70 g, 23.0 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (6.64 g, 25.3 mmol)、酢酸カリウム (67.6 g, 69.0 mmol)、および [1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (3.00 g, 4.00 mmol) の溶液を、アルゴン雰囲気下で 80 において 24 時間撹拌させた。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲル (Silicagel, 0.063 ~ 0.200 mm、溶離液: シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 ~ 4 : 1) を通して濾過して、2 - フルオロ - 4 - (アセチルメチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (7) を得た。

30

【0350】

収量: 76.2 g (94%)。

【0351】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1): 0.30。

【0352】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); 7.19 (d, $J = 12$ Hz, 1 H); 5.42 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 2.16 (s, 3 H); 1.35 (s, 12 H)。

【0353】

40

水 (700 mL) 中の 2 - フルオロ - 4 - (アセチルメチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (7.76 g, 21.6 mmol) および水酸化ナトリウム (43.0 g, 1.08 mol) の溶液を周囲温度で 3 時間撹拌した。次いで、水 (200 mL) 中の塩酸溶液 (35%、120 mL) を添加して、pH を 1 に低下させた。反応混合物を冷蔵庫に 16 時間置いた。沈殿物を濾過し、凍結乾燥させて、白色固体として 5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (8) を得た。

【0354】

収量: 40.7 g (96%)。

【0355】

50

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H): 13.17 (bs, 1 H); 9.38 (bs, 1 H); 8.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H); 7.36 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H); 5.02 (s, 2 H)。

【0356】

LC-MS純度: 98% (ELSD)。

【0357】

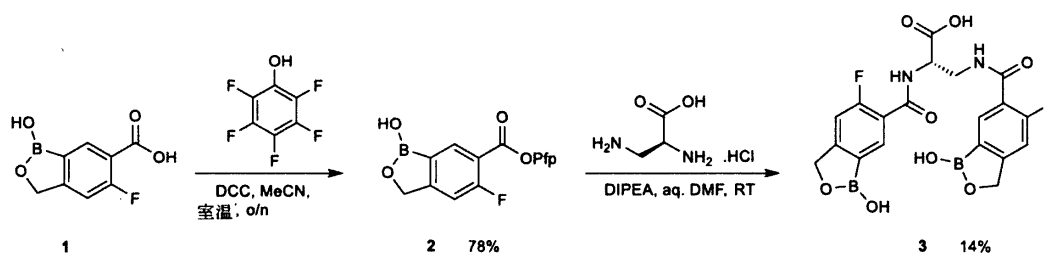
LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.18分。

【0358】

LC-MS m/z : 197.3 ($M + H$)⁺。

10

【化141】



20

化学反応19

【0359】

アセトニトリル (30 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノール (939 mg、5.10 mmol)、5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボン酸 (1.100 g、5.10 mmol)、および N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC、1.05 g、5.10 mmol) の溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、蒸発させた。粗生成物 2 (618 mg、1.71 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (12 mL) および水 (6 mL) 中の 2, 3 - ジアミノプロピオン酸塩酸塩 (120 mg、854 μmol) と周囲温度で一晩反応させた。粗生成物 3 を分取 HPLC (SunFire Prep C18、5 μm 、19 × 100 mm、アセトニトリル/水 20:80 ~ 100:0 + 0.1% FA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として (S) - 2, 3 - ビス(5 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸 (3) を得た。

30

【0360】

収量: 54.0 mg (14%)。

40

【0361】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H): 12.88 (bs, 1 H); 9.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H); 8.55 (dd, $J = 7.3$ および 3.4 Hz, 1 H); 8.50 - 8.38 (m, 1 H); 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H); 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H); 7.36 (dd, $J = 10.8$ Hz および 8.3 Hz, 2 H); 5.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 4 H); 4.70 - 4.59 (m, 1 H); 3.84 - 3.65 (m, 2 H)。

【0362】

LC-MS純度: 100% (ELSD)。

【0363】

50

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 20 : 80 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 4.43 分。

【0364】

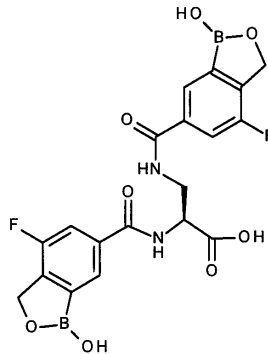
LC-MS m/z : 461.4 (M + H)⁺。

【0365】

実施例 17

(S)-2,3-ビス(4-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸
【化142】

10

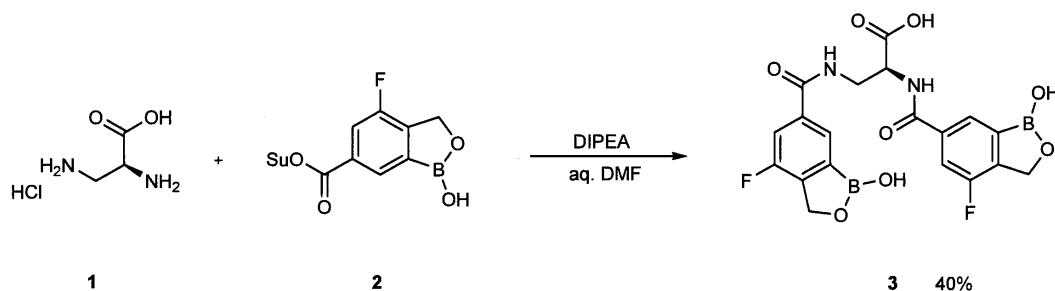


20

(S)-2,3-ビス(4-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸を、化学反応 20 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化143】

30



化学反応 20

40

【0366】

(S)-2,3-ジアミノプロパン酸塩酸塩 (1、72.0 mg、0.36 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) および水 (2 mL) 中に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.54 mL、3.07 mmol) および 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-フルオロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート (2、0.30 g、1.02 mmol) を室温で添加した。2 時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を分取 HPLC (SunFire Prep C18、5 μm、19 × 100 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固

50

体として (S) - 2, 3 - ビス (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸 (3) を得た。

【0367】

収量：95.0 mg (40%)。

【0368】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H) : 9.55 (d, J = 6.2 Hz, 2 H) ; 8.85 (d, J = 7.5 Hz, 1 H) ; 8.78 (t, J = 5.5 Hz, 1 H) ; 8.07 (d, J = 16.7 Hz, 2 H) ; 7.79 - 7.62 (m, 2 H) ; 5.13 (d, J = 6.1 Hz, 4 H) ; 4.75 - 4.60 (m, 1 H) ; 3.90 - 3.64 (m, 2 H)。

10

【0369】

LC-MS 純度：97% (ELSD)。

【0370】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.30 分。

【0371】

LC-MS m/z : 461.4 ($M+H$)⁺。

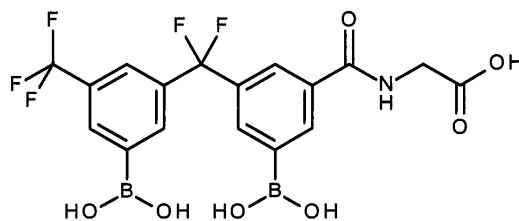
【0372】

実施例 18

(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) ベンゾイル) グリシン

20

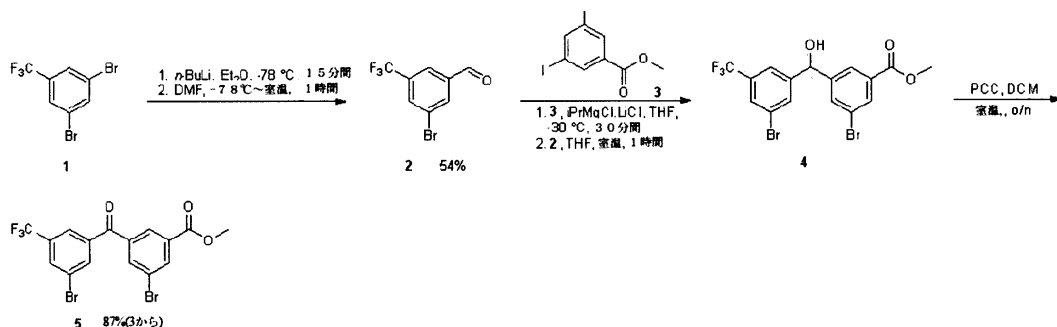
【化144】



30

(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) ベンゾイル) グリシンを、化学反応 21 および化学反応 22 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化145】



40

化学反応 21

50

【0373】

1, 3 - ジブromo - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1, 3.03 g, 10.0 mmol) を乾燥ジエチルエーテル (25 mL) 中に溶解し、-78 °C まで冷却した。n - ブチルリチウム (4.24 mL、ヘキサン中 2.35 M、10.0 mmol) を撹拌しながら滴下した。15 分後、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (1.44 mL、20.0 mmol) を一度に添加し、得られる混合物を周囲温度まで 1 時間にわたって温めた。次いで、1 M 塩酸水溶液 (30 mL) を添加して反応物をクエンチし、反応混合物をジエチルエーテル (30 mL) 中に取り込み、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 20 : 1) によって精製して、無色油として 3 - ブromo - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (2) を得た。

10

【0374】

収量：1366 mg (54%)。

【0375】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 10.02 (s, 1 H) ; 8.20 (bs, 1 H) ; 8.07 (bs, 1 H) ; 8.02 (bs, 1 H)。

【0376】

3 - ブromo - 5 - ヨード安息香酸メチル (3, 1.36 g, 4.00 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (12 mL) 中に溶解し、30 °C まで冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体 (3.11 mL、テトラヒドロフラン中 1.3 M 溶液、4.20 mmol) を撹拌しながら滴下した。30 分後、3 - ブromo - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (2, 1.21 g, 4.80 mmol) を、3 mL のテトラヒドロフランを用いて添加した。得られる混合物を周囲温度まで温め、1 M 塩酸水溶液 (15 mL) を添加することによって 1 時間後にクエンチした。反応混合物をジエチルエーテル (50 mL) 中に取り込み、水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物 (4) を乾燥ジクロロメタン (20 mL) 中に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム (1.29 g, 6.00 mmol) を撹拌しながら添加した。17 時間撹拌した後、反応混合物をセライトで覆われたシリカのプラグ (15 g) を通して濾過し、その床をジクロロメタン (3 x 20 mL) で洗浄した。黄色がかった溶液を真空下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 - 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / ジクロロメタン 6 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、無色固体として 3 - ブromo - 5 - (3 - ブromo - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) 安息香酸メチル (5) を得た。

20

30

【0377】

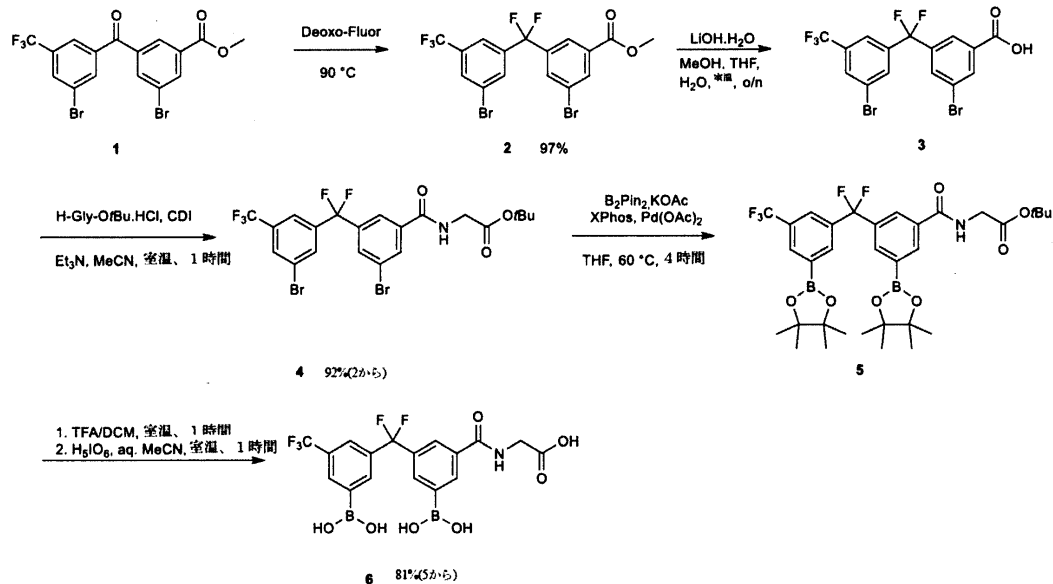
収量：1620 mg (87%)。

【0378】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.45 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H) ; 8.29 (m, 1 H) ; 8.12 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H) ; 8.08 (bs, 1 H) ; 8.04 (bs, 1 H) ; 7.95 (bs, 1 H) ; 3.97 (s, 3 H)。

40

【化 1 4 6】



10

化学反応 2 2

20

【0 3 7 9】

3 - ブロモ - 5 - (3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) 安息香酸メチル (1、1 0 7 1 m g、2 . 3 0 m m o l) および D e o x o - F l u o r (3 . 0 0 m L) で 2 5 m L 反応槽を満した。槽を密封し、窒素でパージし、9 0 (油浴) まで 1 6 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、ジクロロメタン (5 0 m L) で希釈した。得られる溶液を飽和炭酸水素カリウム水溶液 (1 0 0 m L) にゆっくりと添加し、二相混合物を 1 時間攪拌して、過剰なフッ素化試薬を分解した。層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (S i l i c a g e l 6 0、0 . 0 4 0 ~ 0 . 0 6 3 m m、溶離液: シクロヘキサン/酢酸エチル 3 0 : 1 ~ 1 5 : 1) によって精製して、黄色油として 3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ 5) - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) 安息香酸メチル (2) を得た。

30

【0 3 8 0】

収量: 1 0 9 6 m g (9 7 %)。

【0 3 8 1】

¹ H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , C D C l ₃ , H) : 8 . 3 0 (s , 1 H) ; 8 . 0 8 (s , 1 H) ; 7 . 8 8 (s , 1 H) ; 7 . 8 3 (s , 1 H) ; 7 . 8 1 (s , 1 H) ; 7 . 7 1 (s , 1 H) ; 3 . 9 6 (s , 3 H)。

40

【0 3 8 2】

¹⁹ F NMR スペクトル (2 8 2 M H z , C D C l ₃ , F) : - 6 2 . 8 7 (s , 3 H) ; - 9 0 . 0 0 (s , 2 H)。

【0 3 8 3】

3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) 安息香酸塩 (2、1 0 9 6 m g、2 . 2 5 m m o l) をテトラヒドロフラン (8 m L)、メタノール (4 m L)、および水 (2 m L) 中に溶解した。水酸化リチウム一水和物 (3 7 7 m g、9 . 0 0 m m o l) を添加し、得られる混合物を 1 6 時間攪拌し、次いで、これを酢酸エチル (4 0 m L) 中に取り込み、1 M 塩酸水溶液 (3 0 m L) および

50

ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として粗 3 - ブロモ - 5 - ((3 - (ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) 安息香酸 (3)) を得た。これを無水アセトニトリル (10 mL) 中に溶解し、カルボニルジイミダゾール (CDI、437 mg、2.69 mmol) を添加した。30 分後、グリシン tert - ブチルエステル塩酸塩 (564 mg、3.37 mmol) を添加し、得られる混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (40 mL) 中に取り込み、有機層を 1 M 塩酸水溶液 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。得られるガムを n - ヘキサン (12 mL) で粉碎して、結晶化を誘発し、得られる固体を濾過によって収集し、n - ヘキサン (2 × 6 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、無色固体として tert - ブチル (3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) ベンゾイル) グリシネート (4) を得た。

10

【0384】

収量：1220 mg (92%)。

【0385】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.03 (s, 1 H) ; 7.88 (s, 1 H) ; 7.86 (s, 1 H) ; 7.79 (s, 1 H) ; 7.75 (s, 1 H) ; 6.86 (m, 1 H) ; 6.86 (s, 1 H) ; 4.12 (d, J = 4.9 Hz, 2 H) ; 1.50 (s, 9 H)。

【0386】

^{19}F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl_3 , F) : -62.85 (s, 3 H) ; -89.85 (s, 2 H)。

20

【0387】

LC - MS 純度：100% (ELSD)。

【0388】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 70 : 30 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 2.70 分。

【0389】

LC - MS m/z : 532.2 (M + H)⁺。

【0390】

30

100 mL の反応槽を酢酸カリウム (735 mg、7.50 mmol) で満たし、塩を真空下で 110 °C において 1 時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、tert - ブチル (3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ジフルオロメチル) ベンゾイル) グリシネート (4、880 mg、1.50 mmol)、酢酸パラジウム (4.6 mg、60.0 μmol)、2 - ジクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル (XPhos、57 mg、120 μmol)、およびビス (ピナコラート) ジボロン (838 mg、3.30 mmol) で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルした (この手順を 2 回繰り返した)。無水テトラヒドロフラン (8.0 mL) をシリンジで添加し、槽をプラスチック栓で密封し、60 °C に予熱した加熱浴に浸漬した。400 rpm で 4 時間攪拌した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、ジクロロメタン (15 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) を用いてセライト S で覆われたシリカの短いプラグ (10 g) を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、オレンジ色発泡体として tert - ブチル (3 - (ジフルオロ (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) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル) グリシネート (5) を得た。

40

【0391】

これを乾燥ジクロロメタン (4.0 mL) 中に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4.0 mL) を添加し、得られる混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残

50

渣をトルエン（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）と共蒸留した。残渣をアセトニトリル（ 9.0 mL ）および水（ 3.0 mL ）中に溶解し、過ヨウ素酸（ 1368 mg 、 6.00 mmol ）を添加し、反応混合物を2時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（ 40 mL ）で希釈し、水（ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）およびブライン（ 30 mL ）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色がかった発泡体を得た。発泡体を湿潤酢酸エチル（ 5 mL ）中に溶解し、*n*-ヘキサン（ 15 mL ）を添加した。混合物を一晩放置して撹拌し、沈殿生成物を濾過によって収集し、*n*-ヘキサン（ $2 \times 6 \text{ mL}$ ）で洗浄し、アセトニトリル（ 15 mL ）中に溶解した。溶液を凍結乾燥させて、無色固体として表題の（3-ボロノ-5-（（3-ボロノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）ジフルオロメチル）ベンゾイル）グリシン）（6）を得た。

10

【0392】

収量： 558 mg （ 81% ）。

【0393】

^1H NMRスペクトル（ 300 MHz ，アセトン- d_6 / D_2O 10:1， ^1H ）：
 8.48 （s，1 H）； 8.38 （m，1 H， D_2O と交換）； 8.29 （s，1 H）； 8.25 （s，1 H）； 8.20 （約s，2 H）； 7.94 （s，1 H）； $4.16 - 4.09$ （m，2 H）。

【0394】

^{19}F NMRスペクトル（ 282 MHz ，アセトン- d_6 / D_2O 10:1， ^{19}F ）：
 -63.07 （s，3 H）； -89.89 （s，2 H）。

20

【0395】

LC-MS純度： 100% （ELSD）。

【0396】

LC-MS Rt（Kinetex C18、 $4.6 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ 、アセトニトリル / 水 5:95 ~ 100:0 + 0.1%FA）： 2.92 分。

【0397】

LC-MS m/z ： 462.4 （ $M+H$ ） $^+$ 。

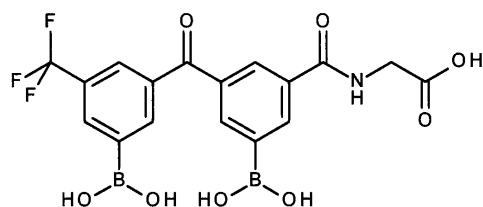
【0398】

実施例 19

（3-ボロノ-5-（（3-ボロノ-5-（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ベンゾイル）グリシン）

30

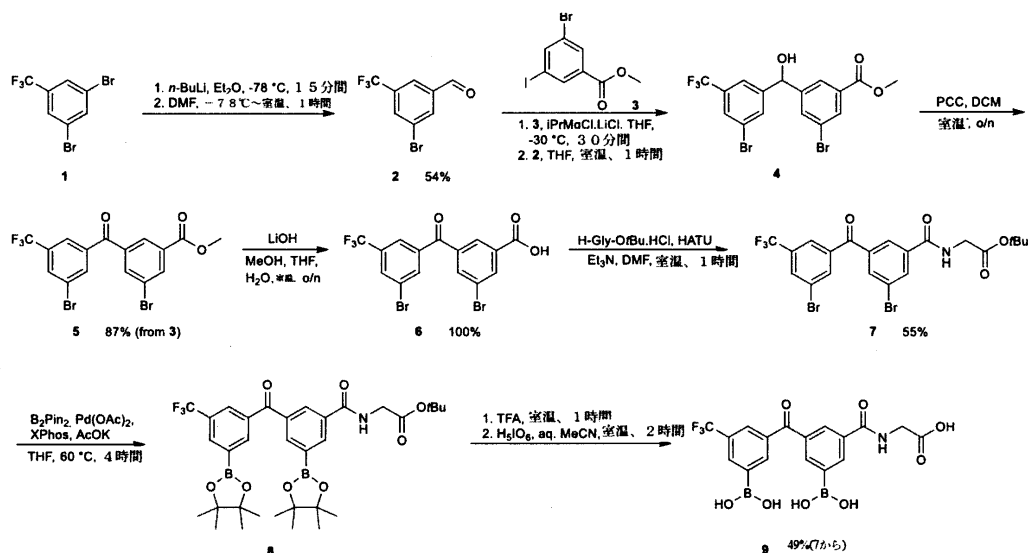
【化147】



40

（3-ボロノ-5-（（3-ボロノ-5-（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ベンゾイル）グリシン）を、化学反応23に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 4 8】



10

化学反応 2 3

20

【 0 3 9 9】

1, 3 - ジブromo - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1, 3.03 g, 10.0 mmol) を乾燥ジエチルエーテル (25 mL) 中に溶解し、-78℃まで冷却した。n - ブチルリチウム (4.24 mL、ヘキサン中 2.35 M、10.0 mmol) を撹拌しながら滴下した。15分後、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (1.44 mL、20.0 mmol) を一度に添加し、得られる混合物を周囲温度まで1時間にわたって温めた。次いで、1 M 塩酸水溶液 (30 mL) を添加して反応物をクエンチし、反応混合物をジエチルエーテル (30 mL) 中に取り込み、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 20 : 1) によって精製して、無色油として 3 - ブromo - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (2) を得た。

30

【 0 4 0 0】

収量：1366 mg (54%)。

【 0 4 0 1】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 10.02 (s, 1 H) ; 8.20 (bs, 1 H) ; 8.07 (bs, 1 H) ; 8.02 (bs, 1 H)。

【 0 4 0 2】

40

3 - ブromo - 5 - ヨード安息香酸メチル (3, 1.36 g, 4.00 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (12 mL) 中に溶解し、30℃まで冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体 (3.11 mL、テトラヒドロフラン中 1.3 M 溶液、4.20 mmol) を撹拌しながら滴下した。30分後、3 - ブromo - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (2, 1.21 g, 4.80 mmol) を、3 mL のテトラヒドロフランを用いて添加した。得られる混合物を周囲温度まで温め、1 M 塩酸水溶液 (15 mL) を添加することによって1時間後にクエンチした。反応混合物をジエチルエーテル (50 mL) 中に取り込み、水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物 (4) を乾燥ジクロロメタン (20 mL) 中に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム (1.29 g, 6.00

50

mmol)を撹拌しながら添加した。17時間撹拌した後、反応混合物をセライトで覆われたシリカのプラグ(15g)を通して濾過し、その床をジクロロメタン(3×20mL)で洗浄した。黄色がかった溶液を真空下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040-0.063mm、溶離液:シクロヘキサン/ジクロロメタン6:1~1:1)によって精製して、無色固体として3-ブロモ-5-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)安息香酸メチル(5)を得た。

【0403】

収量:1620mg(87%)。

【0404】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.45(t, J=1.4 Hz, 1 H); 8.29(m, 1 H); 8.12(t, J=1.6 Hz, 1 H); 8.08(bs, 1 H); 8.04(bs, 1 H); 7.95(bs, 1 H); 3.97(s, 3 H)。

【0405】

3-ブロモ-5-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)安息香酸メチル(5、466mg、1.00mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)、メタノール(2mL)、および水(1mL)中に溶解した。水酸化リチウム水和物(210mg、5.00mmol)を添加し、得られる混合物を16時間撹拌し、次いで、これを酢酸エチル(30mL)中に取り込み、1M塩酸水溶液(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られる固体(6)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU、399mg、1.05mmol)の溶液に添加し、続いてトリエチルアミン(0.70mL、5.00mmol)を添加した。10分後、グリシンtert-ブチルエステル塩酸塩(250mg、1.50mmol)を添加し、得られる混合物を周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を1M塩酸水溶液(15mL)で希釈し、沈殿したガム状固体を濾過により収集し、空气中で乾燥させた。得られる固体をn-ヘキサン(5mL)で粉碎し、濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、無色固体としてtert-ブチル2-(3-ブロモ-5-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ベンズアミド)アセテート(7)を得た。

【0406】

収量:311mg(55%)。

【0407】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.23(t, J=1.7 Hz, 1 H); 8.09(t, J=1.5 Hz, 1 H); 8.07(bs, 1 H); 8.06-8.01(m, 2 H); 7.96(bs, 1 H); 6.67(t, J=3.8 Hz, 1 H); 4.15(d, J=4.8 Hz, 2 H); 1.52(s, 9 H)。

【0408】

LC-MS純度:100%(ELSD)。

【0409】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6mm×50mm、アセトニトリル/水70:30~100:0+0.1%FA):2.18分。

【0410】

LC-MS m/z:566.3(M+H)+。

【0411】

20mLの反応槽を酢酸カリウム(202mg、2.06mmol)で満たし、塩を真空下で110において1時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、tert-ブチル2-(3-ブロモ-5-(3-ブロモ-5-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル)ベンゾイル)ベンズアミド)アセテート(7、290 mg、513 μmol)、酢酸パラジウム(4.6 mg、10 μmol)、2-ジクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(XPhos、19.5 mg、51 μmol)、およびビス(ピナコラート)ジボロン(287 mg、1.13 mmol)で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルした(この手順を2回繰り返した)。無水テトラヒドロフラン(4 mL)をシリンジで添加し、槽をプラスチック栓で密封し、60 に予熱した加熱浴に浸漬した。400 rpmで4時間攪拌した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、ジクロロメタン(15 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 x 10 mL)を用いてセライトSで覆われたシリカの短いプラグ(15 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色のワックス状発泡体としてtertブチル(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)-5-(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)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ベンゾイル)グリシネート(8)を得た。

10

【0412】

収量340 mg(定量)。

【0413】

LC-MS純度:100%(ELSD)。

【0414】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル/水35:65~100:0+0.1%FA):5.57分、3.97分。

20

【0415】

LC-MS m/z:604.5(M+H-tBu)⁺, 522.5(M-ピナコール-tBu+H)⁺

【0416】

tert-ブチル(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)-5-(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)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ベンゾイル)グリシネート(8、340 mg、513 μmol)をトリフルオロ酢酸(2 mL)と混合し、室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。残渣および過ヨウ素酸(600 mg、2.63 mmol)をアセトニトリル/水混合物(4:1、2.5 mL)中に溶解し、反応混合物を2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、水(5 mL)およびブライン(5 mL)で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して、黄色固体を得て、これを分取LC/MS(SunFire Prep C18、5 μm 、19 x 100 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させて、白色固体として表題生成物(9)を得た。

30

【0417】

収量:101 mg(49%)。

【0418】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, アセトン-d₆/D₂O 10:1, H): 8.66(s, 1 H); 8.48(s, 1 H); 8.40(m, 3 H); 8.15(s, 1 H); 4.16(m, 2 H)。

40

【0419】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, アセトン-d₆/D₂O 10:1, F): 63.13(s)。

【0420】

LC-MS純度:100%(ELSD)。

【0421】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA):3.34分。

【0422】

50

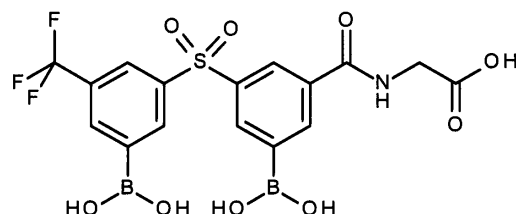
LC-MS m/z : 440.3 ($M+H$)⁺.

【0423】

実施例 20

(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)グリシン

【化149】

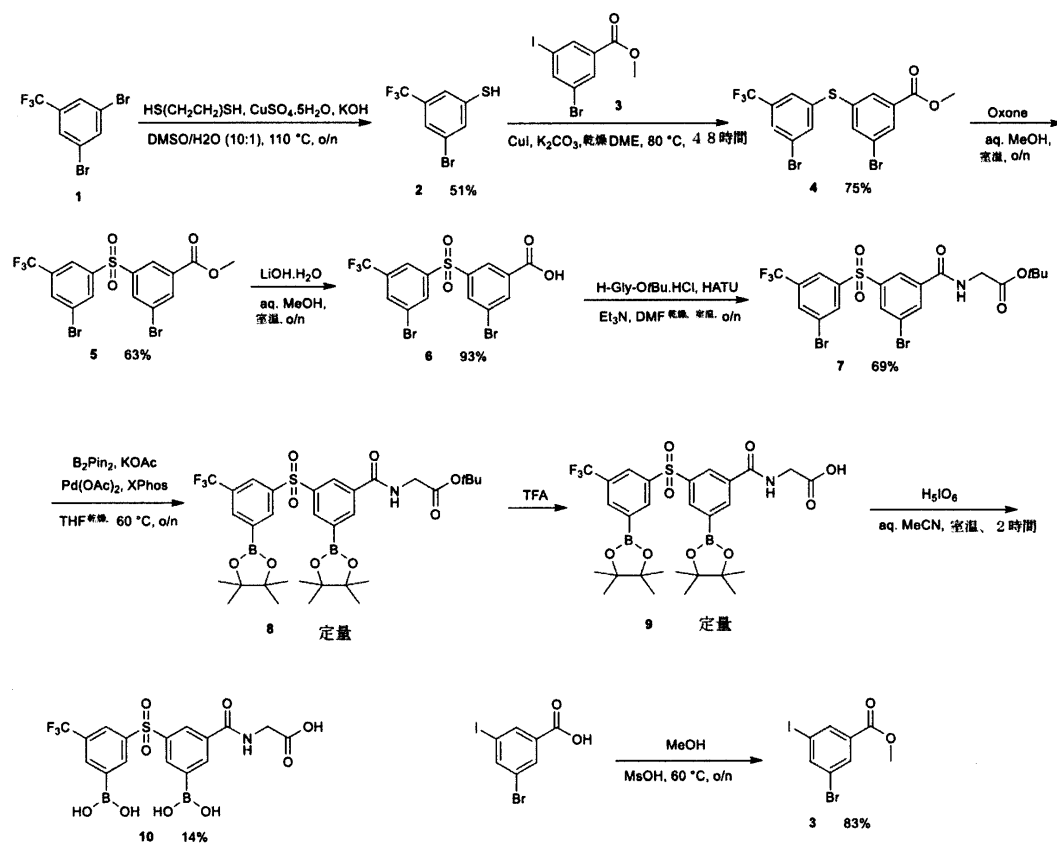


10

(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)グリシンを、化学反応24に示される反応スキームに従い、以下に記載の手順に従って合成した。

【化150】

20



30

40

化学反応24

【0424】

1,3-ジブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1、5.74 g、18.0 mmol)を、混合ジメチルスルホキシド/水(10:1、38 mL)中の硫酸銅(II

50

五水和物 (225 mg、1.80 mmol) と水酸化カリウム (5.03 g、180 mmol) の混合物に添加し、反応フラスコを窒素で充填し、最後にセプタムを通して1, 2-エタンジオール (2.68 mL、60.0 mmol) を添加した。反応混合物を110 °Cまで一晩加熱した。次いで、混合物を1 M塩酸水溶液を用いてpH = 2に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、濾過溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン) によって精製して、黄色油として3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール(2)を得た。

【0425】

収量：2.27 g (51%)。

10

【0426】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.61 (s, 1 H) ; 7.56 (s, 1 H) ; 7.46 (s, 1 H) ; 3.66 (s, 1 H)。

【0427】

3-プロモ-5-ヨード安息香酸 (40.0 g、122 mmol) をメタノール中に溶解し、メタンスルホン酸 (3 mL) を添加し、反応混合物を60 °Cまで一晩加熱し、次いで反応物を撈拌しながら0 °Cまで冷却し、次いで冷凍庫で一晩保持した。3-プロモ-5-ヨード安息香酸メチル(3)を濾過によって白色固体として得た。

【0428】

収量：34.5 g (83%)。

20

【0429】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.31 (t, $J = 1.34$ Hz, 1 H) ; 8.15 (t, $J = 1.50$ Hz, 1 H) ; 8.05 (t, $J = 1.59$ Hz, 1 H) ; 3.95 (s, 3 H)。

【0430】

3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール(2、2.27 g、8.80 mmol)、3-プロモ-5-ヨード安息香酸メチル(3、1.85 g、5.50 mmol)、炭酸カリウム (1.51 g、10.9 mmol)、およびヨウ化銅(I) (207 mg、1.09 mmol) を乾燥ジメトキシエタン (22 mL) 中に溶解した。反応フラスコを80 °Cまで48時間加熱した。この後、混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトSを通して濾過し、次いで、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル1 : 0 ~ 20 : 1) によって精製して、黄色油として3-プロモ-5-(3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)チオ安息香酸メチル(4)を得た。

30

【0431】

収量：1.93 g (75%)。

【0432】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.82 (m, 1 H) ; 7.68 (m, 3 H) ; 7.52 (m, 1 H) ; 2.54 (s, 3 H)。

【0433】

40

3-プロモ-5-(3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)チオ安息香酸メチル(4、1.93 g、4.10 mmol) およびペルオキシ硫酸カリウム (3.80 g、6.30 mmol) をメタノール (22 mL) 中に懸濁し、水 (11 mL) を添加した。反応物を室温で一晩撈拌した。次いで、混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (30 mL)、次いでブライン (30 mL) で洗浄した。有機相を減圧下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル9 : 1 ~ 3 : 1) によってクロマトグラフィして、白色固体として3-プロモ-5-(3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)サンホニル安息香酸メチル(5)を得た。

【0434】

50

収量：1.30 g (63%)。

【0435】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.53 (m, 1 H); 8.43 (m, 1 H); 8.27 (m, 2 H); 8.16 (m, 1 H); 8.01 (m, 1 H); 4.00 (s, 3 H)。

【0436】

3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)サンホニル)安息香酸メチル (5、1.30 g 2.60 mmol) および水酸化リチウム水和物 (330 mg、7.80 mmol) をメタノール/水/テトラヒドロフラン (4:2:5、23 mL) の混合物中に溶解し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。その後、混合物を1 M塩酸水溶液を用いて pH = 2 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。全ての揮発性物質の蒸発後、白色固体として3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)安息香酸 (6) を得た。

【0437】

収量：1.18 g (93%)。

【0438】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, H): 13.91 (bs, 1 H); 8.68 (s, 2 H); 8.50 (s, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H)。

【0439】

3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)サンフニル)安息香酸 (6、1.18 g、2.40 mmol) を、乾燥 N, N'-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 1-((ジメチルアミノ)(ジメチルイミノ)メチル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (V) (HATU、1.01 g、2.64 mmol) と 30 分間混合し、次いで、トリエチルアミン (1.22 g、12.0 mmol) を添加し、グリシン tert-ブチルエステル塩酸塩 (810 mg、4.80 mmol)、反応終了後に水を添加し、反応混合物を酢酸エチル (25 mL) で抽出し、全ての揮発性物質を減圧下で蒸発させた後、残渣をカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063~0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル 3:1) によって精製して、白色固体として tert-ブチル (3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート (7) を得た。

【0440】

収量：1.00 g (69%)。

【0441】

LC-MS 純度：100% (ELSD)。

【0442】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル/水 35:65 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.30 分。

【0443】

LC-MS m/z: 602.3 (M+H)⁺。

【0444】

50 mL の反応フラスコを酢酸カリウム (815 mg、8.30 mmol) で満たし、塩を真空下で 110 °C において 1 時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応フラスコを窒素でバックフィルし、tert-ブチル (3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート (7、1.00 g、1.66 mmol)、酢酸パラジウム (19.0 mg、82.0 μmol)、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (XPhos、79 mg、165 μmol)、およびビス(ピナコラート)ジボロン (930 mg、3.60 mmol) で満たした。次いで、反応フラスコを空にし、窒素でバックフィルし(この手

10

20

30

40

50

順を2回繰り返した)、無水テトラヒドロフラン(8 mL)をシリンジで添加し、フラスコをプラスチック栓で密封し、60℃まで加熱した。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、ジクロロメタン(30 mL)で希釈し、セライトSで覆われたシリカゲルの短いプラグを通して濾過し、ジクロロメタン(3×10 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、茶色のワックス状発泡体としてtertブチル(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロロアン-2-イル)-5-((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)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート(8)を得た。

【0445】

収量1.16 g(定量)。

10

【0446】

LC-MS純度:100%(ELSD)。

【0447】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水35:65~100:0+0.1%FA):5.40分、3.97分、2.62分。

【0448】

LC-MS m/z:640.5(M+H-tBu)⁺,558.4(M-ピナコール-tBu+H)⁺,476.3(M-2ピナコール-tBu+H)⁺。

【0449】

tertブチル(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロロアン-2-イル)-5-((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)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート(8、1.16 g、1.66 mmol)をトリフルオロ酢酸(5 mL)と混合し、室温で1時間攪拌し、この後、全ての揮発性物質を減圧下で蒸発させた。(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロロアン-2-イル)-5-((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)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン(9)を茶色のワックス状発泡体として得た。

20

【0450】

収量1.06 g(定量)。

30

【0451】

LC-MS純度:100%(ELSD)。

【0452】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水35:65~100:0+0.1%FA):4.31分、2.89分、1.12分。

【0453】

LC-MS m/z:640.5(M+H)⁺,558.4(M-ピナコール+H)⁺,476.3(M-2ピナコール+H)⁺。

【0454】

(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロロアン-2-イル)-5-((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)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン(9、1.16 g、1.16 mmol)および過ヨウ素酸(430 mg、4.64 mmol)をアセトニトリル/水(混合物4:1、5 mL)中に溶解し、反応混合物を2時間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣を黄色固体として得て、これから取り除き、これを分取LC/MS(SunFire Prep C18、5 μm、19×100 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって精製した。全ての溶媒を凍結乾燥させ、白色固体として(3-ボロノ-5-((3-ボロノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン(10)を得

40

50

た。

【0455】

収量：110mg (14%)。

【0456】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, アセトン- d_6 / D_2O 10:1, H):
8.69 (s, 1 H); 8.59 (m, 3 H); 8.36 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 4.13 (m, 2 H)。

【0457】

^{19}F NMRスペクトル (282 MHz, アセトン- d_6 / D_2O 10:1, F):
63.16 (s)。

10

【0458】

LC-MS純度：100% (ELSD)。

【0459】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6mm×50mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)：3.34分。

【0460】

LC-MS m/z ：476.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

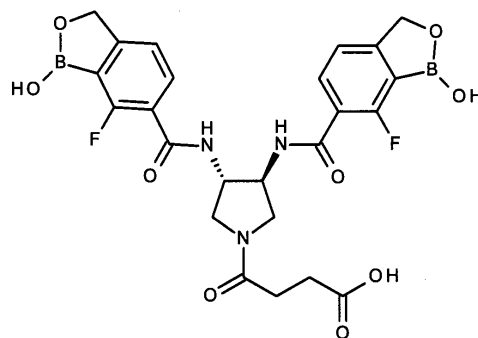
【0461】

実施例21

4 - ((3S, 4S) - 3, 4 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸

20

【化151】

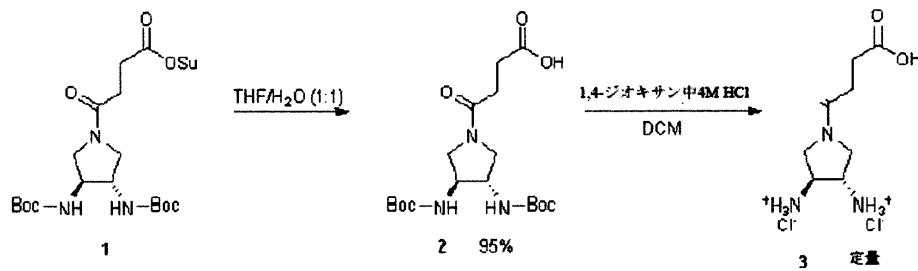


30

4 - ((3S, 4S) - 3, 4 - ビス (7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸を、化学反応25および化学反応26に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

40

【化 1 5 2】



化学反応 2 5

【0 4 6 2】

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタンオート (1、1 . 5 0 g、3 . 0 1 m m o l) をテトラヒドロフラン / 水混合物 (1 : 1、1 0 m L) 中に溶解し、7 日間放置した。混合物を酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、水 (2 × 5 0 m L) およびブライン (1 × 5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、白色固体として 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸 (2) を得た。

【0 4 6 3】

収量 : 1 . 1 5 g (9 5 %)。

【0 4 6 4】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , CDCl_3 , H) : 5 . 5 8 - 5 . 4 5 (m , 1 H) ; 5 . 4 1 - 5 . 3 0 (m , 1 H) ; 4 . 1 2 - 3 . 8 0 (m , 4 H) ; 3 . 3 5 - 3 . 1 7 (m , 2 H) ; 2 . 7 6 - 2 . 3 9 (m , 4 H) ; 1 . 4 5 (s , 1 8 H)。

【0 4 6 5】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (E L S D)。

【0 4 6 6】

LC - MS R t (K i n e t e x C 1 8、4 . 6 m m × 5 0 m m、アセトニトリル / 水 2 0 : 8 0 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 2 . 9 7 分。

【0 4 6 7】

LC - MS m / z : 4 0 1 . 4 (M + H) $^+$ 。

【0 4 6 8】

酸 (2、1 . 1 4 g、2 . 8 3 m m o l) をジクロロメタン (5 m L) 中に溶解し、1, 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中の 4 M 塩化水素溶液を添加した。3 0 分後、溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテル (1 0 m L) 中に懸濁し、デカントし、真空下で乾燥させて、淡茶色粉末として 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジアミノピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸二塩酸塩 (3) を得た。

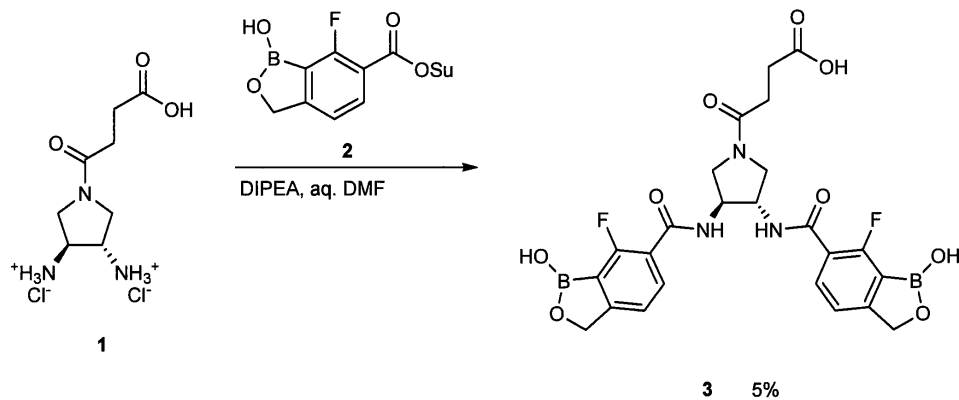
【0 4 6 9】

収量 : 0 . 7 8 g (1 0 0 %)。

【0 4 7 0】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , D_2O , H) : 4 . 3 3 - 4 . 1 7 (m , 3 H) ; 4 . 1 0 - 3 . 9 9 (m , 1 H) ; 3 . 9 2 - 3 . 8 3 (m , 1 H) ; 3 . 7 8 - 3 . 6 8 (m , 1 H) ; 2 . 6 7 (s , 4 H)。

【化 1 5 3】



10

化学反応 2 6

【 0 4 7 1】

4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジアミノピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸二塩酸塩 (1 , 0 . 1 6 g , 0 . 5 9 m m o l) を水 (3 m L) 中に溶解した。次いで、N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 1 m L , 2 . 9 5 m m o l) 、 および 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキシレート (2 , 0 . 3 4 g , 1 . 1 7 m m o l) を添加した。得られる混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 1 M 塩酸水溶液で酸性化し、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル (4 0 m L) 中に溶解し、水 (2 × 2 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を分取 LC / MS (Sun F i r e P r e p C 1 8 、 5 μ m 、 1 9 × 1 0 0 m m 、 アセトニトリル / 水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) によって精製して、白色固体として表題化合物 (3) を得た。

20

【 0 4 7 2】

収量 : 1 6 . 0 m g (5 %) 。

【 0 4 7 3】

総収量 : 1 6 . 0 m g (5 %) 。

【 0 4 7 4】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , H) : 9 . 3 9 (s , 2 H) ; 8 . 7 3 - 8 . 6 3 (m , 2 H) ; 7 . 7 5 - 7 . 6 5 (m , 2 H) ; 7 . 3 4 - 7 . 2 7 (m , 2 H) ; 5 . 0 3 (s , 4 H) ; 4 . 6 3 - 4 . 4 8 (m , 2 H) ; 3 . 9 9 - 3 . 8 8 (m , 1 H) ; 3 . 8 2 - 3 . 7 2 (m , 1 H) ; 3 . 4 7 - 3 . 2 2 (m , 2 H) ; 2 . 4 7 - 2 . 3 9 (m , 4 H) 。

40

【 0 4 7 5】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (E L S D) 。

【 0 4 7 6】

LC - MS R t (K i n e t e x C 1 8 、 4 . 6 m m × 5 0 m m 、 アセトニトリル / 水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 3 . 0 5 分。

【 0 4 7 7】

LC - MS m / z : 5 5 7 . 0 (M + H) ⁺ 。

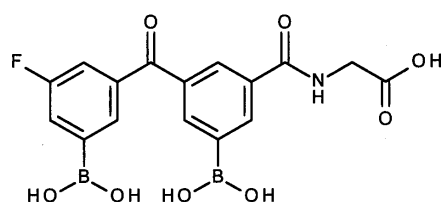
【 0 4 7 8】

実施例 2 2

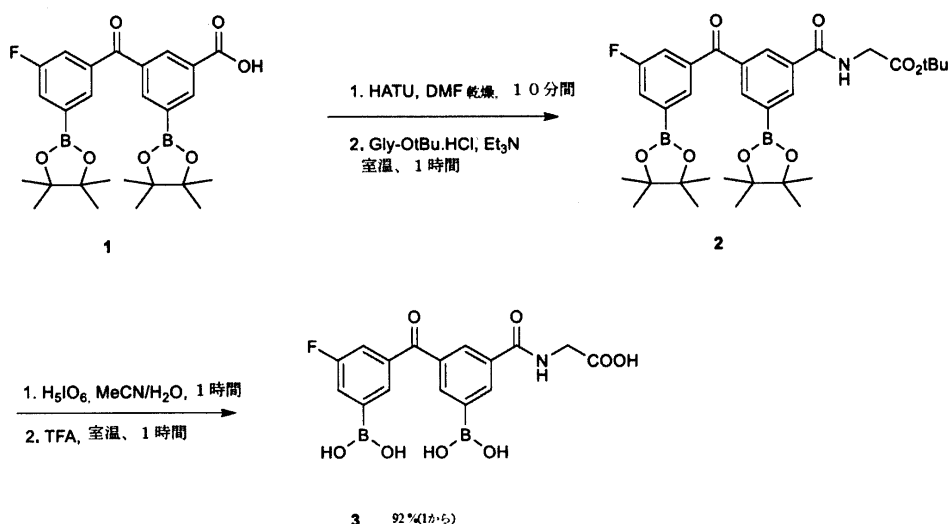
(3 - ボロノ - 5 - (3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル) ベンゾイル) グリシン

50

10



20



30

化学反応 27

40

50

黄色がかった発泡体を得て、これをトリフルオロ酢酸（5 mL）中に溶解し、1時間撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル（3 × 15 mL）と共蒸発させて、ベージュ色固体を得て、これをジエチルエーテル（5 mL）およびシクロヘキサン（5 mL）で粉砕した。得られる固体を濾過によって収集し、シクロヘキサン（2 × 5 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、無色固体として表題の3 - ボロノ - 5 - （3 - ボロノ - 5 - フルオロベンゾイル）ベンゾイル）グリシン（3）を得た。

【0480】

収量：394 mg（92%）。

【0481】

¹H NMRスペクトル（300 MHz，アセトン-d₆/D₂O，¹H）：8.60（d，J = 0.6 Hz，1 H）；8.35（dd，J = 8.2，1.5 Hz，2 H）；8.04（s，1 H）；7.80（ddd，J = 9.2，2.7，0.8 Hz，1 H）；7.62 - 7.49（m，1 H）；4.12（s，2 H）。

10

【0482】

LC-MS純度：100%（ELSD）。

【0483】

LC-MS Rt（Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水05：95 ~ 100：0 + 0.1% FA）：3.11分。

【0484】

LC-MS m/z：390.4（M + H）⁺。

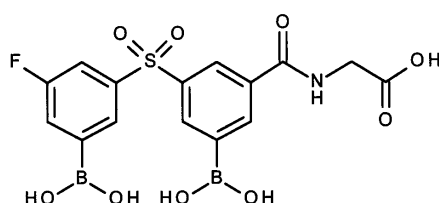
20

【0485】

実施例24

（3 - ボロノ - 5 - （（3 - ボロノ - 5 - フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾイル）グリシン

【化156】



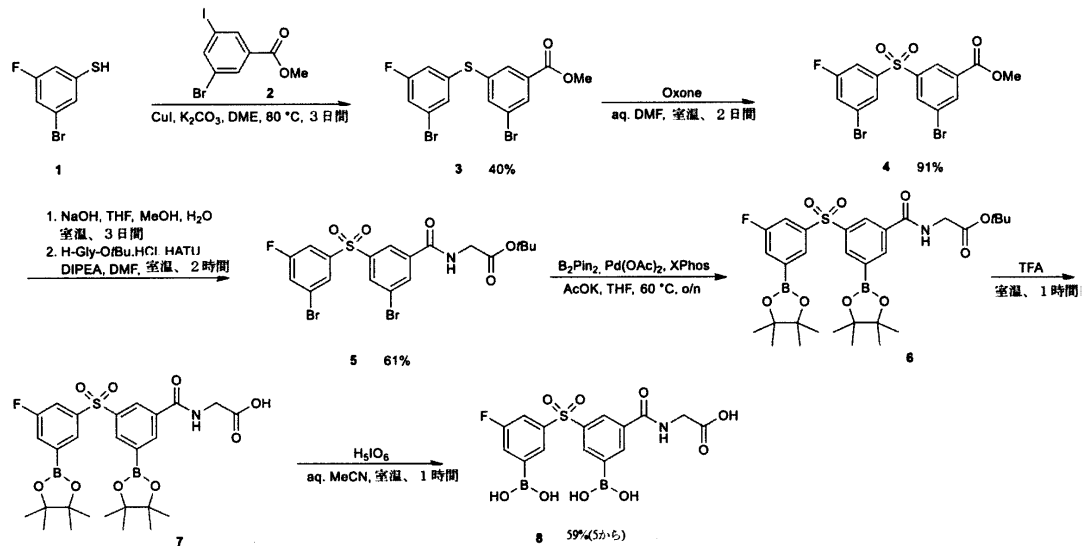
30

（3 - ボロノ - 5 - （（3 - ボロノ - 5 - フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾイル）グリシンを、化学反応29に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

40

50

【化 1 5 7】



10

化学反応 2 9

20

【 0 4 8 6 】

3 - プロモ - 5 - フルオロベンゼンチオール (1、1.55 g、7.49 mmol)、3 - プロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (2、2.81 g、8.24 mmol)、ヨウ化銅 (I) (143 mg、749 μmol)、炭酸カリウム (2.07 g、15.0 mmol)、および乾燥 1, 2 - ジメトキシエタン (30.0 mL) の混合物を、週末にわたってアルゴン下で 80 °C において加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、セライト上で濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル (100 mL) 中に再溶解し、0.5 M 水性塩酸 (50 mL)、0.5 M 水性水酸化ナトリウム (2 × 50 mL)、および 0.5 M 水性塩酸 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 97 : 3) に供して、淡黄色油として、3 - プロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (2) で汚染された 3 - プロモ - 5 - ((3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) チオ) 安息香酸メチル (3) を得た。

30

【 0 4 8 7 】

収量 : 2.54 g (40%)。

【 0 4 8 8 】

含有量 : 50% (¹H NMR)。

【 0 4 8 9 】

R_F (SiO₂、n - ヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) : 0.50。

40

【 0 4 9 0 】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ) : 8.13 (m, 1 H) ; 7.99 (t, J = 1.6 Hz, 1 H) ; 7.70 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 7.24 (td, J = 1.6 および 0.6 Hz, 1 H) ; 7.16 (ddd, J = 8.0, 2.3 および 1.7 Hz, 1 H) ; 6.93 (ddd, J = 8.5, 2.4 および 1.6 Hz, 1 H) ; 3.94 (s, 3 H)。

【 0 4 9 1 】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl₃, δ) : -108.98 (s)。

【 0 4 9 2 】

50

LC-MS 純度：73% (UV 254 nm)。

【0493】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 70 : 30 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.47 分。

【0494】

LC-MS m/z : 421.3 (M+H) +。

【0495】

ペルオキシ硫酸カリウム (2.75 g、4.48 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) および水 (5 mL) 中の上記のメチル 3-プロモ-5-((3-プロモ-5-フルオロフェニル)チオ)安息香酸メチル (3、50%、2.53 g、2.99 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。Oxone (登録商標) (2.75 g、4.48 mmol) のもう 1 つの部分に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去し、その後、15% 炭酸水素カリウム水溶液 (60 mL) および 15% 硫酸ナトリウム水溶液 (60 mL) を残渣に添加し、続いて酢酸エチル (300 mL) を添加した。相を分離し、有機相を水 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル 95 : 5 ~ 9 : 1) によって精製して、白色固体として 3-プロモ-5-((3-プロモ-5-フルオロフェニル)スルホニル)安息香酸メチル (4) を得た。

10

【0496】

収量：1.23 g (91%)。

【0497】

RF (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル 9 : 1) : 0.20。

【0498】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.49 (m, 1 H) ; 8.40 (dd, J = 2.0 および 1.5 Hz, 1 H) ; 8.24 (t, J = 1.8 Hz, 1 H) ; 7.90 (td, J = 1.6 および 0.6 Hz, 1 H) ; 7.62 (ddd, J = 7.3, 2.3 および 1.6 Hz, 1 H) ; 7.50 (ddd, J = 7.7, 2.4 および 1.7 Hz, 1 H) ; 3.98 (s, 3 H)。

30

【0499】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl₃, F) : -105.73 (s)。

【0500】

LC-MS 純度：100% (ELSD, UV 254 nm)。

【0501】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 35 : 65 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 4.14 分。

【0502】

LC-MS m/z : 453.2 (M+H) +。

【0503】

水 (10 mL) 中の水酸化ナトリウム (535 mg、13.4 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) 中の 3-プロモ-5-((3-プロモ-5-フルオロフェニル)スルホニル)安息香酸メチル (4、1.21 g、2.68 mmol) の溶液に添加し、得られる溶液を室温で週末にわたって撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、1 M 水性塩酸 (25 mL) で酸性化し、酢酸エチル (50 mL、2 × 25 mL) で抽出した。混合有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を無水 N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中に溶解し、続いて 1-((ジメチルアミノ)(ジメチルイミノ)メチル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (V) (HATU、1.12 g、2.95 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.84 m

40

50

L、10.7 mmol) を添加した。混合物を5分間室温で攪拌し、次いで、tert-ブチルグリシネート塩酸塩(483 mg、3.22 mmol) を添加し、2時間攪拌し続けた。反応混合物を0.5 M水性塩酸(100 mL) と酢酸エチル(400 mL) との間で分配した。相を分離し、有機相を0.5 M水性塩酸(100 mL)、水(100 mL)、5%炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)、およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル9:1) によって精製して、無色発泡体としてtert-ブチル(3-プロモ-5-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート(5)を得た。

10

【0504】

収量：900 mg (61%)。

【0505】

R_F (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル3:2): 0.55。

【0506】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.26 (t, J = 1.6 Hz, 1 H); 8.20 - 8.16 (m, 2 H); 7.89 (td, J = 1.5 および 0.7 Hz, 1 H); 7.63 - 7.58 (m, 1 H); 7.52 - 7.47 (m, 1 H); 6.75 (bs, 1 H); 4.14 (d, J = 5.0 Hz, 2 H); 1.52 (s, 9 H)。

20

【0507】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl₃, F): -105.69 (s)。

【0508】

LC-MS 純度：100% (ELSD, UV 254 nm)。

【0509】

LC-MS Rt (Kinex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル/水50:50~100:0 + 0.1% FA): 3.27分。

【0510】

LC-MS m/z: 552.2 (M+H)+。

【0511】

30

50 mLの反応フラスコを酢酸カリウム(533 mg、5.43 mmol) で満たし、塩を真空下で110 °Cにおいて1時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応フラスコをアルゴンでバックフィルし、tert-ブチル(3-プロモ-5-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート(5、599 mg、1.09 mmol)、酢酸パラジウム(12.2 mg、54.0 μmol)、2-ジクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル(XPhos、51.8 mg、109 μmol)、およびビス(ピナコラート)ジボロン(607 mg、2.39 mmol) で満たした。次いで、反応フラスコを空にし、アルゴンでバックフィルし(この手順を2回繰り返した)、無水テトラヒドロフラン(7 mL) をシリンジで添加し、フラスコを60 °Cまで予熱した油浴に浸漬した。反応混合物を60 °Cで20時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、ジクロロメタン(7 mL) で希釈し、セライトSで覆われたシリカゲルの短いプラグを通して濾過し、ジクロロメタン(50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色発泡体として粗tert-ブチル(3-(3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)スルホニル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)グリシネート(6)を得た。

40

【0512】

収量：772 mg (粗生成物)。

【0513】

R_F (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル3:2): 0.15。

50

【0514】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.53 - 8.47 (m, 2 H); 8.35 (dd, $J = 1.7$ および 1.0 Hz, 1 H); 8.17 (dd, $J = 1.7$ および 0.8 Hz, 1 H); 7.76 - 7.71 (m, 1 H); 7.70 - 7.64 (m, 1 H); 6.75 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 4.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H); 1.51 (s, 9 H); 1.36 (s, 12 H); 1.34 (s, 12 H)。

【0515】

^{19}F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl_3 , F): -110.47 (s)。

【0516】

LC-MS 純度: 96% (ELSD)。

【0517】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 50:50 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.69 分。

【0518】

LC-MS m/z : 646.7 (M+H) +。

【0519】

上記の粗 tert-ブチル (3 - ((3 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) スルホニル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル) グリシネート (6.772 mg、 < 1.09 mmol) とトリフルオロ酢酸 (8.00 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣をジクロロメタン (5 × 10 mL) から蒸発させて、黄色発泡体として粗 (3 - ((3 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) スルホニル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル) グリシン (7) を得た。

【0520】

収量: 791 mg (粗生成物)。

【0521】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.54 - 8.48 (m, 2 H); 8.43 (m, 1 H); 8.16 (dd, $J = 1.7$ および 0.8 Hz, 1 H); 7.76 - 7.71 (m, 1 H); 7.70 - 7.65 (m, 1 H); 7.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H); 4.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H); 1.36 (s, 12 H); 1.34 (s, 12 H)。

【0522】

LC-MS 純度: 85% (ELSD)。

【0523】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 50:50 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.16 分。

【0524】

LC-MS m/z : 590.5 (M+H) +。

【0525】

アセトニトリル (6.5 mL) 中の上記の粗 (3 - ((3 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) スルホニル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル) グリシン (7.791 mg、 < 1.09 mmol) の溶液を水 (1.3 mL) で希釈し、続いて過ヨウ素酸 (991 mg、 4.35 mmol) を添加した。得られる混合物を1時間撹拌し、次いで、これを酢酸エチル (80 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。相を分離し、有機相をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を最小量の湿潤酢酸エチル (3 mL) 中に溶

10

20

30

40

50

解し、得られる溶液を、0 に冷却した撹拌した *n*-ヘキサン (50 mL) にゆっくりと添加した。沈殿した固体をデカントし、乾燥させて、472 mg の粗生成物 (8) を得た。固体の一部 (8、172 mg) を分取 LC/MS (Synergi Polar-RP 80、4 μ m、150 \times 21.2 mm、アセトニトリル/水 0 : 100 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) によって精製した。純粋な画分を混合し、凍結乾燥させて、白色粉末として表題化合物 (8) を得た。

【0526】

収量 : 100 mg (59%)。

【0527】

R_F (SiO₂、アセトニトリル/水/ギ酸 89 : 10 : 1) : 0.25。

10

【0528】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO-*d*₆ + DCl, δ) : 8.55 (dd, *J* = 1.7 および 1.2 Hz, 1 H) ; 8.50 (dd, *J* = 1.8 および 1.1 Hz, 1 H) ; 8.47 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H) ; 8.23 (dd, *J* = 1.7 および 0.7 Hz, 1 H) ; 7.90 - 7.85 (m, 1 H) ; 7.85 - 7.79 (m, 1 H) ; 3.93 (s, 2 H)。

【0529】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, DMSO-*d*₆ + DCl, δ) : -110.92 (s)。

【0530】

20

LC-MS 純度 : 100% (ELSD, UV 254 nm)。

【0531】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm \times 50 mm、アセトニトリル/水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 3.12 分。

【0532】

LC-MS *m/z* : 426.4 (M+H)⁺。

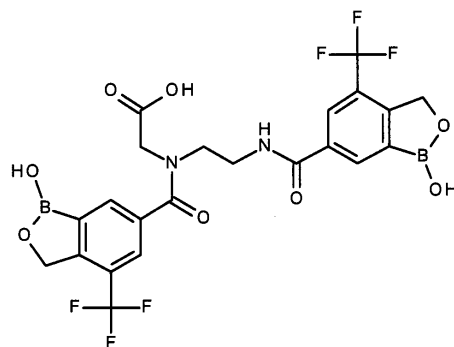
【0533】

実施例 25

N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1,3 - ジヒドロベンゾ [c] [1,2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1,3 - ジヒドロベンゾ [c] [1,2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン

30

【化 158】



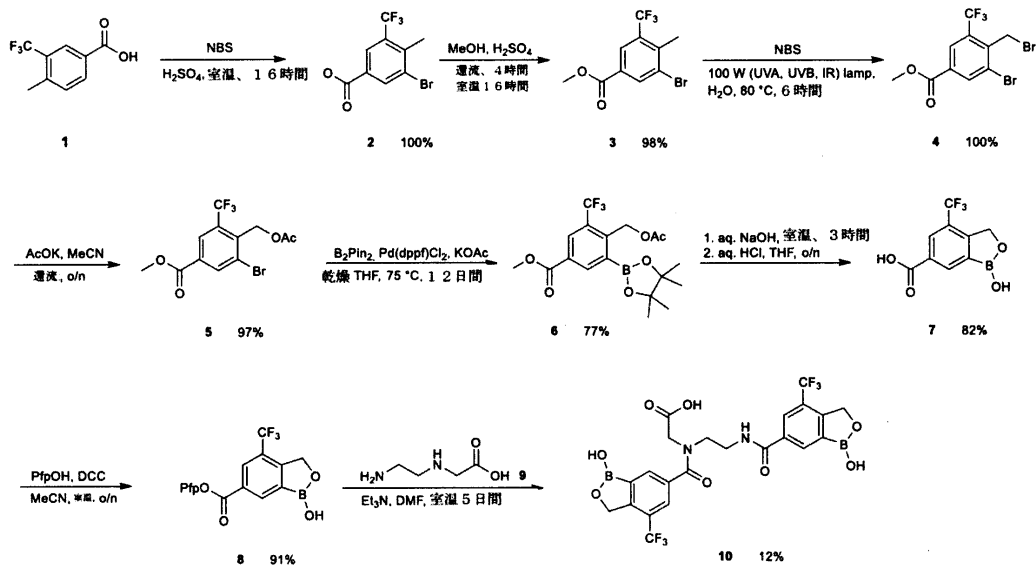
40

N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1,3 - ジヒドロベンゾ [c] [1,2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1,3 - ジヒドロベンゾ [c] [1,2] オキサボロール - 6 - カ

50

ルボキサミド)エチル)グリシンを、化学反応30に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化159】



化学反応30

【0534】

1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(NBS、34.9g、196mmol)を、濃縮硫酸(400mL)中の3-トリフルオロメチル-4-メチル安息香酸(1、40.0g、196mmol)の溶液に添加し、反応混合物を周囲温度で16時間撹拌させた。次いで、反応混合物を氷水(2L)に注いだ。得られる沈殿物を濾過し、水(500mL)で洗浄し、酢酸エチル(400mL)中に溶解し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として3-ブロモ-4-メチル-5-トリフルオロメチル安息香酸(2)を得た。

【0535】

収量：55.4g(100%)。

【0536】

^1H NMRスペクトル(300MHz, DMSO- d_6 , H): 13.71(bs, 1H); 8.35(d, $J=0.4$ Hz, 1H); 8.15(d, $J=0.9$ Hz, 1H); 2.56(s, 3H)。

【0537】

濃縮硫酸(24mL)を、メタノール(500mL)中の3-ブロモ-4-メチル-5-トリフルオロメチル安息香酸(2、35.0g、124mmol)の溶液に添加し、反応混合物を還流下で4時間、および周囲温度で16時間撹拌させた。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテル(250mL)中に溶解し、水(2×100mL)、および炭酸カリウムの飽和溶液(100mL)とブライン(100mL)の混合物で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として3-ブロモ-4-メチル-5-トリフルオロメチル安息香酸メチル(3)を得た。

【0538】

収量：36g(98%)

【0539】

10

20

30

40

50

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H): 8.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H); 8.13 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 2.55 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H)。

【0540】

水 (300 mL) 中の 1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (NBS、32.3 g、181 mmol) およびメチル 3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - トリフルオロメチル安息香酸メチル (3、35.9 g、121 mmol) の懸濁液を、80 において 100 W の電球下で 6 時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテル (2 × 200 mL) で抽出した。有機層をブライン (150 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として 3 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 5 - トリフルオロメチル安息香酸メチル (4) を得た。

10

【0541】

収量: 45.5 g (100%)。

【0542】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H); 8.31 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H); 4.75 (s, 2 H); 3.98 (s, 3 H)。

【0543】

アセトニトリル (0.5 L) 中の 3 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 5 - トリフルオロメチル安息香酸塩 (4、45.5 g、121 mmol) および酢酸カリウム (23.7 g、142 mmol) の溶液を 75 で一晩撹拌した。懸濁液を脱脂綿を通して濾過し、蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、再び濾過した。蒸発により、白色固体として 3 - ブロモ - 4 - (アセトキシメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (5) を得た。

20

【0544】

収量: 41.6 g (97%)。

【0545】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H); 8.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H); 5.37 (s, 2 H); 3.99 (s, 3 H); 2.11 (s, 3 H)。

30

【0546】

乾燥テトラヒドロフラン (500 mL) 中の 3 - ブロモ - 4 - アセチルメチル - 5 - トリフルオロメチル安息香酸メチル (5、40.5 g、114 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (31.9 g、126 mmol)、酢酸カリウム (33.6 g、343 mmol)、および [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (2.50 g、3.42 mmol) の溶液を、アルゴン雰囲気下で 75 において 12 日間撹拌させた。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲル (Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液: シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 1) を通して濾過して、4 - (アセトキシメチル) - 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) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (6) を得た。

40

【0547】

収量: 35.3 g (77%)。

【0548】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 1): 0.40。

【0549】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.65 (s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 5.48 (s, 2 H); 3.97 (s, 3 H); 2.05 (s, 3 H); 1.36 (s, 12 H)。

【0550】

50

水 (3 0 0 m L) 中の 4 - (アセトキシメチル) - 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) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (6 , 3 4 . 0 g , 8 4 . 6 m m o l) および水酸化ナトリウム (1 7 . 0 g , 4 2 5 m m o l) の溶液を周囲温度で 3 時間撹拌した。次いで、水 (1 0 0 m L) 中の塩酸 (3 5 % , 3 7 m L) の溶液を添加して、pH を 1 に低下させた。反応混合物を一晩撹拌した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、白色固体として 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (7) を得た。

【 0 5 5 1 】

収量 : 1 7 . 0 g (8 2 %) 。

10

【 0 5 5 2 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , δ) : 1 3 . 4 7 (b s , 1 H) ; 9 . 6 6 (s , 1 H) ; 8 . 6 2 (s , 1 H) ; 8 . 2 4 (s , 1 H) ; 5 . 2 2 (s , 2 H) 。

【 0 5 5 3 】

アセトニトリル (1 5 m L) 中の 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノール (4 9 7 m g , 2 . 7 0 m m o l) 、 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (7 , 6 6 5 m g , 2 . 7 0 m m o l) および N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C , 5 5 6 m g , 2 . 7 0 m m o l) の溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、蒸発させて、白色固体としてペルフルオロフェニル 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキシレート (8) を得た。

20

【 0 5 5 4 】

収量 : 1 . 0 0 g (9 1 %) 。

【 0 5 5 5 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , δ) : 9 . 7 9 (s , 1 H) ; 8 . 8 6 (s , 1 H) ; 8 . 4 6 (s , 1 H) ; 5 . 3 0 (s , 2 H) 。

【 0 5 5 6 】

N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m L) 中のペルフルオロフェニル 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキシレート (8 , 8 5 0 m g , 2 . 0 6 m m o l) 、 (2 - アミノエチル) グリシン (9 , 1 2 2 m g , 1 . 0 3 m m o l) 、 およびトリエチルアミン (1 . 1 5 m L , 8 . 2 7 m m o l) の溶液を、周囲温度で 5 日間撹拌した。次いで、反応混合物を蒸発させ、粗生成物 1 0 をシリカゲルの短パッド (溶離液 : ジクロロメタン / メタノール 1 0 : 1 ~ 4 : 1) を通して濾過し、分取 H P L C (S u n F i r e P r e p C 1 8 , 5 μ m , 1 9 x 1 0 0 m m , アセトニトリル / 水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン (1 0) を得た。

30

【 0 5 5 7 】

収量 : 7 0 . 0 m g (1 2 %) 。

【 0 5 5 8 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , δ) : 1 2 . 9 1 (b s , 1 H) ; 9 . 9 1 - 9 . 4 0 (m , 2 H) ; 9 . 0 2 - 8 . 6 5 (m , 1 H) ; 8 . 6 7 - 7 . 4 1 (m , 4 H) ; 5 . 2 8 - 5 . 0 3 (m , 4 H) ; 4 . 3 7 - 3 . 9 0 (m , 2 H) ; 3 . 7 9 - 3 . 4 2 (m , 4 H) 。

【 0 5 5 9 】

40

50

LC-MS 純度：100% (ELSD)。

【0560】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.63 分。

【0561】

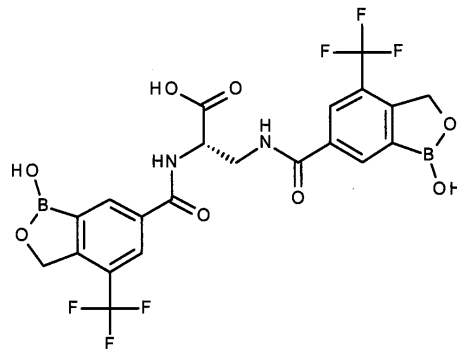
LC-MS m/z : 575.5 (M+H)+。

【0562】

実施例 26

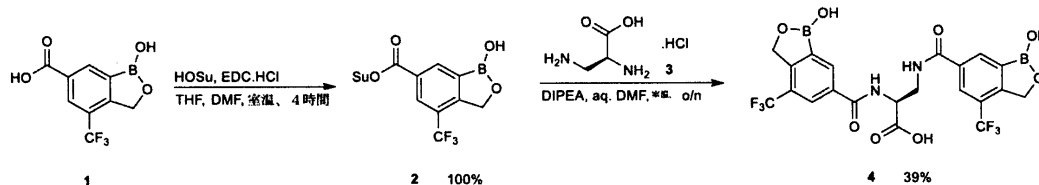
(S)-2,3-ビス(1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸

【化160】



(S)-2,3-ビス(1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸を、化学反応31に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化161】



化学反応31

【0563】

1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(1.50 g、14.2 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド(1.64 g、14.2 mmol)、および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(2.72 g、14.2 mmol)をテトラヒドロフラン(70 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中で周囲温度において4時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチル(3 × 100 mL)および1 M 塩酸水溶液(100 mL)で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として2,5-ジオキサピロリジン-1-イル1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]

オキサボロール - 6 - カルボキシレート (2) を得た。

【 0 5 6 4 】

収量 : 4 . 8 7 g (1 0 0 %) 。

【 0 5 6 5 】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (ELSD) 。

【 0 5 6 6 】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4 . 6 mm × 5 0 mm、アセトニトリル / 水 3 5 : 6 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % FA) : 2 . 3 2 分。

【 0 5 6 7 】

LC - MS m / z : 3 4 4 . 3 (M + H) ⁺ 。

10

【 0 5 6 8 】

N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 mL) および水 (4 mL) 中の 2 , 5 - ジオキソ
ピロリジン - 1 - イル 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロ
ベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキシレート (2、5 1 5 mg、1 .
5 0 mmol)、(S) - 2 , 3 - ジアミノプロパン酸塩酸塩 (3、9 8 . 0 mg、0 .
7 0 mmol)、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 5 mL、4 . 2 0
mmol) の溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ、分取 HPLC (S
unFire Prep C18、5 μm、1 9 × 1 0 0 mm、アセトニトリル / 水 5 :
9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % FA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として (S) - 2 , 3 - ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロ
ベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) プロパン酸 (4) を得た。

20

【 0 5 6 9 】

収量 : 1 5 3 mg (3 9 %) 。

【 0 5 7 0 】

¹ H NMR スペクトル (3 0 0 MHz , DMSO - d₆ , H) : 1 2 . 9 0 (bs ,
1 H) ; 9 . 6 2 (d , J = 4 . 2 Hz , 2 H) ; 9 . 1 0 (d , J = 8 . 1 Hz
 , 1 H) ; 8 . 9 9 (t , J = 5 . 2 Hz , 1 H) ; 8 . 5 0 (d , J = 1 5 . 0
 Hz , 2 H) ; 8 . 2 5 (d , J = 2 1 . 1 Hz , 2 H) ; 5 . 2 1 (d , J = 5 .
 5 Hz , 4 H) ; 4 . 8 4 - 4 . 6 3 (m , 1 H) ; 3 . 9 9 - 3 . 8 1 (m , 1
 H) ; 3 . 7 9 - 3 . 5 9 (m , 1 H) 。

30

【 0 5 7 1 】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (ELSD) 。

【 0 5 7 2 】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4 . 6 mm × 5 0 mm、アセトニトリル /
水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % FA) : 3 . 7 0 分。

【 0 5 7 3 】

LC - MS m / z : 5 6 1 . 5 (M + H) ⁺ 。

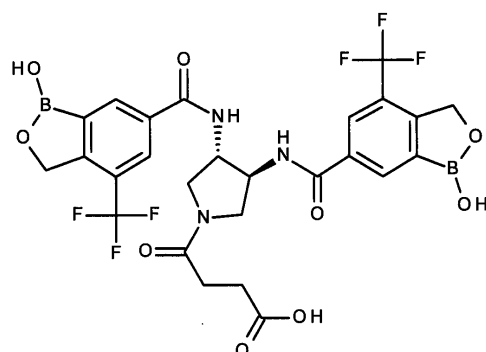
【 0 5 7 4 】

実施例 2 7

4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) -
1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリ
ジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸

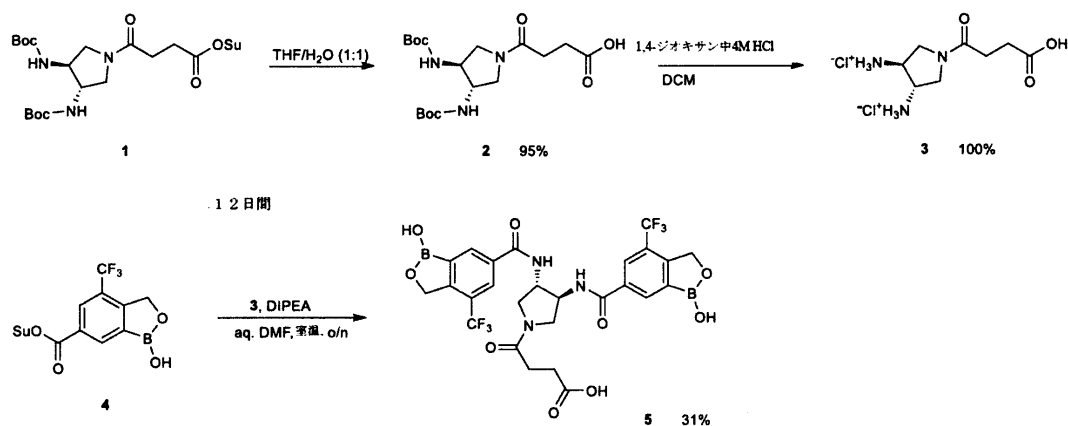
40

【化 1 6 2】



4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸を、化学反応 3 2 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 6 3】



化学反応 3 2

【 0 5 7 5 】

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ピス ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタンエート (1 , 6 . 5 7 g , 1 3 . 2 m m o l) をテトラヒドロフラン / 水混合物 (1 : 1 , 1 0 0 m L) 中に溶解し、5 日間放置した。混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、1 M 塩酸水溶液 (1 × 1 0 0 m L) 、水 (2 × 1 0 0 m L) 、およびブライン (1 × 1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、白色固体として 4 - ((3 S , 4 S) - 3 , 4 - ピス ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸 (2) を得た。

【 0 5 7 6 】

收量：4.60 g (95%)。

【 0 5 7 7 】

¹H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 5.54 - 5.43 (m)

, 1 H); 5.37 - 5.24 (m, 1 H); 4.11 - 3.80 (m, 4 H); 3.33 - 3.17 (m, 2 H); 2.74 - 2.42 (m, 4 H); 1.45 (s, 8 H)。

【0578】

酸(2, 4.59 g、11.4 mmol)をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、1, 4 - ジオキサン(100 mL)中の4 M塩化水素溶液を添加した。30分後、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル(100 mL)中に懸濁し、不溶性材料を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色粉末として4 - ((3S, 4S) - 3, 4 - ジアミノピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸二塩酸塩(3)を得た。

【0579】

収量: 3.33 g (100%)。

【0580】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, D₂O, H): 4.32 - 4.17 (m, 3 H); 4.09 - 3.99 (m, 1 H); 3.91 - 3.84 (m, 1 H); 3.77 - 3.68 (m, 1 H); 2.67 (s, 4 H)。

【0581】

N, N - ジメチルホルムアミド(12 mL)および水(3 mL)中の4 - ((3S, 4S) - 3, 4 - ジアミノピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸二塩酸塩(3, 137 mg、0.50 mmol)、2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボキシレート(4, 343 mg、1.00 mmol)、およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.54 mL、3.00 mmol)の溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ、分取HPLC(SunFire Prep C18、5 μm、19 × 100 mm、アセトニトリル/水5:95 ~ 100:0 + 0.1%FA)によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として4 - ((3S, 4S) - 3, 4 - ビス(1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボキサミド)ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸(5)を得た。

【0582】

収量: 103 mg (31%)。

【0583】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO - d₆, H) 12.12 (bs, 1 H); 9.63 (s, 2 H); 9.01 (dd, J = 10.2および7.2 Hz, 2 H); 8.48 (s, 2 H); 8.23 (s, 2 H); 5.20 (s, 4 H); 4.82 - 4.55 (m, 2 H); 4.01 (dd, J = 10.4および6.3 Hz, 1 H); 3.86 (dd, J = 12.3および7.0 Hz, 1 H); 3.50 (dd, J = 10.7および7.4 Hz, 2 H); 2.49 - 2.37 (m, 4 H)。

【0584】

LC - MS純度: 100% (ELSD)。

【0585】

LC - MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水5:95 ~ 100:0 + 0.1%FA): 3.66分。

【0586】

LC - MS m/z: 658.7 (M + H)⁺。

【0587】

実施例28

(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン

10

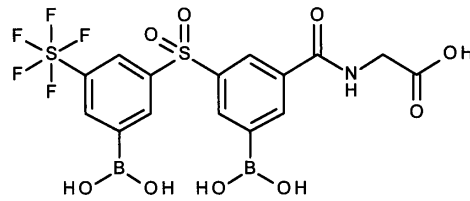
20

30

40

50

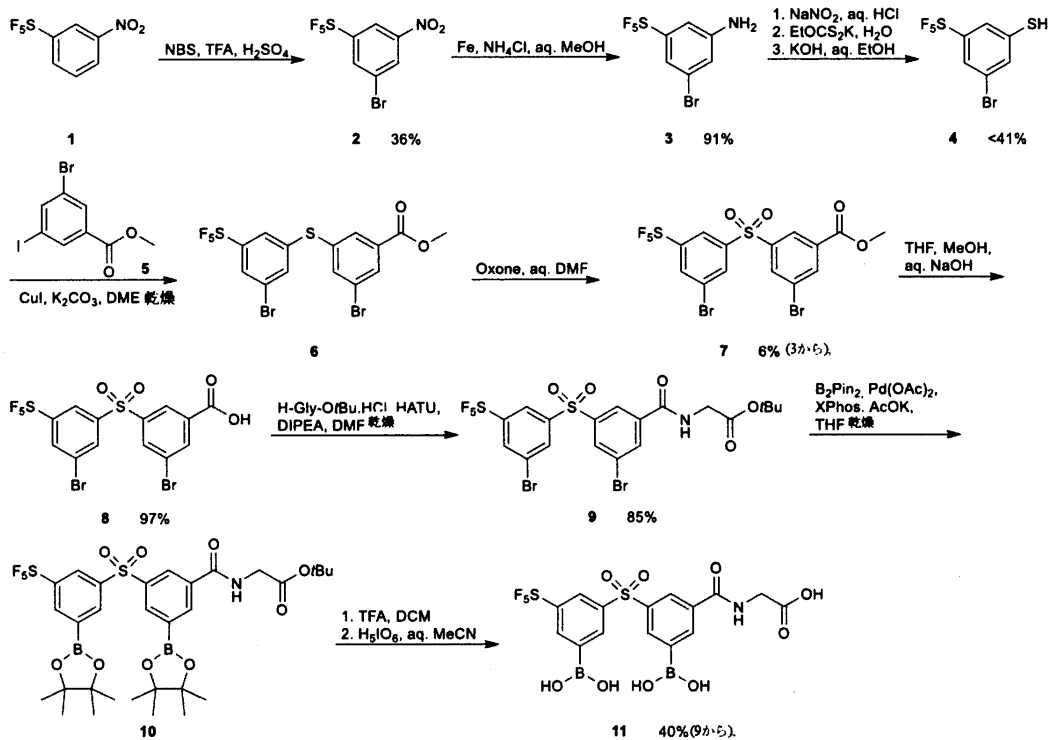
【化 1 6 4】



10

(3 - ボロノ - 5 - ((3 - ボロノ - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) スルホニル) - ベンゾイル) グリシンを、化学反応 3 3 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 6 5】



20

30

化学反応 3 3

40

【 0 5 8 8 】

N - プロモスクシンイミド (2 5 . 2 g、1 4 2 m m o l) を、ペンタフルオロ (3 - ニトロフェニル) ⁶ - スルファン (1、2 3 . 3 g、9 3 . 5 m m o l)、トリフルオロ酢酸 (7 5 m L)、および 9 8 % 硫酸 (2 5 m L) の混合物に、1 0 個の等しい部分で 4 0 において 8 時間添加した。反応混合物を 4 0 で一晩撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル (0 . 5 L) と氷冷水 (1 L) との間で分配した。有機層を 1 0 % 炭酸カリウム水溶液 (1 L)、1 0 % 硫酸ナトリウム水溶液 (1 L)、およびブライン (1 L) で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 6 0、0 . 0 4 0 ~ 0 . 0 6 3

50

mm、溶離液：シクロヘキサン／酢酸エチル 100：0～90：10）によって2回精製して、黄色がかった結晶固体として（3-ブロモ-5-ニトロフェニル）ペンタフルオロ-6-スルファン（2）を得た。

【0589】

収量：10.9 g（36%）。

【0590】

^1H NMRスペクトル（300 MHz， CDCl_3 ， H ）：8.62-8.51（m，2 H）；8.24（t， $J=1.7$ Hz，1 H）。

【0591】

メタノール／水（2：1、36 mL）中の（3-ブロモ-5-ニトロフェニル）ペンタフルオロ-6-スルファン（2、5.88 g、17.9 mmol）、鉄（5.01 g、89.6 mmol）、および塩化アンモニウム（9.59 g、179 mmol）の完全に脱気した混合物をアルゴン雰囲気下で90℃まで1.5時間加熱した。不溶性物質を濾過によって除去し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル（400 mL）中に溶解し、ブライン（2×500 mL）で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（Silicagel 60、0.040～0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン／酢酸エチル 10：0～9：1）によって精製して、黄色がかった結晶固体として3-ブロモ-5-（ペンタフルオロ-6-スルファニル）アニリン（3）を得た。

【0592】

収量：4.86 g（91%）。

【0593】

^1H NMRスペクトル（300 MHz， CDCl_3 ， H ）：7.25（t， $J=1.7$ Hz，1 H）；7.02-6.89（m，2 H）；3.95（bs，2 H）。

【0594】

水（10 mL）中の亜硝酸ナトリウム（915 mg、13.2 mmol）の溶液を、水（10 mL）中の3-ブロモ-5-（ペンタフルオロ-6-スルファニル）アニリン（3、3.76 g、12.6 mmol）と35%塩酸（3.5 mL）の混合物に0℃で滴下した。混合物を0℃でさらに30分間攪拌した。次いで、この溶液を水（50 mL）中のO-エチルジチオ炭酸カリウム（5.05 g、31.5 mmol）の溶液に50℃で添加し、これを加熱し、さらに60分間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（300 mL）で抽出した。有機相を、10%水酸化ナトリウム水溶液（500 mL）、ブライン（500 mL）、0.5 M塩酸水溶液（500 mL）、およびブライン（500 mL）で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をエタノール（50 mL）中に溶解し、水（50 mL）中の水酸化カリウム（7.08 g、126 mmol）の溶液を添加した。得られる混合物を80℃まで12時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を水（350 mL）で希釈し、ジエチルエーテル（500 mL）で洗浄した。水相を35%塩酸でpH 1に酸性化し、次いで、酢酸エチル（500 mL）で抽出した。有機相をブライン（2×500 mL）で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（Silicagel 60、0.040～0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン）によって精製して、無色結晶固体として、未同定の分離できない不純物で汚染された3-ブロモ-5-（ペンタフルオロ-6-スルファニル）ベンゼンチオール（4）を得た。

【0595】

収量：1.64 g（<41%）。

【0596】

^1H NMRスペクトル（300 MHz， CDCl_3 ， H ）：7.70-7.65（m，1 H）；7.62-7.35（m，2 H）；3.69（s，1 H）。

【0597】

10

20

30

40

50

3 - ブロモ - 5 - ペンタフルオロフル - ⁶ - スルファニル) ベンゼンチオール (4、1.62 g、5.14 mmol)、3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (5、1.75 g、5.14 mmol)、ヨウ化銅 (I) (98.0 mg、0.51 mol)、炭酸カリウム (1.42 g、10.3 mmol)、および乾燥 1, 2 - ジメトキシエタン (20 mL) の混合物を、アルゴン下で 80 °C において 48 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、セライト上で濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル (250 mL) 中に溶解し、1 M 塩酸水溶液 (250 mL) およびブライン (250 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 100 : 0 ~ 98 : 2) に供して、淡黄色油として、3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (5) で汚染された 3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) チオ) 安息香酸メチル (6) を得た。

【0598】

収量：1.46 g。

【0599】

含有量：約 60 % (¹H NMR)。

【0600】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, ¹H) : 8.16 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 8.01 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 7.72 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 7.63 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 7.51 (s, 1 H) ; 3.94 (s, 3 H)。

【0601】

ペルオキシ硫酸カリウム (2.52 g、4.10 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) および水 (5 mL) 中の 3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) チオ) 安息香酸メチル (6、1.45 g、< 2.74 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ペルオキシ硫酸カリウム (2.52 g、4.10 mmol) のもう 1 つの部分に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去し、その後、15 % 炭酸水素カリウム水溶液 (60 mL) および 15 % 硫酸ナトリウム水溶液 (60 mL) を残渣に添加し、続いて酢酸エチル (300 mL) を添加した。相を分離し、有機相を水 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 100 : 0 ~ 95 : 5) によって精製して、白色固体として 3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモ - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) スルホニル) 安息香酸メチル (7) を得た。

【0602】

収量：421 mg (3 から 6 %)。

【0603】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, ¹H) : 8.54 - 8.48 (m, 1 H) ; 8.45 - 8.40 (m, 1 H) ; 8.28 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 8.26 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 8.21 (t, J = 1.8 Hz, 1 H) ; 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1 H) ; 3.99 (s, 3 H)。

【0604】

LC - MS 純度：100 % (ELSD)。

【0605】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル / 水 70 : 30 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 2.25 分。

【0606】

LC - MS m / z : 質量は実測されず。

【0607】

水(10 mL)中の水酸化ナトリウム(169 mg、4.22 mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン/メタノール(2:1、30 mL)中の3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホニル)安息香酸メチル(7、472 mg、10.9 mmol)の溶液に添加した。混合物を室温で20時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を1 M塩酸水溶液(100 mL)で酸性化し、酢酸エチル(2×150 mL)で抽出した。混合有機相をブライン(250 mL)で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、黄色がかった固体として3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホニル)安息香酸(8)を得て、これをさらなる精製なしに次のステップで使用した。

10

【0608】

収量：448 mg (97%)。

【0609】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.57 (t, J = 1.6 Hz, 1 H); 8.50 - 8.46 (m, 1 H); 8.33 - 8.28 (m, 2 H); 8.23 (t, J = 1.8 Hz, 1 H); 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1 H)。

【0610】

LC-MS純度：100% (ELSD)。

20

【0611】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA): 4.82分。

【0612】

LC-MS m/z: 質量は実測されず。

【0613】

無水N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホニル)安息香酸(8、448 mg、0.82 mmol)、tert-ブチルグリシネート塩酸塩(166 mg、0.99 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.57 mL、3.29 mmol)、および1-((ジメチルアミノ)(ジメチルイミノ)メチル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(V)(HATU、344 mg、0.91 mmol)の混合物を、室温で16時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(150 mL)と0.5 M塩酸水溶液(150 mL)との間で分配した。有機相をブライン(150 mL)で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液:シクロヘキサン/酢酸エチル95:5~9:1)によって精製して、無色発泡体としてtert-ブチル(3-ブロモ-5-((3-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート(9)を得た。

30

40

【0614】

収量：462 mg (85%)。

【0615】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.28 (s, 2 H); 8.24 - 8.16 (m, 3 H); 8.12 (t, J = 1.7 Hz, 1 H); 6.70 (t, J = 4.6 Hz, 1 H); 4.14 (d, J = 5.0 Hz, 2 H); 1.52 (s, 9 H)。

【0616】

LC-MS純度：100% (ELSD), 100% (UV, 254 nm)。

【0617】

50

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水50:50~100:0+0.1%FA): 3.27分。

【0618】

LC-MS m/z: 604.2 (M-tBu)⁺。

【0619】

無水テトラヒドロフラン(25 mL)中のtert-ブチル(3-ブromo-5-(3-ブromo-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシネート(9.444 mg、0.67 mmol)、酢酸パラジウム(8.00 mg、34.0 μmol)、2-ジクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル(XPhos、32.0 mg、67.0 μmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(376 mg、1.48 mmol)、および酢酸カリウム(330 mg、3.36 mmol)を、アルゴン雰囲気下で60 °Cにおいて23時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン(200 mL)で希釈し、シリカの短いプラグ(Silicagel 60、0.040~0.060 mm、溶離液:ジクロロメタン)を通した。溶媒を減圧下で除去して、茶色がかった発泡体として粗tert-ブチル(3-(3-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)スルホニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)グリシネート(10)を得た。これをジクロロメタン(15 mL)中に溶解し、トリフルオロ酢酸(15 mL)を添加した。得られる溶液を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を水性アセトニトリル(3:1、50 mL)中に溶解し、過ヨウ素酸(617 mg、2.70 mmol)を添加した。得られる混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(250 mL)と水(250 mL)との間で分配した。有機相をブライン(250 mL)で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取LC/MS(SunFire Prep C18、5 μm、19×100 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって2回精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、白色固体として(3-ボロノ-5-(3-ボロノ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホニル)ベンゾイル)グリシン(11)を得た。

【0620】

収量: 142 mg (40%)。

【0621】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO-d₆+D₂O中1滴の20% DCl, ¹H): 8.67 (s, 1 H); 8.62-8.52 (m, 3 H); 8.52-8.47 (m, 1 H); 8.41-8.34 (m, 1 H); 3.94 (s, 2 H)。

【0622】

LC-MS純度: 100% (ELSD), 100% (UV, 254 nm)。

【0623】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA): 3.44分。

【0624】

LC-MS m/z: 534.3 (M+H)⁺。

【0625】

実施例29

4-[(3R,4R)-3,4-ビス[[1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3H-2,1-ベンゾオキサボロール-6-カルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸

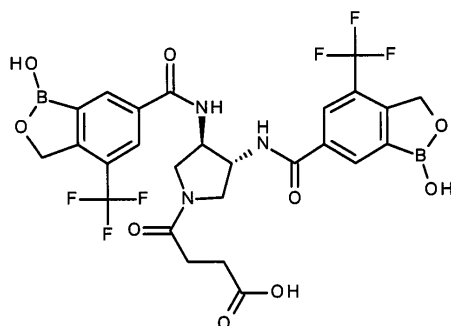
10

20

30

40

【化 1 6 6】



10

4 - [(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ビス [[1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 H - 2 , 1 - ベンゾオキサボロール - 6 - カルボニル] アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソブタン酸を、実施例 27 の化合物と同様に 4 - ((3 R , 4 R) - 3 , 4 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸から調製した。

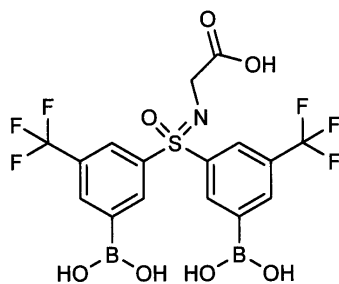
【 0 6 2 6】

20

実施例 30

2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸

【化 1 6 7】



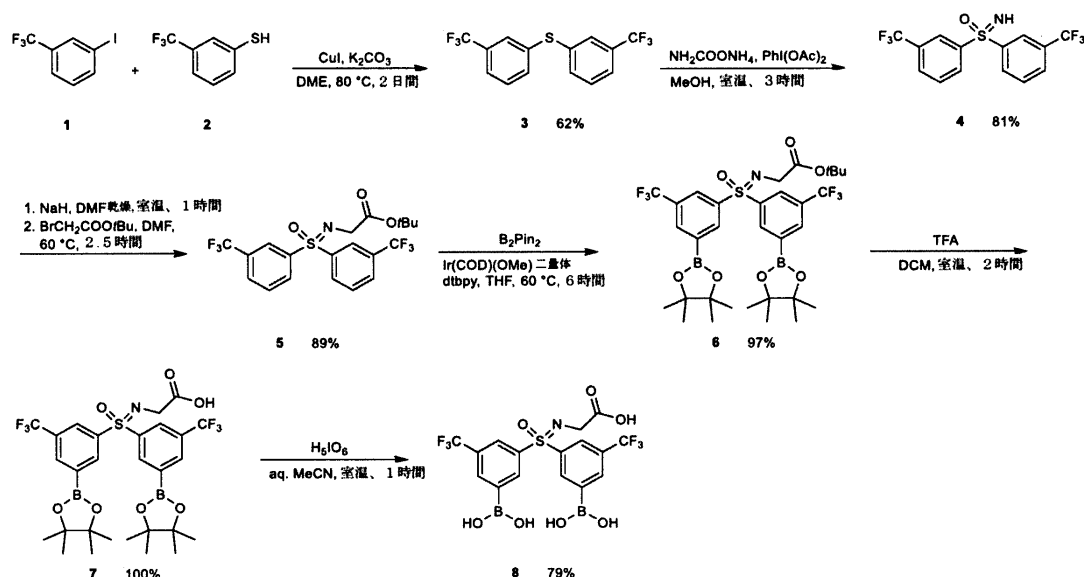
30

2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸を、化学反応 34 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

40

50

【化 1 6 8】



化学反応 3 4

【0 6 2 7】

1 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンゼン (1、5.44 g、20.0 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンチオール (2、4.28 g、24.0 mmol)、ヨウ化銅 (I) (380 mg、2.00 mmol)、炭酸カリウム (6.63 g、48.0 mmol)、および乾燥 1, 2 - ジメトキシエタン (40 mL) の混合物を、アルゴン下で 80 °C において 2 日間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、セライト上で濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル (300 mL) 中に再溶解し、水 (100 mL)、5 % 炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100 mL)、および 1 M 塩酸水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣 (不必要なジアリールジスルフィドで汚染された) を酢酸 (80 mL) 中に溶解した。亜鉛粉末 (7.00 g) を添加し、混合物を 60 °C で 3 時間加熱し、次いで、これを室温まで冷却し、トルエン (80 mL) で希釈し、セライト上で濾過し、蒸発乾固させた。残渣をトルエン (300 mL) と水 (150 mL) との間で分配した。相を分離し、有機相を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 × 200 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン) に供して、無色液体としてビス (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルファン (3) を得た。

収量：4.01 g (62%)。

【0 6 2 8】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 : 5) : 0.50。

【0 6 2 9】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ) : 7.65 - 7.61 (m, 2 H) ; 7.58 - 7.42 (m, 6 H)。

【0 6 3 0】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl₃, δ) : -62.90 (s)。

【0 6 3 1】

LC - MS 純度 : 93 % (UV 254 nm)。

【0632】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水70:30~100:0+0.1%FA): 2.96分。

【0633】

LC-MS m/z: 323.4 (M+H)⁺。

【0634】

(ジアセトキシヨード)ベンゼン(9.82 g、30.5 mmol)を、メタノール(24.4 mL)中のビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルファン(3.93 g、12.2 mmol)とカルバミン酸アンモニウム(1.90 g、24.4 mmol)の混合物に添加した。得られる淡黄色溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、これを真空下で蒸発乾固させた。水(200 mL)中の炭酸水素カリウム(20 g)およびチオ硫酸ナトリウム(20 g)溶液を残渣に添加し、続いて酢酸エチル(200 mL)を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機画分を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液:シクロヘキサン/酢酸エチル99:1~70:30)によって精製して、淡黄色油としてイミノビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-⁶-スルファノン(4)を得た。

10

【0635】

収量: 3.50 g (81%)。

【0636】

R_F (SiO₂, n-ヘキサン/酢酸エチル1:1): 0.50。

20

【0637】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.37-8.34 (m, 2 H); 8.29-8.24 (m, 2 H); 7.88-7.81 (m, 2 H); 7.73-7.65 (m, 2 H); 3.28 (bs, 1 H)。

【0638】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl₃, F): -62.78 (s)。

【0639】

LC-MS純度: 100% (ELSD, UV 254 nm)。

【0640】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水35:65~100:0+0.1%FA): 3.53分。

30

【0641】

LC-MS m/z: 354.4 (M+H)⁺。

【0642】

水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液、310 mg、7.75 mmol)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中のイミノビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-⁶-スルファノン(4、2.49 g、7.05 mmol)の溶液に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。プロモ酢酸tert-ブチル(2.36 mL、10.6 mmol)を添加し、混合物を60°Cに加熱し、この温度で2.5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、10%硫酸水素ナトリウム水溶液(300 mL)と酢酸エチル(600 mL)との間で分配した。分離した有機層を水(3×200 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液:シクロヘキサン/酢酸エチル99:1~70:30)によって精製して、白色固体としてtert-ブチル2-((オキソビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-⁶-スルファニリデン)アミノ)アセテート(5)を得た。

40

【0643】

収量: 2.94 g (89%)。

【0644】

50

R_F (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル 1:1): 0.55。

【0645】

¹H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.34 (s, 2 H); 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.67 (t, J = 7.9, 2 H); 3.77 (s, 2 H); 1.48 (s, 9 H)。

【0646】

¹⁹F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl₃, F): -62.77 (s)。

【0647】

LC-MS 純度: 100% (ELSD, UV 254 nm)。

10

【0648】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 35:65 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.62 分。

【0649】

LC-MS m/z: 468.4 (M+H)⁺。

【0650】

tert-ブチル 2-((オキソビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)アセテート (5、501 mg、1.07 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (680 mg、2.68 mmol)、(1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(I)二量体 (21.0 mg、0.03 mmol)、および 4,4-ジ-tert-ブチル-2,2-ジピリジル (20.0 mg、0.08 mmol) を、脱気テトラヒドロフラン (3 mL) 中にアルゴン下で溶解した。得られる混合物を 60 °C まで温め、この温度で 6 時間加熱した。混合物を蒸発乾固させ、残渣をクイックフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液: ジクロロメタン) によって精製して、オフホワイト色発泡体として tert-ブチル 2-((オキソビス(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)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)アセテート (6) を得た。

20

【0651】

収量: 748 mg (97%)。

30

【0652】

¹H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H):

【0653】

8.59 (s, 2 H); 8.42 (s, 2 H); 8.21 (s, 2 H); 3.76 (s, 2 H); 1.51 (s, 9 H); 1.36 (s, 12 H); 1.35 (s, 12 H)。

【0654】

¹⁹F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl₃, F): -62.59 (s)。

【0655】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

40

【0656】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 85:15 ~ 100:0 + 0.1% FA): 1.32 分 (M-2 × ピナコール)、1.65 (M-ピナコール)、5.11 分 (M)。

【0657】

LC-MS m/z: 556.6 (M-2 × ピナコール+H)⁺、638.8 (M-ピナコール+H)⁺、721.0 (M+H)⁺。

【0658】

トリフルオロ酢酸 (6 mL) を、ジクロロメタン (2 mL) 中の tert-ブチル 2-((オキソビス(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

50

- 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - ⁶ - スルファニリデン) アミノ) アセテート (6、735 mg、1.02 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣をジクロロメタン (5 × 10 mL) から蒸発させて、オフホワイト発泡体として2 - ((オキシピス (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) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - ⁶ - スルファニリデン) アミノ) 酢酸 (7) を得た。

【0659】

収量: 678 mg (100%)。

【0660】

¹H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.54 (s, 2 H); 8.33 (s, 2 H); 8.27 (s, 2 H); 3.85 (s, 2 H); 1.37 (s, 12 H); 1.37 (s, 12 H)。

10

【0661】

¹⁹F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl₃, F): -62.68 (s)。

【0662】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

【0663】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 85:15 ~ 100:0 + 0.1% FA): 0.67 分 (M - 2 × ピナコール)、0.84 (M - ピナコール)、2.04 分 (M)。

20

【0664】

LC-MS m/z: 550.5 (M - 2 × ピナコール + H)⁺、582.7 (M - ピナコール + H)⁺、664.8 (M + H)⁺。

【0665】

アセトニトリル (6 mL) 中の2 - ((オキシピス (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) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - ⁶ - スルファニリデン) アミノ) 酢酸 (7、568 mg、856 μmol) の溶液を水 (2.4 mL) で希釈し、続いて過ヨウ素酸 (780 mg、3.42 mmol) を添加した。得られる混合物を1時間撹拌し、次いで、これを酢酸エチル (120 mL) と水 (30 mL) との間で分配した。相を分離し、有機相をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) 中に溶解し、ジクロロメタン (3 × 40 mL) で洗浄した。水層を1 M 塩酸水溶液 (30 mL) で酸性化し、酢酸エチル (2 × 60 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、生成物が沈殿し始めるまで (約10 mL の体積)、真空下で濃縮した。懸濁液をn - ヘキサン (50 mL) で希釈し、冷凍庫に30分間置いた。沈殿物を濾過によって収集し、n - ヘキサン (3 × 5 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、50% 水性アセトニトリル (60 mL) 中に溶解した。得られる溶液を凍結乾燥させて、白色粉末として表題化合物 (8) を得た。

30

【0666】

収量: 338 mg (79%)。

40

【0667】

¹H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO - d₆ + DCl, H): 8.60 (s, 2 H); 8.35 (s, 4 H); 3.70 (s, 2 H)。

【0668】

¹⁹F NMRスペクトル (282 MHz, DMSO - d₆ + DCl, F): -61.24 (s)。

【0669】

LC-MS 純度: 100% (ELSD, UV 254 nm)。

【0670】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/

50

水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 3 . 8 9 分。

【 0 6 7 1 】

L C - M S m / z : 5 0 0 . 5 (M + H) + 。

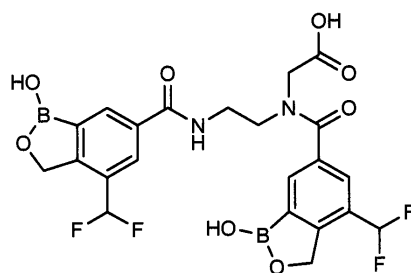
【 0 6 7 2 】

実施例 3 1

N - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン

【 化 1 6 9 】

10



20

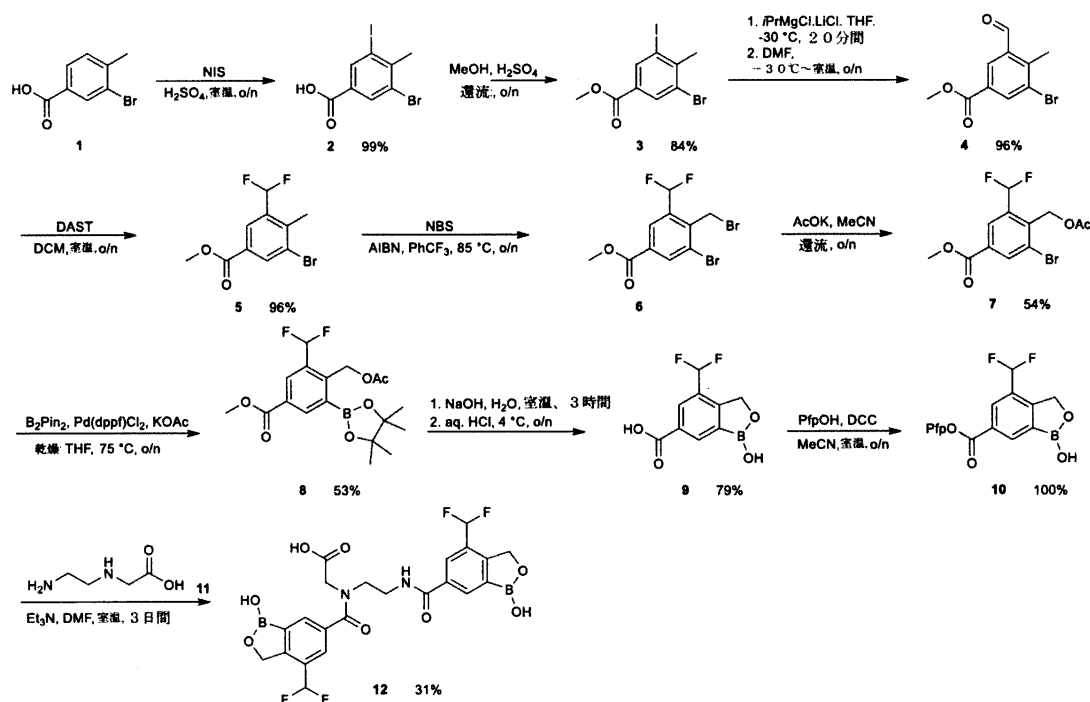
N - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシンを、化学反応 3 5 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

30

40

50

【化 1 7 0】



化学反応 3 5

【0 6 7 3】

N - ヨードスクシンイミド (NIS、61.5 g、274 mmol) を、濃縮硫酸 (1 L) 中の 3 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸 (1、56.0 g、260 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌させた。次いで、反応混合物を氷水 (2 L) に注いだ。得られる混合物を氷浴 (2 L) に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイト色固体として 3 - ブロモ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸 (2) を得た。

収量：87.8 g (99%)。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H) : 8.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) ; 8.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) ; 2.64 (s, 3 H)。

【0 6 7 4】

濃縮硫酸 (25 mL) を、メタノール (1 L) 中の 3 - ブロモ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸 (2、30.0 g、88.0 mmol) の溶液に添加し、反応混合物のを一晩還流下で撹拌させた。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテル (500 mL) 中に溶解し、水 (2 × 200 mL)、および炭酸カリウムの飽和溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し蒸発させて、白色固体として 3 - ブロモ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸メチル (3) を得た。

【0 6 7 5】

収量：26.1 g (84%)。

【0 6 7 6】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H) : 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) ; 8.09 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) ; 3.86 (s, 3 H) ; 2.65 (s, 3 H)。

【0 6 7 7】

乾燥テトラヒドロフラン (250 mL) 中の 3 - ブロモ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸メチル (3.900 g、25.4 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (21.6 mL、28.0 mmol) 中のイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体の 1.3 M 溶液を、不活性雰囲気下で -30°C において滴下し、20 分間撹拌した。次いで、N, N - ジメチルホルムアミド (3.60 mL、38.1 mmol) を -30°C で添加した。反応混合物を周囲温度まで温め、16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル (200 mL) 中に溶解し、水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として 3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 4 - メチル安息香酸メチル (4) を得た。

収量: 6.24 g (96%)。

【0678】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 10.27 (s, 1 H); 8.53 - 8.34 (m, 2 H); 3.97 (s, 3 H); 2.82 (s, 3 H)。

【0679】

ジクロロメタン (150 mL) 中の 3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 4 - メチル安息香酸塩 (4.623 g、24.3 mmol) および (ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド (DAST, 6.40 mL、48.5 mmol) の溶液を周囲温度で 16 時間撹拌した。反応物を水 (75 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として 3 - ブロモ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル安息香酸メチル (5) を得た。

【0680】

収量: 6.53 g (96%)。

【0681】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.35 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H); 8.14 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H); 6.78 (t, $J = 54.8$ Hz, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 2.55 (t, $J = 1.4$ Hz, 3 H)。

【0682】

PhCF_3 (200 mL) 中の 1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (NBS, 4.57 g、25.7 mmol)、3 - ブロモ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル安息香酸メチル (5.653 g、23.4 mmol)、および 2, 2 - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (AIBN, 192 mg、1.17 mmol) の溶液を 85°C で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ、次いで、ジエチルエーテル (2 × 200 mL) で抽出した。有機層をブライン (150 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物 6 をアセトニトリル (200 mL) 中の酢酸カリウム (4.59 g、46.8 mmol) と 75 で一晩撹拌した。懸濁液を濾紙を通して濾過し、蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、再び濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィ (Silicagel 60, 0.040 ~ 0.063 mm、溶離液: シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 : 1) によって精製して、白色固体として 4 - (アセトキシメチル) - 3 - ブロモ - 5 - (ジフルオロメチル) 安息香酸メチル (7) を得た。

【0683】

収量: 4.24 g (54%)。

【0684】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.40 (s, 1 H); 8.26 (s, 1 H); 7.02 (t, $J = 54.7$ Hz, 1 H); 5.38 (s, 2 H); 3.97 (s, 3 H); 2.11 (s, 3 H)。

【0685】

10

20

30

40

50

乾燥テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 4 - (アセトキシメチル) - 3 - ブロモ - 5 - (ジフルオロメチル) 安息香酸メチル (7.424 g、12.6 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (3.52 g、13.9 mmol)、酢酸カリウム (3.70 g、37.8 mmol)、および [1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (513 mg、0.63 mmol) の溶液を、アルゴン雰囲気下で 75 °C において 10 日間撹拌させた。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラム (Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) を通して濾過して、4 - (アセトキシメチル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (8) を得た。

収量：2.82 g (53%)。

10

【0686】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) : 0.40。

【0687】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.57 (s, 1 H) ; 8.38 (s, 1 H) ; 7.04 (t, J = 55.1 Hz, 1 H) ; 5.54 (s, 2 H) ; 3.97 (s, 3 H) ; 2.06 (s, 3 H) ; 1.39 (s, 12 H)。

【0688】

水 (50 mL) 中の 4 - (アセトキシメチル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (8, 2.82 g、7.34 mmol) および水酸化ナトリウム (1.47 g、36.7 mmol) の溶液を周囲温度で 3 時間撹拌した。次いで、水 (10 mL) 中の濃縮塩酸 (4 mL) の溶液を添加して、pH を 1 に低下させた。反応混合物を冷蔵庫に一晩放置した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、白色固体として 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (9) を得た。

20

【0689】

収量：1.32 g (79%)。

【0690】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - d₆, H) : 13.25 (bs, 1 H) ; 9.54 (s, 1 H) ; 8.51 (s, 1 H) ; 8.20 (s, 1 H) ; 7.22 (t, J = 55.1 Hz, 1 H) ; 5.19 (s, 2 H)。

30

【0691】

アセトニトリル (20 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノール (242 mg、1.32 mmol)、4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (9, 300 mg、1.32 mmol)、および N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 272 mg、1.32 mmol) の溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、アセトニトリル中に溶解し、再濾過し、蒸発させて、白色固体として ベルフルオロフェニル 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキシレート (10) を得た。

40

【0692】

収量：520 mg (100%)。

【0693】

LC - MS 純度：100% (ELSD)。

【0694】

LC - MS Rt (Kinex C18, 4.6 mm x 50 mm, アセトニトリル / 水 20 : 80 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 4.65 分。

【0695】

LC - MS m/z : 395.5 (M + H) +。

50

【0696】

N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中のペルフルオロフェニル 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキシレート (10、520 mg、1.32 mmol)、(2 - アミノエチル) グリシン (11、78.0 mg、0.66 mmol)、およびトリエチルアミン (1.84 mL、6.60 mmol) の溶液を周囲温度で 3 日間撹拌した。次いで、反応混合物を蒸発させ、粗生成物 12 を分取 HPLC (SunFire Prep C18 OBD、5 m、19 × 100 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として N - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン (12) を得た。

10

【0697】

収量 : 110 mg (31 %)。

【0698】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - d_6 , H) : 12.89 (bs, 1 H) ; 9.63 - 9.35 (m, 2 H) ; 8.92 - 6.70 (m, 7 H) ; 5.25 - 5.08 (m, 4 H) ; 4.28 - 3.94 (m, 2 H) ; 3.74 - 3.35 (m, 4 H)。

20

【0699】

LC - MS 純度 : 100 % (ELSD)。

【0700】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 3.30 分。

【0701】

LC - MS m/z : 539.4 ($M + H$)⁺。

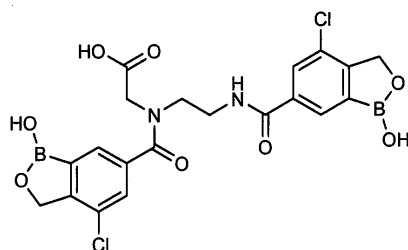
【0702】

実施例 32

N - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン

30

【化171】

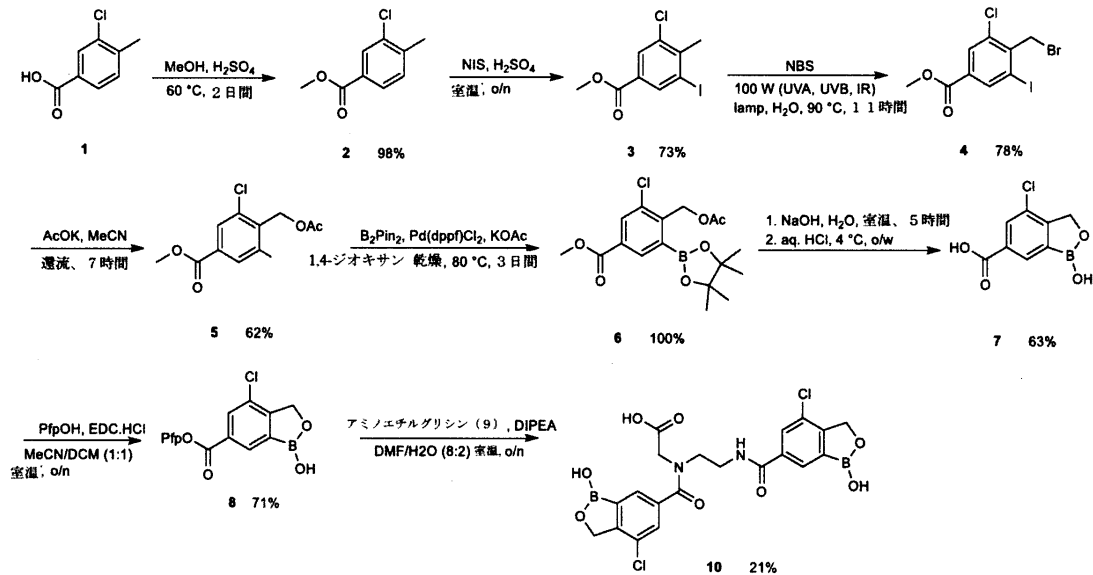


40

N - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシンを、化学反応 36 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

50

【化 1 7 2】



10

化学反応 3 6

20

【 0 7 0 3】

濃縮硫酸 (4.00 mL、73.3 mmol) を、メタノール (200 mL) 中の 3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸 (1、25.0 g、147 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を 60 で 2 日間撹拌させた。溶液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム (6.80 g、80.0 mmol) を添加し、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (300 mL) と水 (250 mL) との間で分配した。有機層を分離し、0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 × 250 mL)、0.5 M 塩酸水溶液 (200 mL)、およびブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させて、オレンジ色油として 3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸メチル (2) を得た。

30

【 0 7 0 4】

収量：27.0 g (98%)。

【 0 7 0 5】

RF (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール 95 : 5) : 0.80。

【 0 7 0 6】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.00 (d, J = 1.65 Hz, 1 H) ; 7.80 (dd, J = 7.9 および 1.5 Hz, 1 H) ; 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) ; 3.90 (s, 3 H) ; 2.42 (s, 3 H)。

【 0 7 0 7】

3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸メチル (2、26.0 g、141 mmol) を硫酸 (150 mL) 中に溶解し、続いて N - ヨードスクシンイミド (38.0 g、169 mmol) を添加した。得られる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、これを氷上に注いだ。氷が完全に溶融したとき、混合物を酢酸エチル (300 mL) で抽出した。有機層を 5 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 × 100 mL) および水 (1 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。生成物を高温ヘプタン (150 mL) から再結晶化して、白色粉末として 3 - クロロ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸メチル (3) を得た。

40

収量：32.0 g (73%)。

【 0 7 0 8】

50

R_F (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール 95 : 5) : 0.80。

【0709】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO-d₆,) : 8.38 (dd, J = 1.3 Hz, 1 H) ; 8.00 (dd, J = 1.3 Hz, 1 H) ; 3.87 (s, 3 H) ; 2.54 (s, 3 H)。

【0710】

ワイドピーカー内の 3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸メチル (3.30 g、9.6 mmol)、1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (NBS、18.9 g、106 mmol)、および水 (400 mL) の攪拌混合物を、爬虫類用の D3 バスキングランプ (100 W、UVA、UVB、IR) 下に配置し、懸濁液から油状の粘稠度になるように 90 ~ 100 °C まで加熱した。1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (0.00 g、11.3 mmol) の別の部分を 6 時間後に添加し、混合物をさらに 5 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、続いて酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。混合有機層を 5 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 × 100 mL)、水 (1 × 100 mL)、ブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させて、黄色固体として粗 4 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - 5 - ヨード安息香酸メチル (4) を得た。

10

【0711】

収量 : 29.5 g (78%)。

【0712】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル 8 : 2) : 0.70。

20

【0713】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO-d₆,) : 8.80 (s, 1 H) ; 8.41 (s, 1 H) ; 4.81 (s, 2 H) ; 3.94 (s, 3 H)。

【0714】

アセトニトリル (600 mL) 中の上記の粗 4 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - 5 - ヨード安息香酸メチル (4.28 g、71.9 mmol) と酢酸カリウム (21.2 g、216 mmol) の混合物を 80 °C で 7 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、固体を濾過によって除去し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で洗浄した。濾液を蒸発乾固させて、残渣を酢酸エチル (500 mL) と水 (200 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水 (200 mL) およびブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液 : シクロヘキサン/酢酸エチル 97 : 3) によって精製し、その後、高温シクロヘキサンから再結晶化して、白色固体として純粋な 4 - (アセトキシメチル) - 3 - クロロ - 5 - ヨード安息香酸メチル (5) を得た。

30

【0715】

収量 : 19.3 g (62%)。

【0716】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル 4 : 1) : 0.60。

【0717】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃,) : 8.42 (d, J = 3.3 Hz, 1 H) ; 8.04 (d, J = 3.6 Hz, 1 H) ; 5.40 (s, 2 H) ; 3.94 (s, 3 H) ; 2.12 (s, 3 H)。

40

【0718】

LC-MS 純度 : 100% (UV 254 nm)。

【0719】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 50 : 50 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 2.62 分。

【0720】

LC-MS m/z : 369.5 (M+H)+。

50

【0721】

[1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(2.48 g、3.39 mmol)を、乾燥1, 4 - ジオキサン(300 mL)中の4 - (アセトキシメチル) - 3 - クロロ - 5 - ヨード安息香酸メチル(5、25.0 g、63.8 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(19.0 g、74.6 mmol)、および酢酸カリウム(20.0 g、204 mmol)の脱気溶液にアルゴン下で添加した。混合物を80℃まで温め、この温度で3日間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、これをジクロロメタン(200 mL)で希釈し、セライトで覆われたシリカゲルの短いカラムを通し、続いてジクロロメタンで溶出した。生成物を含有する画分を混合し、蒸発乾燥させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル9 : 1 ~ 7 : 3)によって精製して、黄色油として4 - (アセトキシメチル) - 3 - クロロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)安息香酸メチル(6)を得た。

10

【0722】

収量：25.0 g (100%)。

【0723】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル8 : 2) : 0.4。

【0724】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H) : 8.34 (d, J = 1.65 Hz, 1 H) ; 8.12 (d, J = 8.2および2.0 Hz, 1 H) ; 5.52 (s, 2 H) ; 3.93 (s, 3 H) ; 2.05 (s, 3 H) ; 1.34 (s, 12 H)。

20

【0725】

LC - MS純度：100% (ELSD), 88% (UV 254 nm)。

【0726】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水50 : 50 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.54分。

【0727】

LC - MS m/z : 369.6 (M + H) +。

【0728】

4 - (アセトキシメチル) - 3 - クロロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)安息香酸メチル(6、25.0 g、< 63.8 mmol)を、水(300 mL)中の水酸化ナトリウム(12.8 g、319 mmol)の溶液に添加し、得られる混合物を室温で5時間撹拌した。混合物を濾過し、35%塩酸(39.6 mL、444 mmol)で酸性化した。得られる白色懸濁液をさらに1時間撹拌した。沈殿物を濾過し、水(5 × 50 mL)で洗浄し、80%アセトニトリル水溶液(500 mL)中に溶解し、濾過し、溶液混合物を凍結乾燥させて、白色粉末として4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボン酸(7)を得た。

30

【0729】

収量：9.00 g (63%)。

【0730】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO - d₆, H) : 13.30 (s, 1 H) ; 9.60 (s, 1 H) ; 8.32 (d, J = 1.1 Hz, 1 H) ; 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1 H) ; 5.06 (s, 2 H)。

40

【0731】

LC - MS純度：99% (ELSD)。

【0732】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.90分。

50

【0733】

LC-MS m/z : 213.3 ($M+H$)⁺.

【0734】

N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(3.40 g、17.9 mmol)を、溶液アセトニトリル/ジクロロメタン(1:1、150 mL)中の4-クロロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(7.380 g、17.9 mmol)およびペンタフルオロフェノール(3.30 g、17.9 mmol)の懸濁液に添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル(200 mL)と10%硫酸水素カリウム水溶液(200 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水(2×100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタン中に溶解し、冷蔵庫内に一晩置いた。固体を濾過し、酢酸エチル(2×20 mL)で洗浄した。濾液を混合し、蒸発乾固させた。シクロヘキサン(100 mL)を残渣に添加し、混合物を室温で15分間撹拌した。混合物をデカントし、堆積物を真空下で乾燥させて、オフホワイト色固体としてペルフルオロフェニル4-クロロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(8)を得た。

10

【0735】

収量: 4.80 g (71%)。

【0736】

LC-MS 純度: 98% (ELSD)。

20

【0737】

LC-MS Rt (Kinex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA): 4.48分。

【0738】

LC-MS m/z : 379.4 ($M+H$)⁺.

【0739】

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.35 mL、13.5 mmol)を、溶液N,N-ジメチルホルムアミド/水(4:1、20 mL)中のペルフルオロフェニル1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(9、1.40 g、3.72 mmol)とL-2,3-ジアミノプロピオン塩酸塩(9、N-2-アミノエチルグリシン、200 mg、1.70 mmol)の混合物に添加し、得られる溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣を1 M塩酸水溶液(40 mL)と酢酸エチル(50 mL)との間で分配した。相を分離し、有機相を酢酸エチル(2×25 mL)で抽出した。全ての有機層を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。混合物をトルエンで3回蒸発させた。ジクロロメタン(50 mL)を添加し、得られる懸濁液を室温で2時間撹拌した。固体はデカントし、全てをもう一度で繰り返した。沈殿物をジクロロメタン/メタノール/ギ酸(1000:20:3)の混合物で粉碎し、固体を濾過によって収集し、シクロヘキサン(2×5 mL)で洗浄し、空気乾燥させて、白色粉末として表題化合物(10)を得た。

30

【0740】

収量: 180 mg (21%)。

40

【0741】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO-d₆, H): 12.87 (bs, 1 H); 9.67-9.37 (m, 1 H); 8.87-7.09 (m, 5 H); 5.15-4.86 (m, 4 H); 4.34-3.92 (m, 2 H); 3.60-3.24 (m, 4 H)。

【0742】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

【0743】

LC-MS Rt (Kinex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/

50

水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1%FA) : 2.58分。

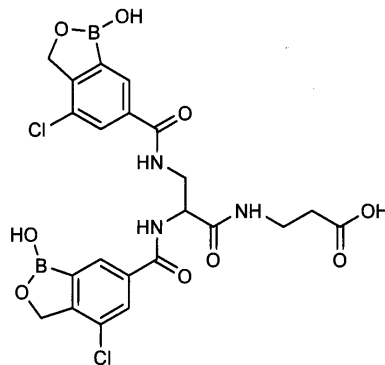
【0744】

LC-MS m/z : 507.3 (M+H)⁺。

【0745】

実施例 33

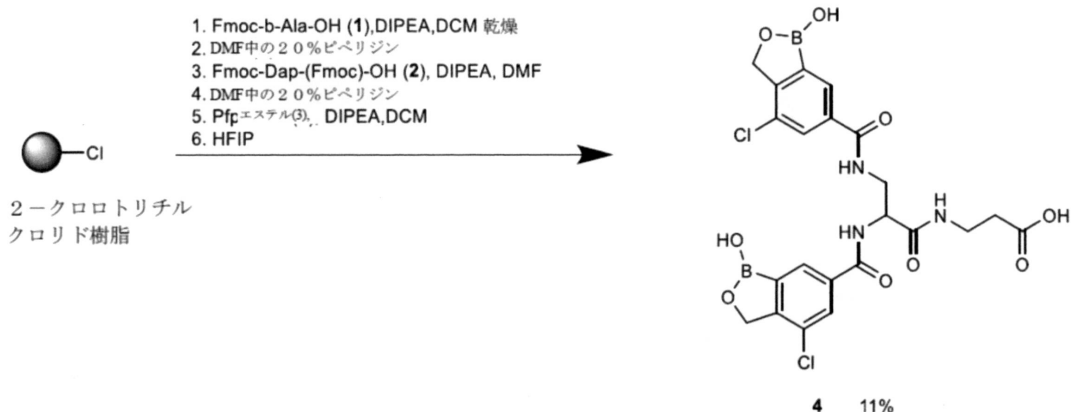
(S)-3-(2,3-ビス(4-クロロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパンアミド)プロパン酸
【化173】



10

20

(S)-3-(2,3-ビス(4-クロロ-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパンアミド)プロパン酸を、化学反応37に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。
【化174】



30

40

化学反応 37

【0746】

2-クロロトリチルクロリド樹脂100~200メッシュ、1.5mmol/g((3.30g、4.95mmol)を乾燥ジクロロメタン(300mL)中に30分間放置して膨潤させた。乾燥ジクロロメタン(100mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.00mL、15.5mmol)中の3-(((9H-フルオレン-9-イ

50

ル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸(1、Fmoc-ベータ-Ala-OH、0.50g、1.60mmol)を添加し、混合物を一晩振盪した。次いで、樹脂を濾過し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン/メタノール/ジクロロメタン混合物(1:2:8、2×5分、2×50mL)溶液で処理した。樹脂をジクロロメタン(3×100mL)、2-プロパノール(3×100mL)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(3×100mL)で洗浄した。N,N-ジメチルホルムアミド中の20%ピペリジン(1×5分、1×30分、2×100mL)で処理することによって、Fmoc基を除去した。樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド(3×100mL)、2-プロパノール(3×100mL)、およびジクロロメタン(3×100mL)で洗浄した。ジクロロメタン(100mL)中の(S)-2,3-ビス(((8a9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸(2、Fmoc-Dap(Fmoc)-OH、1.00g、1.82mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.00mL、4.04mmol)の溶液を樹脂に添加し、混合物を5時間振盪した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン(3×100mL)、2-プロパノール(3×100mL)、およびジクロロメタン(3×100mL)で洗浄した。N,N-ジメチルホルムアミド中の20%ピペリジン(1×5分、1×30分、2×100mL)で処理することにより、Fmoc基を除去した。樹脂をジクロロメタン(3×100mL)、2-プロパノール(3×100mL)、およびジクロロメタン(3×100mL)で洗浄した。N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中のペンタフルオロフェニル1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(3、1.40g、3.72mmol、上記の実施例例の#8)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.00mL、60.0mmol)の溶液を樹脂に添加し、混合物を5時間振盪した。樹脂をジクロロメタン(3×100mL)、2-プロパノール(3×100mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(3×100mL)、およびジクロロメタン(5×100mL)で洗浄した。

【0747】

ジクロロメタン(3:1、100mL)中の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノールで処理することによって、生成物を樹脂から切断した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン(3×100mL)で洗浄した。溶液を混合し、溶媒を蒸発乾固させて、粗混合物を得て、分取LC/MS(SunFire Prep C18 OBD、5m、19×100mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)による精製に供した。純粋な画分を混合し、凍結乾燥させて、白色粉末として表題化合物(4)を得た。

【0748】

収量:103mg(11%)。

【0749】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO-d₆, H):12.16(bs, 1H);9.54(d, J=6.24 Hz, 2H);8.74-8.63(m, 2H);8.19(d, J=1.1 Hz, 1H);8.15-8.08(m, 2H);8.02(d, J=1.28 Hz, 1H);7.09(d, J=1.1 Hz, 1H);5.03(d, J=7.34 Hz, 4H);4.71-4.61(m, 1H);3.59(t, J=5.59 Hz, 2H);

【0750】

3.30-3.23(m, 2H);2.37(t, J=7.15 Hz, 2H)。

【0751】

LC-MS純度:100%(ELSD, UV 254nm)。

【0752】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6mm×50mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA):3.63分。

【0753】

10

20

30

40

50

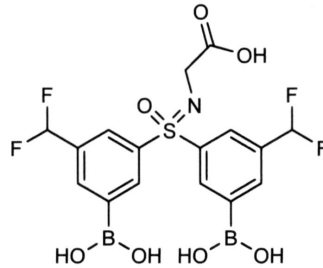
LC-MS m/z : 563.0 ($M+H$)⁺.

【0754】

実施例 34

2 - ((ビス(3 - ボロノ - 5 - (ジフルオロメチル)フェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸

【化175】

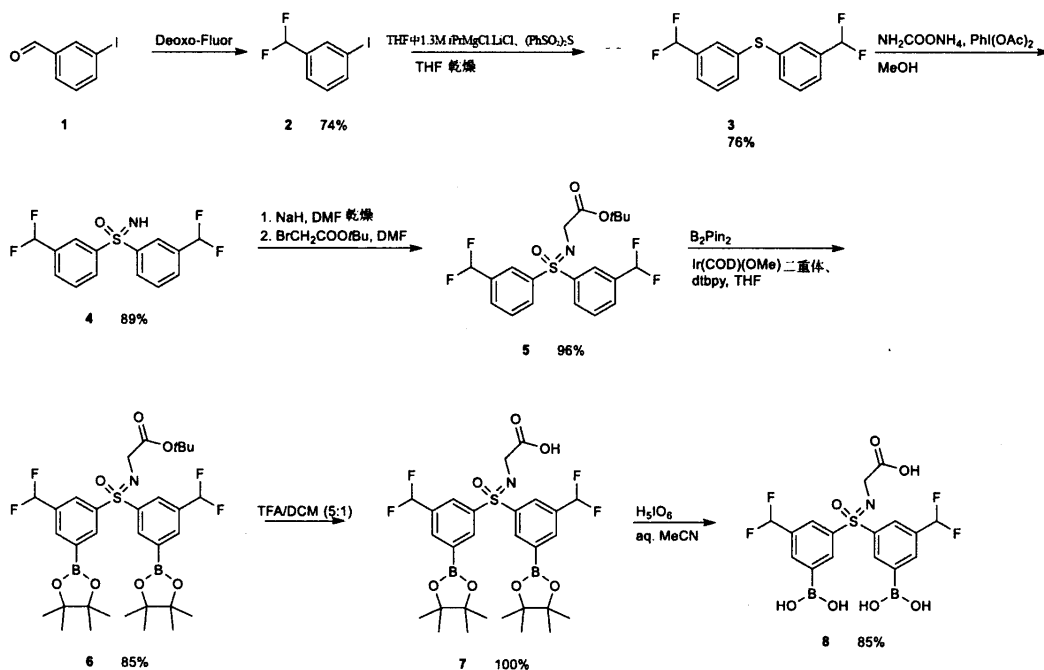


10

2 - ((ビス(3 - ボロノ - 5 - (ジフルオロメチル)フェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸を、化学反応 38 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

20

【化176】



30

40

化学反応 38

【0755】

Deoxo-Fluor (12 mL) 中の 3 - ヨードベンズアルデヒド (1.400 g、17.2 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、これをジクロロメタン (150 mL) で希釈し、続いて 10% 炭酸カリウム水溶液 (200 mL) を 0℃ で滴下

50

した。相を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン) に供して、無色油として 1 - (ジフルオロメチル) - 3 - ヨードベンゼン (2) を得た。

【0756】

収量：3.22 g (74%)。

【0757】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン)：0.50。

【0758】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H)：7.89 - 7.85 (m, 1 H)；7.85 - 7.79 (m, 1 H)；7.52 - 7.46 (m, 1 H)；7.24 - 7.17 (m, 1 H)；6.59 (t, J = 56.2 Hz, 1 H)。

10

【0759】

ヨウ化物 (2、1.48 g、5.81 mmol) を窒素雰囲気下で乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 中に溶解し、-30℃まで冷却した。テトラヒドロフラン (4.69 mL、6.10 mmol) 中のイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体の 1.3 M 溶液を滴下した。得られる溶液を -30℃で 1.5 時間撹拌した。次いで、脱気テトラヒドロフラン (10 mL) 中のビス (フェニルスルホニル) スルフィド (0.82 g、2.61 mmol) の溶液を添加した。混合物を放置して室温まで温めた (約 2 時間)。20% 塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を添加することによって反応部物をクエンチし、ジエチルエーテル (50 mL) で抽出した。有機層を水 (3 × 50 mL) およびブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン) に供して、無色油としてビス (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) スルファン (3) を得て、これを冷蔵庫で結晶化した。

20

【0760】

収量：568 mg (76%)。

【0761】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン)：0.20。

【0762】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H)：7.52 - 7.48 (m, 2 H)；7.48 - 7.37 (m, 6 H)；6.61 (t, J = 56.3 Hz, 2 H)。

30

【0763】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl₃, F)：-111.21 (s)；-111.40 (s)。

【0764】

(ジアセトキシヨード)ベンゼン (966 mg、3.00 mmol) を、メタノール (5.5 mL) 中のスルフィド (3、343 mg、1.20 mmol) とカルバミン酸アンモニウム (187 mg、2.40 mmol) の混合物に添加した。得られる淡黄色溶液を室温で 3 時間撹拌し、次いで、これを真空下で蒸発乾固させた。水 (20 mL) 中の炭酸水素カリウム (2 g) およびチオ硫酸ナトリウム (2 g) 溶液を残渣に添加し、続いて酢酸エチル (70 mL) を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 70 mL) で抽出した。有機画分を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1) によって精製して、白色固体としてビス (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) (イミノ) - 6 - スルファノン (4) を得た。

40

【0765】

収量：553 mg (89%)。

50

【0766】

R_F (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル1:1): 0.45。

【0767】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.24 - 8.12 (m, 4 H); 7.75 - 7.68 (m, 2 H); 7.68 - 7.58 (m, 2 H); 6.70 (t, J = 56.0 Hz, 2 H); 3.20 (bs, 1 H)。

【0768】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl₃, F): -111.74 (s); -111.94 (s)。

【0769】

LC-MS純度: 100% (ELSD)。

【0770】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水35:65 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.70分。

【0771】

LC-MS m/z: 317.3 (M+H)⁺。

【0772】

鉍油(0.08 g、1.88 mmol)中の60%水素化ナトリウム分散液を、乾燥N,Nジメチルホルムアミド(5 mL)中の上記の化合物(4.543 mg、1.71 mmol)の溶液に添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。プロモ酢酸tert-ブチル(0.38 mL、2.57 mmol)を添加し、混合物を60℃まで加熱し、この温度で2.5時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、10%硫酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)と酢酸エチル(60 mL)との間で分配した。分離した有機層を水(3 × 30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液: シクロヘキサン/酢酸エチル4:1)によって精製して、無色油としてtert-ブチル2-((ビス(3-(ジフルオロメチル)フェニル)(オキシ)-6-スルファニリデン)アミノ)アミノ)アセテート(5)を得た。

【0773】

収量: 708 mg (96%)。

【0774】

R_F (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル1:1): 0.65。

【0775】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H):

【0776】

8.23 - 8.16 (m, 4 H); 7.75 - 7.70 (m, 2 H); 7.67 - 7.58 (m, 2 H); 6.69 (t, J = 56.0 Hz, 2 H); 3.76 (s, 2 H); 1.47 (s, 9 H)。

【0777】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl₃, F): -111.56 (s); -111.76 (s)。

【0778】

上記の調製化合物(5.700 mg、1.62 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.03 g、4.05 mmol)、(1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(I)二量体(33.0 mg、0.05 mmol)、および4,4-ジ-tert-ブチル-2,2-ジピリジル(dtbp₂, 30.0 mg、0.11 mmol)を、窒素下で脱気テトラヒドロフラン(16 mL)中に溶解した。得られる混合物を50℃まで温め、この温度で一晩加熱した。混合物を蒸発乾固させ、残渣をクイックフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液: ジクロロメタン)によって精製して、ベージュ色発泡体とtert-ブチル2-((

10

20

30

40

50

(ビス(3-(ジフルオロメチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(オキソ)-⁶-スルファニリデン)アミノ)アセテート(6)を得た。

【0779】

収量：945mg(85%)。

【0780】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.53(s, 2 H); 8.30(s, 2 H); 8.11(s, 4 H); 6.69(t, J = 56.0 Hz, 2 H); 3.75(s, 2 H); 1.51(s, 9 H); 1.35(s, 12 H); 1.35(s, 12 H)。

10

【0781】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl₃, F): -111.26(s); -111.49(s)。

【0782】

トリフルオロ酢酸(20 mL)を、ジクロロメタン(4 mL)中の上記の化合物(6、935mg、1.04 mmol)の溶液に添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣をジクロロメタン(5×10 mL)から蒸発させて、ベージュ色発泡体として2-(ビス(3-(ジフルオロメチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(オキソ)-⁶-スルファニリデン)アミノ)酢酸(7)を得た。

20

【0783】

収量：858mg(100%)。

【0784】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.49(s, 2 H); 8.22(s, 2 H); 8.18(s, 2 H); 6.72(t, J = 55.8 Hz, 2 H); 3.88(s, 2 H); 1.37(s, 12 H); 1.37(s, 12 H)。

【0785】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl₃, F): -111.84(s); -112.03(s)。

30

【0786】

アセトニトリル(16 mL)中の酸(7、858mg、1.37 mmol)の溶液を水(4 mL)で希釈し、続いて過ヨウ素酸(1.25 g、5.48 mmol)を添加した。得られる混合物を1時間攪拌し、次いで、これを酢酸エチル(120 mL)と水(30 mL)との間で分配した。相を分離し、有機相を水(1×60 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を0.5 M水酸化ナトリウム溶液(50 mL)中に溶解し、ジクロロメタン(2×80 mL)で洗浄した。水層を1 M塩酸水溶液(80 mL)で酸性化し、酢酸エチル(3×120 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物質(0.20 g)の一部を分取LC/MS(SunFire Prep C18 OBD、5 m、19×100 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって精製して、白色粉末として表題化合物(8)を得た。

40

【0787】

収量：170mg(85%)。

【0788】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO-d₆+DCl, H): 8.48(s, 2 H); 8.19(s, 4 H); 7.14(t, J = 55.6 Hz, 2 H); 3.65(s, 2 H)。

【0789】

¹⁹F NMRスペクトル(282 MHz, DMSO-d₆+DCl, F): -110

50

. 6 4 (s) ; - 1 1 0 . 8 4 (s) 。

【 0 7 9 0 】

L C - M S 純度 : 1 0 0 % (E L S D) 。

【 0 7 9 1 】

L C - M S R t (K i n e t e x C 1 8 、 4 . 6 m m × 5 0 m m 、 アセトニトリル / 水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 3 . 2 7 分。

【 0 7 9 2 】

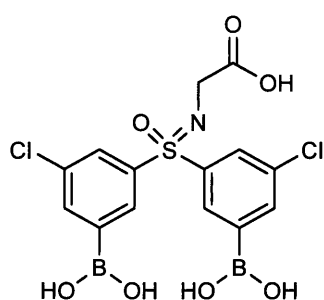
L C - M S m / z : 4 6 2 . 9 (M + H) ⁺ 。

【 0 7 9 3 】

実施例 3 5

2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - クロロフェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸

【 化 1 7 7 】



2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - クロロフェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸を、化学反応 3 9 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

10

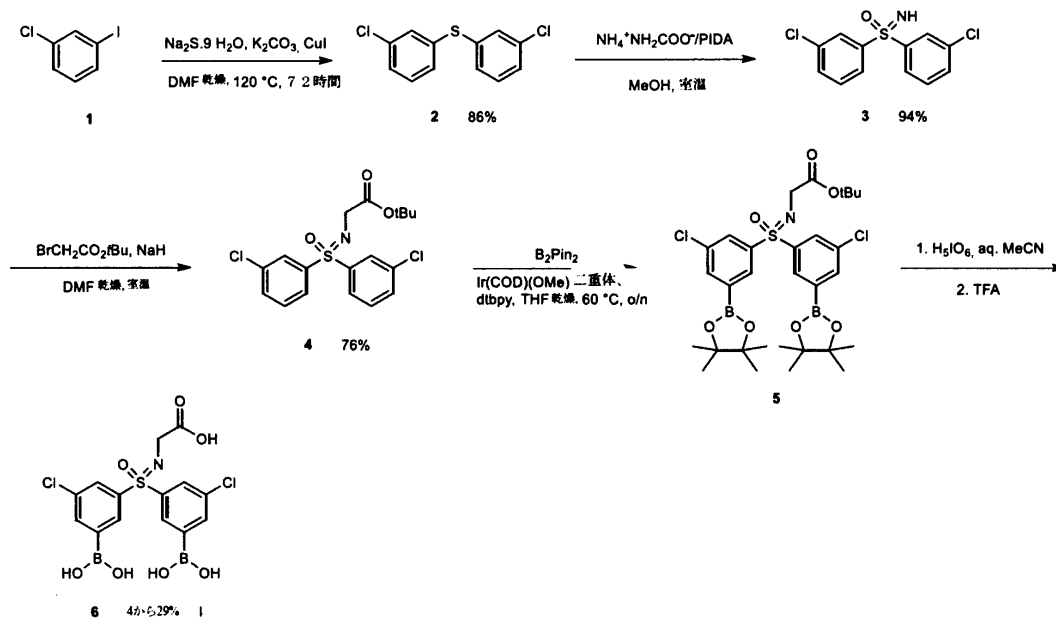
20

30

40

50

【化 1 7 8】



10

化学反応 3 9

20

【0 7 9 4】

乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (85 mL) 中の 3 - クロロヨードベンゼン (1、10.2 g、42.6 mmol)、硫化ナトリウム九水和物 (7.16 g、29.8 mmol)、炭酸カリウム (5.89 g、42.6 mmol)、およびヨウ化銅 (I) (811 mg、4.26 mmol) の十分に攪拌した懸濁液を、 120°C (油浴) まで 72 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物をジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、セライトパッドで濾過し、パッドをさらなるジエチルエーテル (3 × 100 mL) で洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、水 (200 mL) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 × 150 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン) に供して、無色油としてビス (3 - クロロフェニル) スルファン (2) を得た。

30

【0 7 9 5】

収量：4.66 g (86%)。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $^\circ\text{H}$) : 7.45 - 7.38 (m, 6 H); 7.35 - 7.29 (m, 2 H)。

【0 7 9 6】

LC - MS 純度：97% (UV 254)。

40

【0 7 9 7】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 70 : 30 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.25 分。

【0 7 9 8】

LC - MS m/z : 254.1 ($M + H$)⁺。

【0 7 9 9】

メタノール (37 mL) 中のビス (3 - クロロフェニル) スルファン (2、4.00 g、15.7 mmol) の十分に攪拌した溶液に、カルバミン酸アンモニウム (2.84 g、31.4 mmol) およびビス (アセトキシ) ヨードベンゼン (14.7 g、39.3

50

mmol) を添加した。2 時間後、反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (40 mL) 中に溶解し、10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (40 mL)、10 % 重炭酸カリウム水溶液 (40 mL)、およびブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) に供して、黄色がかった油としてビス (3 - クロロフェニル) (イミノ) - ⁶ - スルファノン (3) を得た。

【0800】

収量：4.13 g (94%)。

【0801】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.03 (t, J = 1.8 Hz, 2 H) ; 7.95 - 7.88 (m, 2 H) ; 7.55 - 7.49 (m, 2 H) ; 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 2 H) ; 3.15 (bs, 1 H)。

【0802】

LC - MS 純度：100% (ELSD, UV 242)。

【0803】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル / 水 40 : 60 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 2.65 分。

【0804】

LC - MS m/z : 286.2 (M + H) +。

【0805】

無水 N, N - ジメチルホルムアミド (45 mL) 中のビス (3 - クロロフェニル) (イミノ) - ⁶ - スルファノン (3、4.13 g、16.2 mmol) の氷冷の十分に攪拌した溶液に、窒素下で水素化ナトリウム (712 mg、17.8 mmol) を添加した。5 分後、プロモ酢酸 tert - ブチル (4.74 mL、24.3 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度に到達させ、1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (160 mL) 中に取り込み、10 % 塩化アンモニウム水溶液 (160 mL)、水 (2 x 160 mL)、およびブライン (160 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 20 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、黄色がかった油として tert - ブチル 2 - ((ビス (3 - クロロフェニル) (オキシ) - ⁶ - スルファニリデン) アミノ) アセテート (4) を得た。

【0806】

収量：4.73 g (76%)。

【0807】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.04 (t, J = 1.8 Hz, 2 H) ; 7.94 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz および 2 H) ; 7.55 - 7.49 (m, 2 H) ; 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 2 H) ; 3.76 (s, 2 H) ; 1.48 (s, 9 H)。

【0808】

LC - MS 純度：100% (ELSD, UV 242)。

【0809】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル / 水 40 : 60 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 4.29 分。

【0810】

LC - MS m/z : 400.3 (M + H) +。

【0811】

tert - ブチル 2 - ((ビス (3 - クロロフェニル) (オキシ) - ⁶ - スルファニリデン) アミノ) アセテート (4、400 mg、1.00 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (635 mg、2.50 mmol)、(1, 5 - シクロオクタジエン) (メ

10

20

30

40

50

トキシ)イリジウム(I)二量体(26.5 mg、0.04 mmol)、および4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(dtbpyp、26.5 mg、0.04 mmol)を、乾燥、脱気テトラヒドロフラン(4 mL)中に窒素下で溶解した。反応混合物を60 (油浴)で16時間撹拌した。その後、反応混合物を蒸発乾固させて、残渣をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、ジクロロメタン(4×15 mL)を用いてセライトで覆われたシリカゲルのプラグ(7.00 g)を通して濾過した。濾液を蒸発させて、黄色がかった発泡体として粗tert-ブチル2-((オキソビス(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)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)アセテート(5)を得た。

【0812】

10

これをアセトニトリル(6 mL)および水(2 mL)中に溶解し、過ヨウ素酸(1596 mg、7.00 mmol)を添加した。得られる混合物を1時間撹拌し、次いで、これを酢酸エチル(30 mL)と水(30 mL)との間で分配した。相を分離し、有機層をブライン(2×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色がかったワックス状固体を得た。

【0813】

固体をトリフルオロ酢酸(5 mL)中に溶解し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣を酢酸エチル(5×10 mL)およびアセトニトリル(5×5 mL)と共蒸留した。残渣の一部をアセトニトリル/水混合物(3:1、4 mL)中に溶解し、分取LC/MS(SunFire Prep C18 OBD、5 μm、19×100 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA)によって精製して、無色固体として2-((ビス(3-ボロノ-5-クロロフェニル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸(6)を得た。

20

【0814】

収量: 125 mg (29%)。

【0815】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, アセトン-d₆+D₂O, H): 8.39 (bs, 2 H); 8.10 (bs, 2 H); 7.99 (bs, 2 H); 3.77 (s, 2 H, 水シグナルと重複)。

【0816】

30

LC-MS純度: 100% (ELSD)。

【0817】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水20:80~100:0+0.1%FA): 2.70分。

【0818】

LC-MS m/z: 432.2 (M+H)⁺。

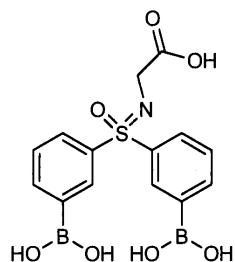
【0819】

実施例36

2-((ビス(3-ボロノフェニル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸

40

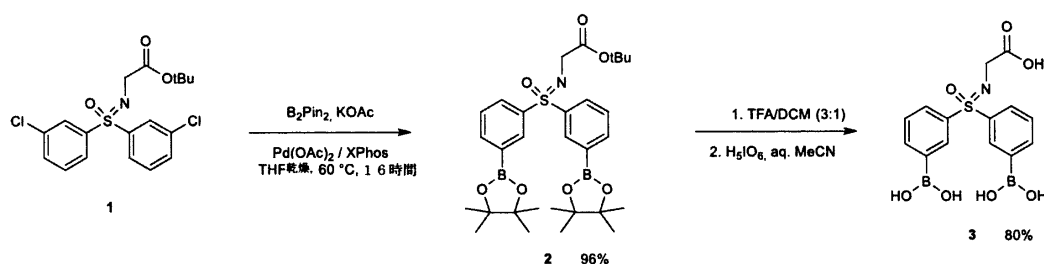
【化 1 7 9】



10

2 - ((ビス (3 - ボロノフェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸を、化学反応 4 0 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 8 0】



20

化学反応 4 0

30

【 0 8 2 0】

25 mL の反応槽を酢酸カリウム (1 . 1 4 g 、 1 1 . 6 m m o l) で満たし、塩を真空下で 1 1 0 °C において 1 時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、tert - ブチル 2 - ((ビス (3 - クロロフェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) アセテート (1 . 9 2 5 m g 、 2 . 3 2 m m o l) 、酢酸パラジウム (2 0 . 8 m g 、 9 3 . 0 m o l) 、2 - ジクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルピフェニル (X P h o s , 8 8 . 2 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、およびビス (ピナコラート) ジボロン (1 . 1 8 g 、 4 . 6 4 m m o l) で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルし (この手順を 2 回繰り返した) 、無水テトラヒドロフラン (1 0 m L) をシリンジで添加し、槽をプラスチック栓で密封し、6 0 °C に予熱した加熱浴に浸漬した。4 0 0 r p m で 1 6 時間撹拌した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (4 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 4 0 m L) を用いてセライト S で覆われたシリカの短いプラグ (2 5 g) を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色がかった油として粗生成物 2 を得た。これをアセトニトリル (1 0 m L) で粉碎し、沈殿物 (X P h o s 酸化物) を濾過した。濾液を真空下で蒸発させ、シクロヘキサン (3 × 2 0 m L) と共蒸留して、黄色がかった発泡体を得て、これを微粉化して、黄色油として tert - ブチル 2 - ((オキシビス (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) フェニル) - 6 - スルファニリデン) アミノ) アセテート (2) を得た。

40

50

【0821】

収量：1.30 g (96%)。

【0822】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.45 (s, 2 H); 8.15 (s, 2 H); 7.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H); 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H); 3.75 (s, 2 H); 1.49 (s, 9 H); 1.34 (s, 24 H)。

【0823】

LC-MS純度：100% (ELSD, UV 270 nm)。

【0824】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 70:30 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.8 分。

【0825】

LC-MS m/z : 584.6 (M+H)⁺。

【0826】

トリフルオロ酢酸 (12 mL) を、ジクロロメタン (4 mL) 中の tert-ブチル 2-((オキソビス(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)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)アセテート (2.130 g、2.20 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣をジクロロメタン (5 × 10 mL) から蒸発させて、オフホワイト発泡体として2-((オキソビス(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)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸を得た。

【0827】

アセトニトリル (12 mL) 中の2-((オキソビス(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)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸 (1.00 g、1.90 mmol) の溶液を水 (4 mL) で希釈し、続いて過ヨウ素酸 (1.73 g、7.60 mmol) を添加した。得られる混合物を1時間撹拌し、次いで、これを酢酸エチル (100 mL) で希釈し、5%ブライン (3 × 100 mL) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣の一部をアセトニトリル/水混合物 (3:1、4 mL) 中に溶解し、分取LC/MS (SunFire Prep C18 OBD、5 m、19 × 100 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA) によって精製した。得られる溶液を凍結乾燥させて、白色粉末として2-((ビス(3-ボロノフェニル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸 (3) を得た。

【0828】

収量：700 mg (80%)。

【0829】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, アセトン- d_6 + D_2O , H): 8.50 (s, 2 H); 8.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H); 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 4 H); 3.72 (s, 2 H)。

【0830】

LC-MS純度：100% (ELSD, UV 260 nm)。

【0831】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.19 分。

【0832】

実施例 37

N-(1-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボニル)-N-(2-(1-ヒドロキシ-5-(トリ

10

20

30

40

50

浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、ベージュ色粉末として5 - ヨード - 4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)安息香酸(2)を得た。収量：37.7 g (93%)。

【0834】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO- d_6 ,)：13.68 (bs, 1 H)；8.22 (s, 1 H)；7.76 (s, 1 H)；2.47 (s, 3 H)。

【0835】

メタノール(135 mL)中の5 - ヨード - 4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)安息香酸(2、22.2 g、67.2 mmol)、オルトギ酸トリエチル(14.7 mL、134 mmol)、およびメタンスルホン酸(2.8 mL)の混合物を、窒素雰囲気下で80 °Cにおいて一晩還流させた。溶媒を蒸発させた。残渣を5%炭酸ナトリウム水溶液(200 mL)中に溶解し、酢酸エチル(3×250 mL)で抽出した。混合有機層を水(1×300 mL)およびブライン(1×200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をクイックフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル9：1)によって精製して、白色結晶として5 - ヨード - 4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル(3)を得た。収量：35.9 g (91%)。

【0836】

R_F (シクロヘキサン/酢酸エチル9：1)：0.50。

【0837】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl_3 ,)：8.26 (s, 1 H)；7.57 (s, 1 H)；3.93 (s, 3 H)；2.53 (s, 3 H)。

【0838】

ベンゾトリフルオリド(95 mL)中の5 - ヨード - 4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル(3、35.9 g、104 mmol)、N - ブロモスクシンイミド(20.4 g、114 mmol)、および2,2 - アゾビス(2 - メチルプロピオニトリル)(AIBN、5.12 g、31.2 mmol)の混合物を85 °Cで一晩撹拌した。完全変換は達成されなかったが、反応は進んだ。ジクロロメタン(150 mL)を添加し、混合物を水(3×100 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をアセトニトリル(440 mL)中に溶解し、酢酸カリウム(10.2 g、104 mmol)を添加した。混合物を75 °Cで一晩撹拌した。不溶性材料を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン/ジクロロメタン4：1~1：1.5)によって精製して、白色粉末として4 - (アセトキシメチル) - 5 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル(4)を得た。収量：17.5 g (42%)。

【0839】

R_F (シクロヘキサン/酢酸エチル9：1)：0.35。

【0840】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl_3 ,)：8.28 (s, 1 H)；7.70 (s, 1 H)；5.16 (s, 2 H)；3.95 (s, 3 H)；2.20 (s, 3 H)。

【0841】

^{19}F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl_3 ,)：-59.96 (s)。

【0842】

乾燥N,N - ジメチルスルホキシド(110 mL)中の4 - (アセトキシメチル) - 5 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル(4、17.5 g、43.5 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(14.3 g、56.5 mmol)、および乾燥酢酸カリウム(21.3 g、217 mmol)の混合物を脱気し、次いで、[1,1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(1.59 g、2.17 mmol)

mol) を添加した。反応混合物を 95 において窒素雰囲気下で一晩撹拌した。冷却後、ジエチルエーテル (500 mL) を添加し、沈殿物をセライトパッドを通して濾過した。濾液を 5% 塩化ナトリウム水溶液 (3 × 500 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黒色油として 4 - (アセトキシメチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (5) を得た。この油をさらなる精製なしに次のステップで使用した。

【0843】

収量: 22.5 g。

【0844】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 ,) : 8.22 (s, 1 H) ; 7.74 (s, 1 H) ; 5.44 (s, 2 H) ; 3.94 (s, 3 H) ; 2.14 (s, 3 H) ; 1.36 (s, 12 H)。

【0845】

^{19}F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl_3 , F) : -60.07 (s)。

【0846】

4 - (アセトキシメチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (5, 17.5 g, 43.5 mmol) を水 (150 mL) 中の水酸化ナトリウム (8.70 g, 217 mmol) の溶液に懸濁した。混合物を室温で 6 時間撹拌し、次いで、これをジエチルエーテル (2 × 200 mL) で抽出した。水相を濃縮塩酸 (18.9 mL) で酸性化し、得られる混合物を室温で一晩撹拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、灰色粉末として 1 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (6) を得た。

【0847】

収量: 7.62 g (71%)。

【0848】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$,) : 13.50 (bs, 1 H) ; 9.57 (s, 1 H) ; 8.16 (s, 1 H) ; 7.92 (s, 1 H) ; 5.11 (s, 2 H)。

【0849】

^{19}F NMR スペクトル (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, F) : -57.91 (s)。

【0850】

LC-MS 純度: 100% (ELSD)。

【0851】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 2.77 分。

【0852】

LC-MS m/z : 245.9 (M-H)⁻。

【0853】

1 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボン酸 (6, 6.71 g, 27.3 mmol) をテトラヒドロフラン / ジクロロメタン混合物 (1 : 1, 50 mL) 中に溶解し、続いて 2, 3, 4, 5, 6 - ペントラフルオロフェノール (5.03 g, 27.3 mmol) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5.23 g, 27.3 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル (150 mL) 中に溶解し、水 (3 × 100 mL) およびブライン (1 × 100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をジエチルエーテル (10 mL) 中に溶解し、n - ヘキサン (200 mL) を添加した。

10

20

30

40

50

沈殿物を濾過し、濾液を蒸発させた。同じ手順を沈殿物で2回繰り返した。全ての濾液と一緒に混合し、蒸発乾固させて、黄色の固い油としてペルフルオロフェニル1-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(7)を得た。

【0854】

収量：9.76 g (87%)。

【0855】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO- d_6 ,)：9.74 (s, 1 H)；8.53 (s, 1 H)；8.16 (s, 1 H)；5.18 (s, 2 H)。

【0856】

ペルフルオロフェニル1-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(7、9.51 g、23.1 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中に溶解した。その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.1 mL、57.7 mmol)、および水(30 mL)中の(2-アミノエチル)グリシン塩酸塩(8、1.78 g、11.5 mmol)の溶液を添加した。得られる混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル(200 mL)中に溶解し、1 M塩酸水溶液(1×200 mL)、水(2×200 mL)およびブライン(1×150 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をシクロヘキサンで処理した。沈殿物を濾過し、シクロヘキサンで洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(Silic 20
age 1 60、0.040~0.063 mm、溶離液：ジクロロメタン/メタノール/ギ酸10：1：0.05)によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、蒸発させた。残渣をシクロヘキサンで処理した。沈殿物を濾過し、シクロヘキサンで洗浄し、アセトニトリル(50 mL)中に溶解し、凍結乾燥させて、ベージュ色粉末として表題化合物(9)を得た。

【0857】

収量：3.63 g (55%)。

【0858】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, AcOD- d_4 , 80 °C,)：8.04 - 7.66 (m, 4 H)；5.28 - 5.04 (m, 4 H)；4.63 - 4.34 (m, 1 H)；4.22 - 3.78 (m, 3 H)；3.72 - 3.49 (m, 2 H)。

【0859】

LC-MS純度：100% (ELSD)。

【0860】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水5：95~100：0+0.1%FA)：4.15分。

【0861】

LC-MS m/z：574.0 (M+H)+。

【0862】

実施例38

2-((ピス(1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-イル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アミノ)酢酸

10

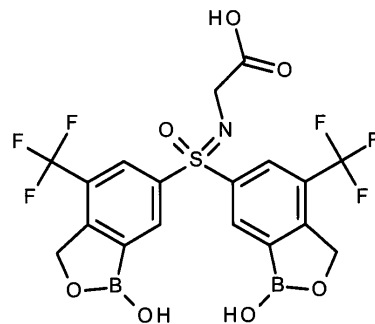
20

30

40

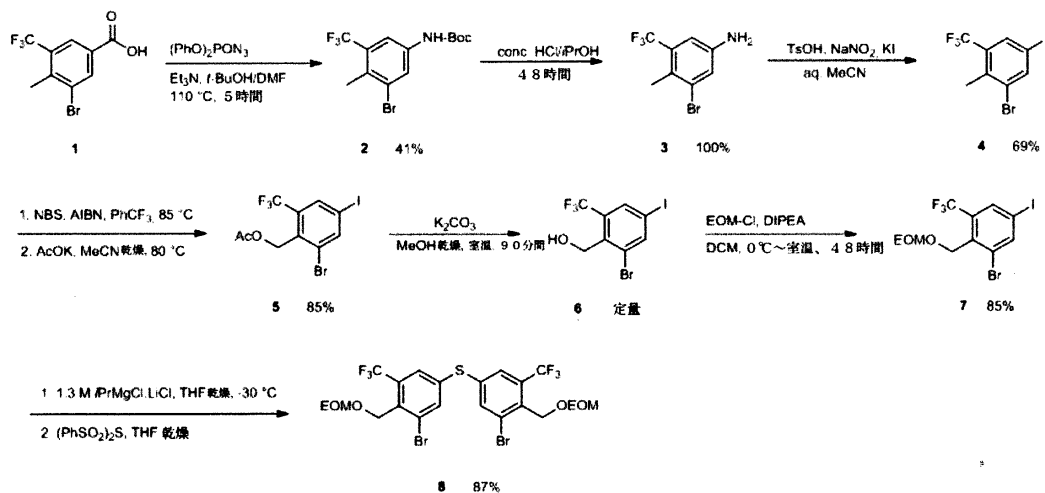
50

【化 1 8 3】



2 - ((ビス (1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - イル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸を、化学反応 4 2 および化学反応 4 3 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 8 4】



化学反応 4 2

【 0 8 6 3】

N , N - ジメチルホルムアミドおよび tert - ブタノールの混合物 (1 : 5 、 0 . 5 L) 中の 3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - トリフルオロメチル安息香酸 (1 . 26 . 6 g 、 94 . 0 mmol) 、 トリエチルアミン (16 . 0 mL 、 113 mmol) 、 およびジフェニルホスホリルアジド (24 . 0 mL 、 113 mmol) の溶液を 110 で 5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチル (0 . 5 L) 中に溶解し、 10 % クエン酸水溶液 (300 mL) 、 10 % 重炭酸ナトリウム水溶液 (300 mL) 、 およびブライン (300 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (Silicagel 、 0 . 063 ~ 0 . 200 mm 、 溶離液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、白色固体として tert ブチル (3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバメート (2) を得た。

【0864】

収量：13.5 g (41%)。

【0865】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H) : 7.91 (s, 1 H) ; 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H) ; 6.49 (bs, 1 H) ; 2.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H) ; 1.54 (s, 9 H)。

【0866】

tert - ブチル (3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバメート (2、10.0 g、28.2 mmol) を 2 - プロパノール (60 mL) 中に溶解し、濃縮水性塩酸 (15 mL) を添加した。48時間後、反応混合物を蒸発させ、ジエチルエーテル (100 mL) 中に取り込み、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色がかった油として粗 3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン (3) を得て、これを精製なしに次のステップに進めた。

【0867】

3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン (3) を氷冷アセトニトリル (110 mL) 中に溶解し、4 - トルエンスルホン酸一水和物 (16.1 g、84.6 mmol) を添加した。氷冷水 (45 mL) を混合物に添加し、攪拌を改善した。次いで、水 (30 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (3.90 g、56.4 mmol) およびヨウ化カリウム (11.7 g、70.5 mmol) の溶液をアセトニトリル溶液 (氷浴中で冷却した) に滴下した。添加が完了し、ガス発生が終了した後、反応混合物を周囲温度に到達させ、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル (100 mL) 中に取り込み、10%炭酸カリウム水溶液 (100 mL) および10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：純シクロヘキサン) に供して、黄色油として1 - ブロモ - 5 - ヨード - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (4) を得た。

【0868】

収率：7.06 g (69%)。

【0869】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.09 (s, 1 H) ; 7.89 (s, 1 H) ; 2.49 (s, 3 H)。

【0870】

1 - ブロモ - 5 - ヨード - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (4、6.65 g、18.2 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (4.22 g、23.7 mmol)、およびAIBN (299 mg、1.82 mmol) の混合物をベンゾトリフルオリド (27 mL) 中に懸濁し、85 (油浴) まで24時間加熱した。さらなるAIBN (299 mg、1.82 mmol) を添加し、反応混合物をさらに24時間攪拌しながら加熱した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物をジエチルエーテル (100 mL) 中に取り、10%重炭酸カリウム水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) 水 (50 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗ベンジル臭化物を得た。これを乾燥アセトニトリル (27 mL) 中に溶解し、酢酸カリウム (3.60 g、36.0 mmol) を添加した。得られた懸濁液を80 (油浴) まで24時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物をジエチルエーテル (100 mL) 中に取り、セライトで覆われたシリカゲルの短いプラグ (50 g) を通して濾過した。濾液を真空下で蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) に供して、無色固体として2 - ブロモ - 4 - ヨード - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジルアセテート

(5)を得た。

【0871】

収量：6.60 g (85%)。

【0872】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.20 (s, 1 H); 8.00 (s, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 2.09 (s, 3 H)。

【0873】

2 - プロモ - 4 - ヨード - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジルアセテート (5.5.16 g、12.2 mmol) を乾燥メタノール (36 mL) 中に溶解し、炭酸カリウム (5.00 g、36.2 mmol) を添加した。90分後、反応混合物をジエチルエーテル (100 mL) 中に取り、セライトで覆われたシリカゲルの短いプラグ (50 g) を通して濾過した。濾液を真空下で蒸発させて、無色固体として純粋な2 - プロモ - 4 - ヨード - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (6)を得た。

収量：4.64 g (定量)。

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.18 (s, 1 H); 7.98 (s, 1 H); 4.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H)。

【0874】

2 - プロモ - 4 - ヨード - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (6.4.64 g、12.2 mmol) をドライアイス冷却ジクロロメタン (36 mL) 中に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA, 4.20 mL、24.4 mmol) を添加し、続いてエトキシメチルクロリド (1.45 mL、15.6 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度に到達させ、48時間攪拌し、その後これをメタノール (5 mL) でクエンチした。2時間後、反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣をジエチルエーテル (100 mL) 中に取り込み、10%重硫酸カリウム水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 20 : 1) に供して、無色固体として1 - プロモ - 2 - ((エトキシメトキシ)メチル) - 5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (7)を得た。収量：4.57 g (85%)。

【0875】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.20 (s, 1 H); 7.98 (s, 1 H); 4.83 (s, 2 H); 4.75 (s, 2 H); 3.71 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H); 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。

【0876】

1 - プロモ - 2 - ((エトキシメトキシ)メチル) - 5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (7.3.32 g、7.57 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (23 mL) 中に不活性雰囲気下で溶解し、30°C (メタノール / ドライアイス浴) まで冷却した。テトラヒドロフラン (6.10 mL、7.93 mmol) 中の1.3 M溶液イソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体を攪拌しながら滴下した。30分後、乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 中のビス(フェニルスルホニル)スルフィド (1.07 mg、3.41 mmol) の溶液を滴下した。次いで、反応混合物をゆっくりと周囲温度に到達させ (冷却浴を終了させ)、その後、10%塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) でクエンチした。反応混合物をジエチルエーテル (50 mL) 中に取り込み、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 30 : 1) に供して、無色固体としてビス(3 - プロモ - 4 - ((エトキシメトキシ)メチル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)スルファン (8)を得た。収量：1.96 g (8

10

20

30

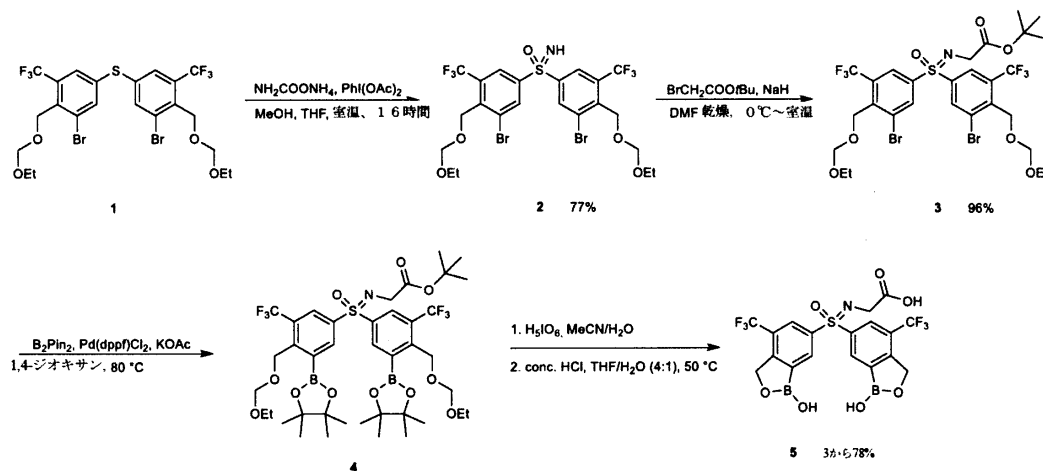
40

50

7 %)。

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 7.76 (s, 2 H) ; 7.65 (s, 2 H) ; 4.84 (s, 4 H) ; 4.79 (s, 4 H) ; 3.71 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H) ; 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H)。

【化185】



10

20

化学反応43

【0877】

テトラヒドロフラン (3 mL) とメタノール (6 mL) の混合物中の (3 - ブロモ - 4 - ((エトキシメトキシ)メチル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)スルファン 1、997 mg、1.52 mmol、化合物) のよく撹拌した溶液に、カルバミン酸アンモニウム (238 mg、3.04 mmol) およびビス (アセトキシ) ヨードベンゼン (1.22 g、3.80 mmol) を添加した。3 時間後、反応混合物に、さらなるカルバミン酸アンモニウム (119 mg、1.52 mmol) およびビス (アセトキシ) ヨードベンゼン (611 mg、1.90 mmol) を添加した。さらに 6 時間後、反応混合物に、さらなるカルバミン酸アンモニウム (119 mg、1.52 mmol) およびビス (アセトキシ) ヨードベンゼン (611 mg、1.90 mmol) を添加し、さらに 10 時間撹拌した。次いで、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチル (40 mL) 中に溶解し、10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (40 mL)、10 % 重炭酸カリウム水溶液 (40 mL)、およびブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をヘキサンから再結晶化して、ビス (3 - ブロモ - 4 - ((エトキシメトキシ)メチル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) (イミノ) - 6 - スルファノン 2 を得た。

30

40

【0878】

収量 : 800 mg (77 %)。

【0879】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.45 (s, 2 H) ; 8.27 (s, 2 H) ; 4.81 (約 s, 8 H) ; 3.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 4 H) ; 3.33 (bs, 1 H) ; 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H)。

【0880】

LC - MS 純度 : 100 % (ELSD, UV 242)。

【0881】

LC - MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm x 50 mm, アセトニトリル /

50

水 85 : 15 ~ 100 : 0 + 0.1%FA) : 1.56分。

【0882】

LC-MS m/z : 688.3 (M+H)+。

【0883】

無水N,N-ジメチルホルムアミド中のビス(3-ブロモ-4-((エトキシメトキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(イミノ)-⁶-スルファノン(2、756mg、1.10mmol)の氷冷のよく攪拌した溶液に、窒素下で水素化ナトリウム(58.0mg、1.43mmol)を添加した。5分後、ブロモ酢酸tert-ブチル(321mg、1.65mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度に到達させ、1時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル(40mL)中に取り込み、10%塩化アンモニウム水溶液(40mL)、水(2×40mL)、およびブライン(40mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(Silicagel、0.063~0.200mm、溶離液:シクロヘキサン/酢酸エチル10:1)によって精製して、無色油としてtert-ブチル2-((ビス(3-ブロモ-4-((エトキシメトキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(オキシ)-⁶-スルファニリデン)アミノ)-アセテート(3)を得た。収量:847mg(96%)。

10

【0884】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.47(s, 2H); 8.28(s, 2H); 4.81(約s, 8H); 3.77(s, 2H); 3.67(q, J=7.0 Hz, 4H); 1.49(s, 9H); 1.23(t, J=7.0 Hz, 6H)。

20

【0885】

LC-MS純度:100%(ELSD, UV 242)。

【0886】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6mm×50mm、アセトニトリル/水85:15~100:0+0.1%FA):3.04分。

【0887】

LC-MS m/z:802.5 (M+H)+。

【0888】

30

50mLの反応槽を酢酸カリウム(490mg、5.00mmol)で満たし、塩を真空下で110において1時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、tert-ブチル2-((ビス(3-ブロモ-4-((エトキシメトキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(オキシ)-⁶-スルファニリデン)アミノ)-アセテート(3、801mg、1.00mmol)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン(41.0mg、50.0mmol)とビス(ピナコラート)ジボロン(635mg、2.50mmol)の錯体で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルし(この手順を2回繰り返した)、無水1,4-ジオキサン(5mL)をシリンジで添加し、槽をプラスチック栓で密封し、80に予熱した加熱浴に浸漬した。400rpmで16時間(一晚)攪拌した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)を用いてセライトSで覆われたシリカの短いプラグ(10g)を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、茶色がかったワックス状発泡体としてtert-ブチル2-((ビス(4-((エトキシメトキシ)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)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(オキシ)-⁶-スルファニリデン)-アミノ)アセテート(4)を得た。これをアセトニトリル(6mL)および水(1mL)中に溶解し、過ヨウ素酸(912mg、4.00mmol)を添加した。2時間後、反応混合物を取り込み、酢酸エチル(30mL)中に取り込み、水(2×30mL)およびブライン(40mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、オレンジ色ワック

40

50

スとして粗生成物を得た。これをテトラヒドロフラン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中に溶解し、塩酸濃縮溶液（１ｍＬ）を添加した。２時間後、反応混合物を取り、５０℃まで加熱し、５時間撹拌した。その後、これを酢酸エチル（３０ｍＬ）中に取り込み、水（３０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ベージュ色固体として粗生成物を得た。これを最小量のジエチルエーテル中に溶解し、ヘキサン（３体積）を添加した。沈殿生成物を濾過によって収集し、低温ヘキサン（２×５ｍＬ）で洗浄し、空気乾燥させて、オフホワイト色固体として２ - （（ビス（１ - ヒドロキシ - ４ - （トリフルオロメチル） - １，３ - ジヒドロベンゾ - [c][1,2]オキサボロール - ６ - イル）（オキソ） - ６ - スルファニリデン）アミノ）酢酸（５）を得た。

10

【０８８９】

収量：４０５ｍｇ（７８％）。

【０８９０】

^1H NMRスペクトル（３００ MHz，アセトン - d_6 / D_2O ， H ）：８．６８（s，２ H）；８．４７（s，２ H）；５．２１（s，４ H）；３．８３（s，２ H）水シグナルと部分的に重複。

【０８９１】

LC - MS 純度：１００％（ELSD）

【０８９２】

LC - MS Rt（Kinetex C18、４．６ mm × ５０ mm、アセトニトリル / 水 ２０：８０ ~ １００：０ + ０．１％FA）：３．８４分。

20

【０８９３】

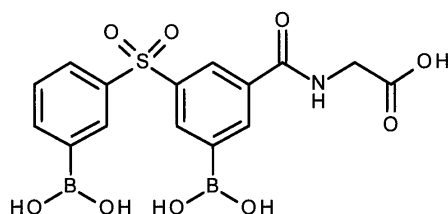
LC - MS m/z ：５２４．３（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

【０８９４】

実施例 ３ ９

（３ - ボロノ - ５ - （（３ - ボロノフェニル）スルホニル）ベンゾイル）グリシン

【化 １ ８ ６】



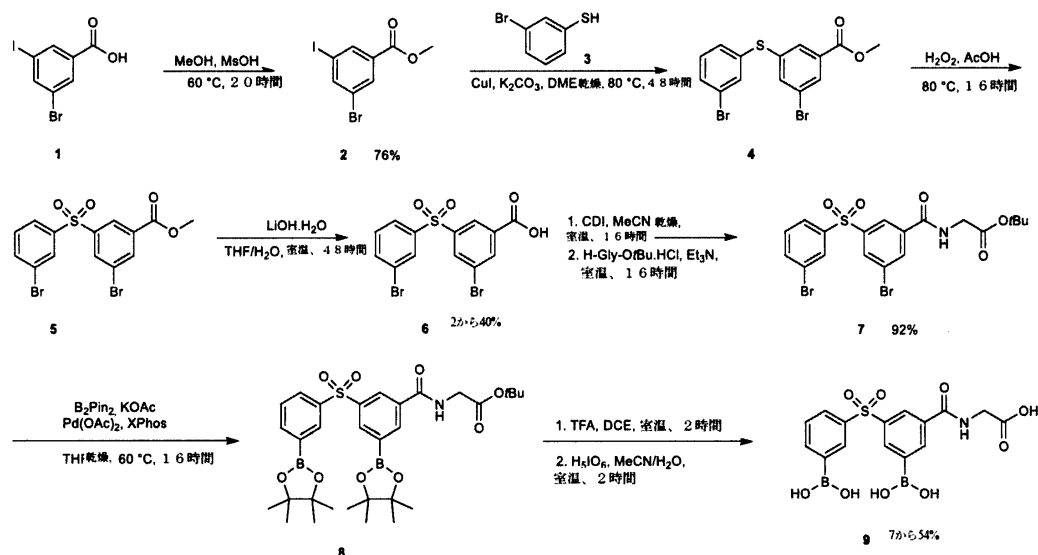
30

（３ - ボロノ - ５ - （（３ - ボロノフェニル）スルホニル）ベンゾイル）グリシンを、化学反応 ４ ４ に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

40

50

【化 1 8 7】



10

化学反応 4 4

20

【 0 8 9 5】

3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸 (1、32.7 g、100 mmol) をメタノール (150 mL) 中に懸濁し、メタンスルホン酸 (3 mL) を添加した。得られる混合物を 60 (油浴) で 20 時間撹拌した。得られる透明溶液を冷凍庫で - 20 まで 20 時間冷却し、得られる固体を濾過によって収集し、冷却した (- 20) メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイト色固体として 3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (2) を得た。

収量 : 26.0 g (76%)。

30

【 0 8 9 6】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.30 (s, 1 H) ; 8.14 (s, 1 H) ; 8.04 (s, 1 H) ; 3.93 (s, 1 H)。

【 0 8 9 7】

3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸メチル (2、2.62 g、10.0 mmol)、無水炭酸カリウム (3.45 g、25.0 mmol)、ヨウ化銅 (381 mg、2.00 mmol)、および 3 - ブロモベンゼンチオール (3、1.78 mL、15.0 mmol) を、乾燥 1, 2 - ジメトキシエタン (25 mL) 中に懸濁し、得られる懸濁液を 80 で 48 時間撹拌した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物をシクロヘキサン (80 mL) で希釈し、セライト (酢酸エチル / シクロヘキサン 1 : 10、3 × 30 mL で洗浄) で覆われたシリカゲルのパッド (40 g) を通して濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸 (30 mL) 中に溶解し、30% 過酸化水素水溶液 (4.00 mL、39.2 mmol) 複数回に分けて添加した (発熱)。80 で 16 時間撹拌した後、反応混合物を真空下で蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) 中に取り込み、水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、黄色油としてメチルエステル 5 を得た。これをテトラヒドロフラン (30 mL) および水 (15 mL) 中に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (840 mg、20.0 mmol) を添加した。48 時間撹拌した後、反応混合物を真空下で蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) 中に取り込み、1 M 塩酸水溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、

40

50

茶色がかった固体として粗生成物を得た。これをトルエンからの再結晶によって精製して、ベージュ色固体として純粋な 3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモフェニル) スルホニル) 安息香酸 (6) を得た。収量 : 1 . 6 7 g (4 0 %)。

【 0 8 9 8 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , アセトン - d_6 , ^1H) : 8 . 5 3 (s , 1 H) ; 8 . 4 5 (s , 1 H) ; 8 . 3 8 (s , 1 H) ; 8 . 2 7 (s , 1 H) ; 8 . 1 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) ; 7 . 9 2 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) ; 7 . 6 4 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H)。

【 0 8 9 9 】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (E L S D , U V 2 4 2 n m)。

10

【 0 9 0 0 】

LC - MS Rt (K i n e t e x C 1 8 , 4 . 6 m m x 5 0 m m , アセトニトリル / 水 3 5 : 6 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 3 . 6 3 分。

【 0 9 0 1 】

LC - MS m / z : 4 2 1 . 2 (M + H) $^+$ 。

【 0 9 0 2 】

無水アセトニトリル (8 . 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモフェニル) スルホニル) 安息香酸 (6 , 9 2 4 m g , 2 . 2 0 m m o l) およびカルボニルジイミダゾール (C D I , 4 2 8 m g , 2 . 6 4 m m o l) の溶液を 1 6 時間撹拌した。次いで、グリシン t e r t - ブチルエステル塩酸塩 (4 8 0 m g , 2 . 8 6 m m o l) を添加し、続いてトリエチルアミン (1 m L) を添加した。1 6 時間撹拌した後、反応混合物真空下で蒸発させ、酢酸エチル (3 0 m L) 中に取り込み、1 M 重硫酸カリウム水溶液 (1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、黄色がかった固体として粗生成物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィ (S i l i c a g e l 6 0 , 0 . 0 6 3 ~ 0 . 2 0 0 m m , 溶離液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1 ~ 4 : 1) に供して、白色発泡体として t e r t - ブチル (3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモフェニル) スルホニル) ベンゾイル) グリシネート (7) を得た。

20

【 0 9 0 3 】

収量 : 1 . 0 8 g (9 2 %)。

30

【 0 9 0 4 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , C D C l $_3$, ^1H) : 8 . 2 6 (s , 1 H) ; 8 . 1 8 (s , 1 H) ; 8 . 1 5 (s , 1 H) ; 8 . 0 9 (s , 1 H) ; 7 . 8 9 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) ; 7 . 7 9 - 7 . 6 9 (m , 1 H) ; 7 . 4 3 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H) ; 6 . 7 6 (b s , 1 H) ; 4 . 1 3 (d , J = 5 . 0 H z , 2 H) ; 1 . 5 1 (s , 9 H)。

【 0 9 0 5 】

LC - MS 純度 : 1 0 0 % (E L S D , U V 2 4 2 n m)。

【 0 9 0 6 】

LC - MS Rt (K i n e t e x C 1 8 , 4 . 6 m m x 5 0 m m , アセトニトリル / 水 3 5 : 6 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 4 . 1 3 分。

40

【 0 9 0 7 】

LC - MS m / z : 5 3 4 . 3 (M + H) $^+$ 。

【 0 9 0 8 】

2 5 m L の反応槽を酢酸カリウム (4 9 0 m g , 5 . 0 0 m m o l) で満たし、塩を真空下で 1 1 0 °C において 1 時間乾燥させた。室温まで冷却した後、反応槽を窒素でバックフィルし、t e r t - ブチル (3 - ブロモ - 5 - ((3 - ブロモフェニル) スルホニル) ベンゾイル) グリシン酸メチル (7 , 5 3 3 m g , 1 . 0 0 m m o l) 、酢酸パラジウム (8 . 9 0 m g , 0 . 0 4 m m o l) 、2 - ジクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルピフェニル (X P h o s , 3 9 . 0 m g , 0 . 0 8 m m o l) 、およびビ

50

ス（ピナコラート）ジボロン（610 mg、2.40 mmol）で満たした。次いで、反応槽を空にし、窒素でバックフィルし（この手順を2回繰り返した）、無水テトラヒドロフラン（5 mL）をシリンジで添加し、槽をゴムセブタムで密封し、60℃に予熱した加熱浴に浸漬した。400 rpmで16時間（一晚）撹拌した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、シクロヘキサン（24 mL）で希釈し、ジクロロメタン（3 × 15 mL）を用いてセライトSで覆われたシリカの短いプラグ（7 g）を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、茶色がかったワックス状固体として、中間体tertブチル（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）-5-（（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）フェニル）スルホニル）ベンゾイル）グリシネート（8）を得た。これを1,2-ジクロロエタン（2.5 mL）とトリフルオロ酢酸（2.5 mL）の混合物中に溶解した。2時間後、反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル（3 × 10 mL）と共蒸留した。得られる発泡体をアセトニトリル（6 mL）および水（2 mL）中に溶解し、過ヨウ素酸（1.37 g、6.00 mmol）を添加した。得られる混合物を周囲温度で2時間激しく撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（30 mL）中に取り込み、水（2 × 20 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄した。有機層を1 M水酸化ナトリウム水溶液（20 mL）および水（10 mL）で抽出し、水性抽出物を混合し、ジクロロメタン（2 × 10 mL）で洗浄した。水相を濃縮塩酸（3 mL）の添加によって酸性化し、酢酸エチル（2 × 20 mL）で抽出した。混合有機抽出物をブライン（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を最小量の湿潤（水と十分に振盪された）酢酸エチル中に溶解し、その溶液を氷冷n-ヘキサン（5 mL）に撹拌しながら滴下し、生成物の沈殿物を得た。固体を濾過によって収集し、ヘキサン（2 × 5 mL）で洗浄して、無色固体として表題の（3-ボロノ-5-（（3-ボロノフェニル）スルホニル）ベンゾイル）グリシン（9）を得た。収量：221.0 mg（54%）。

【0909】

¹H NMRスペクトル（300 MHz, アセトン-d₆/D₂O; 10:1, H): 8.64 - 8.50 (m, 3 H); 8.46 (s, 1 H); 8.15 - 7.99 (m, 2 H); 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 4.22 - 4.04 (m, 2 H)。

【0910】

LC-MS 純度：100% (ELSD, UV 242 nm)。

【0911】

LC-MS Rt (Kinex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル/水 20:80 ~ 100:0 + 0.1% FA): 2.45 分。

【0912】

LC-MS m/z: 408.4 (M+H)⁺。

【0913】

実施例 40

（S）-2,3-ビス（1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド）プロパン酸

10

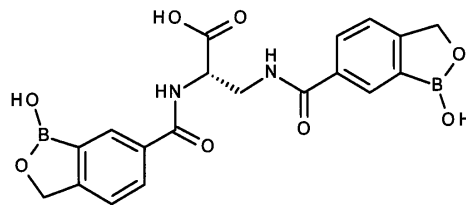
20

30

40

50

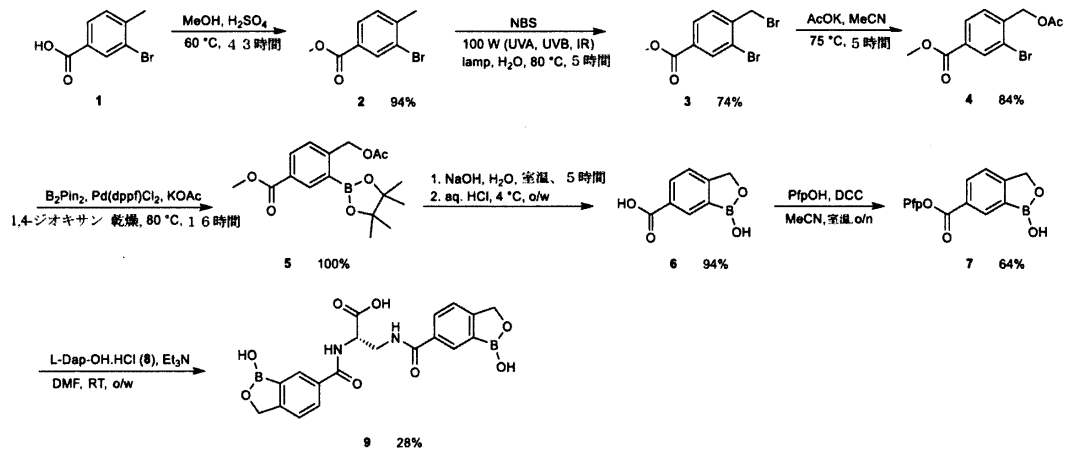
【化 1 8 8】



10

(S)-2,3-ビス(1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロパン酸を、化学反応45に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 8 9】



20

30

化学反応 4 5

【0 9 1 4】

濃縮硫酸(96%、1.00 mL、18.0 mmol)を、メタノール(500 mL)中の3-ブromo-4-メチル安息香酸(1、25.0 g、116 mmol)の溶液に添加し、反応混合物を60℃で43時間撹拌させた。溶液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム(4.39 g、53.3 mmol)を添加し、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(600 mL)と水(250 mL)との間で分配した。有機層を分離し、0.5 M水酸化ナトリウム水溶液(2 × 250 mL)、5%炭酸ナトリウム水溶液(2 × 200 mL)、0.5 M塩酸水溶液(200 mL)、水(200 mL)、およびブライン(150 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させて、オレンジ色油として3-ブromo-4-メチル安息香酸メチル(2)を得た。収量: 25.16 g (94%)。

40

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル9:1): 0.45。

【0 9 1 5】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ): 8.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H); 7.87 (dd, *J* = 7.9および1.7 Hz, 1 H); 7.3

50

0 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); 3.92 (s, 3 H); 2.46 (s, 3 H)。
【0916】

ワイドピーカー内の3-ブロモ-4-メチル安息香酸塩(2、24.8 g、108 mmol)、1-ブロモ-ピロリジン-2,5-ジオン(NBS、21.2 g、119 mmol)、および水(360 mL)の攪拌混合物を、爬虫類用のD3バスキングランプ(100 W、UVA、UVB、IR)下に配置し、70~80 °Cまで加熱した。1-ブロモピロリジン-2,5-ジオンの別の部分(NBS、3.86 g、21.7 mmol)を4時間後に添加し、混合物をさらに1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。混合有機層を水(4×200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させて、黄色油として粗3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸メチル(3)を得た。収量: 34.06 g (74%)。

10

【0917】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル9:1): 0.30。

【0918】

¹H NMR純度: 72重量%。

【0919】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.25 (d, J = 1.7 Hz, 1 H); 7.96 (dd, J = 8.1および1.7 Hz, 1 H); 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 4.61 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H)。

【0920】

20

アセトニトリル(800 mL)中の上記の粗3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸メチル(3、72%、34.1 g、80.1 mmol)と酢酸カリウム(23.6 g、240 mmol)の混合物を75 °Cで5時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、固体を濾過によって除去し、酢酸エチル(3×50 mL)で洗浄した。濾液を蒸発乾固させて、残渣を酢酸エチル(700 mL)と水(200 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水(200 mL)およびブライン(2×200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel、0.063~0.200 mm、溶離液: シクロヘキサン/酢酸エチル97:3)によって精製して、白色固体として純粋な4-(アセトキシメチル)-3-ブロモ安息香酸メチル(4)を得た。収量: 19.39 g (84%)。

30

【0921】

R_F (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル4:1): 0.25。

【0922】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1 H); 7.99 (dd, J = 8.0および1.6 Hz, 1 H); 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 5.23 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 2.18 (s, 3 H)。

【0923】

LC-MS純度: 100% (UV 254 nm)。

【0924】

40

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水50:50~100:0+0.1%FA): 2.41分。

【0925】

LC-MS m/z: 287.2; 289.2 (M+H)⁺。

【0926】

[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(2.32 g、3.18 mmol)を、乾燥1,4-ジオキサン(165 mL)中の4-(アセトキシメチル)-3-ブロモ安息香酸メチル(4、18.2 g、63.5 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(17.7 g、69.9 mmol)、および酢酸カリウム(18.7 g、191 mmol)の脱気溶液にアルゴン下で添加した。混合物を80

50

まで温め、この温度で16時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、これをジクロロメタン(165 mL)で希釈し、セライトで覆われたシリカゲルの短いカラムを通し、続いてジクロロメタンで溶出した。生成物を含有する画分を混合し、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel、0.063~0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル9:1~7:3)によって精製して、黄色固体として4-(アセトキシメチル)-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)安息香酸メチル(5)を得た。収量：21.80 g(>100%)。

【0927】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル9:1): 0.15。

10

【0928】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 8.10 (dd, J = 8.1および2.0 Hz, 1 H); 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 5.43 (s, 2 H); 3.93 (s, 3 H); 2.12 (s, 3 H), 1.36 (s, 12 H)。

【0929】

LC-MS純度: 100% (ELSD), 88% (UV 254 nm)。

【0930】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水50:50~100:0+0.1%FA): 3.26分。

20

【0931】

LC-MS m/z: 335.5 (M+H)⁺。

【0932】

4-(アセトキシメチル)-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)安息香酸メチル(5、21.8 g、<63.5 mmol)を、水(200 mL)中の水酸化ナトリウム(12.7 g、318 mmol)の溶液に添加し、得られる混合物を室温で5時間撹拌した。混合物を濾過し、ジエチルエーテル(200 mL)で洗浄し、35%塩酸(39.6 mL、444 mmol)で酸性化した。得られる白色懸濁液を冷蔵庫内に週末にわたって置いた。沈殿物を濾過し、水(3×50 mL)で洗浄し、20%アセトニトリル水溶液(100 mL)中に懸濁した。混合物を凍結乾燥させて、白色粉末として1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(6)を得た。収量: 10.63 g(94%)。

30

【0933】

¹H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO-d₆, H): 12.90 (s, 1 H); 9.35 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.04 (dd, J = 8.0および1.6 Hz, 1 H); 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); 5.05 (s, 2 H)。

【0934】

LC-MS純度: 100% (ELSD)。

【0935】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水5:95~100:0+0.1%FA): 3.90分。

40

【0936】

LC-MS m/z: 179.2 (M+H)⁺。

【0937】

N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC、2.50 g、12.1 mmol)を、アセトニトリル(150 mL)中の1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(6、2.16 g、12.1 mmol)およびペンタフルオロフェノール(PfpOH、2.23 g、12.1 mmol)の懸濁液に添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。固体を濾過し、酢酸エチル(5×20 mL)で洗

50

浄した。濾液を混合し、蒸発乾固させた。シクロヘキサン (100 mL) を残渣に添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。混合物をデカントし、堆積物を真空下で乾燥させて、オフホワイト色固体としてペルフルオロフェニル1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(7)を得た。収量: 2.67 g (64%)。

【0938】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H): 8.62 (s, 1 H); 8.32 (dd, $J = 8.1$ および 1.7 Hz, 1 H); 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H); 5.22 (s, 2 H)。

【0939】

LC-MS 純度: 98% (ELSD)。

【0940】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル/水 35:65 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.08 分。

【0941】

LC-MS m/z : 345.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0942】

トリエチルアミン (1.65 mL, 11.8 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中のペルフルオロフェニル1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[*c*][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(7, 713 mg, 2.07 mmol) と L-2,3-ジアミノプロピオン酸塩酸塩 (8, L-Dap-OH \cdot HCl, 139 mg, 0.99 mmol) の混合物に添加し、得られる溶液を室温で週末にわたって攪拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣を 1 M 塩酸水溶液 (25 mL) と酢酸エチル (50 mL) との間で分配した。相を分離し、有機相を酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。全ての有機層を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、約 3 mL の体積まで真空中で濃縮した。シクロヘキサン (100 mL) を添加し、得られる懸濁液を室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させた。沈殿物 (粗い、9.288 mg) を 50% アセトニトリル水溶液 (4.8 mL) 中に溶解し、分取 LC/MS (SunFire Prep C18 OBD, 5 m, 19 × 100 mm, アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA) による精製に供した。純粋な画分を混合し、凍結乾燥させて、白色粉末として表題化合物(9)を得た。収量: 116 mg (28%)。

【0943】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, H): 12.73 (bs, 1 H); 9.33 (s, 1 H); 9.30 (s, 1 H); 8.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H); 8.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H); 8.25 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H); 8.20 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H); 7.96 (dd, $J = 8.1$ および 1.7 Hz, 1 H); 7.90 (dd, $J = 7.9$ および 1.7 Hz, 1 H); 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H); 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H); 5.05 (s, 2 H); 5.03 (s, 2 H); 4.71 - 4.62 (m, 1 H); 3.81 - 3.73 (m, 2 H)。

【0944】

LC-MS 純度: 100% (ELSD, UV 254 nm)。

【0945】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.56 分。

【0946】

LC-MS m/z : 425.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0947】

実施例 41

10

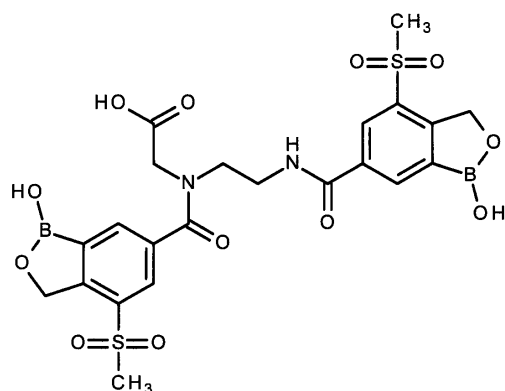
20

30

40

50

N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - エチル) グリシン
 【化 1 9 0】



10

20

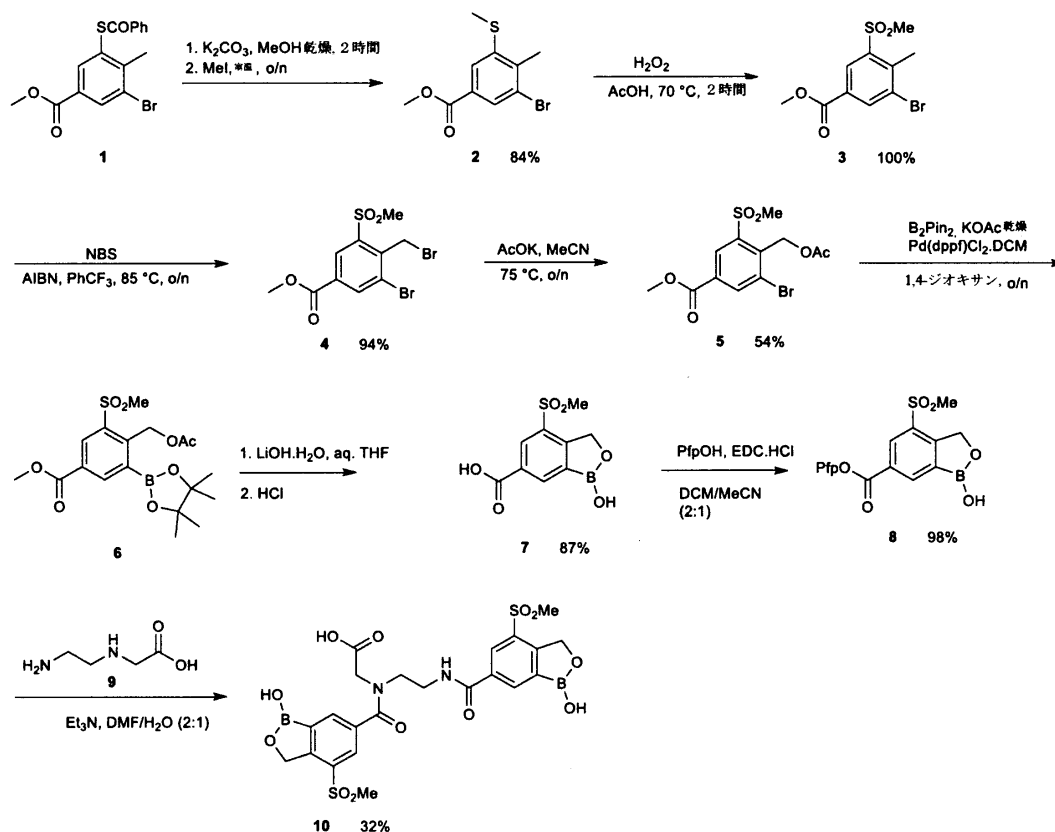
N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) - エチル) グリシンを、化学反応 4 6 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

30

40

50

【化 1 9 1】



10

20

化学反応 4 6

【0 9 4 8】

3 - (ベンゾイルチオ) - 5 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸メチル (1、2.90 g、7.95 mmol) と炭酸カリウム (2.19 g、15.9 mmol) の混合物を乾燥メタノール (100 mL) 中で加熱しながら溶解し、次いで、室温において窒素雰囲気下で 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共蒸発させた。次いで、ヨウ化メチル (70 mL) を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、次いで、ジクロロメタンと数回共蒸発させた。粗生成物を酢酸エチル (100 mL)、および 1 M 塩酸水溶液 (50 mL)、水 (50 mL)、およびブライン (50 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (Silicagel、0.063 ~ 0.200 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、白色固体として 3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - (メチルチオ) 安息香酸メチル (2) を得た。

30

40

【0 9 4 9】

収量：1.83 g (84%)。

【0 9 5 0】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) ; 7.75 (s, 1 H) ; 3.93 (s, 3 H) ; 2.53 (s, 3 H) ; 2.50 (s, 3 H)。

【0 9 5 1】

過酸化水素 (5 mL) を、酢酸 (70 mL) 中の 3 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - (メチルチオ) 安息香酸メチル (2、1.83 g、6.65 mmol) の溶液に添加し、反応混

50

合物を70 で2時間撹拌させた。次いで、溶媒を蒸発させて、オフホワイト色固体として3-ブromo-4-メチル-5-(メチルスルホニル)安息香酸メチル(3)を得た。収量: 2.05 g (100%)。

^1H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO- d_6 , H): 8.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H); 8.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H); 3.91 (s, 3 H); 3.34 (s, 3 H); 2.79 (s, 3 H)。

【0952】

PhCF₃ (20 mL) 中の1-ブromoピロリジン-2,5-ジオン(NBS、1.31 g、7.35 mmol)、3-ブromo-4-メチル-5-(メチルスルホニル)安息香酸塩(3、2.05 g、6.65 mmol)、および2,2-アゾビス(2-メチル-プロピオニトリル)(AIBN、55.0 mg、0.33 mmol)の溶液を85℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ、次いで、ジエチルエーテル(2×50 mL)で抽出した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色がかった固体として3-ブromo-4-(ブromoメチル)-5-(メチルスルホニル)安息香酸メチル(4)を得た。収量: 2.43 g (94%)。

^1H NMRスペクトル(300 MHz, DMSO- d_6 , H): 8.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 2 H); 5.14 (bs, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 3.44 (s, 3 H)。

3-ブromo-4-(ブromoメチル)-5-(メチルスルホニル)安息香酸メチル(4、2.70 g、7.00 mmol)を、アセトニトリル(70 mL)中のカリウム酢酸カリウム(1.37 g、14.0 mmol)と75℃で一晩撹拌した。懸濁液をセライトパッドを通して濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、再び濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィ(Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液: シクロヘキサン/酢酸エチル7:1)によって精製して、白色固体として4-(アセトキシメチル)-3-ブromo-5-(メチルスルホニル)安息香酸メチル(5)を得た。収量: 4.24 g (54%)。

【0953】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, H): 8.74 (s, 1 H); 8.55 (s, 1 H); 5.76 (s, 2 H); 3.99 (s, 3 H); 3.21 (s, 3 H); 2.11 (s, 3 H)。

【0954】

LC-MS純度: 100% (ELSD)。

【0955】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水30:70~100:0+0.1%FA): 2.46分。

【0956】

LC-MS m/z: 366.9 (M+H)⁺。

【0957】

4-(アセトキシメチル)-3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)スルホニル)安息香酸メチル(5、1.97 g、5.38 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.64 g、6.46 mmol)、および乾燥カリウム酢酸カリウム(1.58 g、16.1 mmol)の混合物、ならびに[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体(220 mg、269 μmol)を、乾燥脱気1,4-ジオキサン(20 mL)中に懸濁した。反応混合物を90℃において窒素雰囲気下で一晩撹拌した。次いで、粗反応混合物を酢酸エチル(60 mL)中に取り込み、シリカゲルの短いパッドを通して濾過し、(酢酸エチル、3×60 mLを用いて)セライトで覆われたシリカの短いパッド(20 g)を通して濾過した。濾液を真空下で蒸発させて、黄色がかった固体として粗4-(アセトキシメチル)-3-(メチルスルホニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息

10

20

30

40

50

香酸メチル(6)を得た。

【0958】

これをテトラヒドロフラン(15 mL)および水(15 mL)中に溶解し、水酸化リチウム水和物(1.13 g、26.9 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、水(60 mL)で希釈し、分液漏斗に移し、そこで、これをジクロロメタン(2×40 mL)およびジエチルエーテル(40 mL)で抽出した。水相を濃縮塩酸でpH=2に酸性化し、得られる混合物を30分間室温で攪拌した。沈殿物を濾過し、水で十分に洗浄し、乾燥させて、オフホワイト色固体として1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(7)を得た。収量:1.20 g(87%)。

10

^1H NMRスペクトル(300 MHz, アセトン- d_6 /D $_2$ O,) : 8.67 (s, 1 H); 8.54 (s, 1 H); 5.40 (s, 2 H); 3.23 (s, 3 H)。

【0959】

LC-MS純度:100%(ELSD, UV 240 nm)。

【0960】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水10:90~100:0+0.1%FA):2.10分。

【0961】

LC-MS m/z:255.2 (M-H) $^-$ 。

20

【0962】

1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(7、1.02 g、4.00 mmol)、2,3,4,5,6-ペントラフルオロフェノール(1030 mg、5.60 mmol)、およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.07 g、5.60 mmol)を、ジクロロメタン(20 mL)およびアセトニトリル(10 mL)中に懸濁した。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル(70 mL)中に溶解し、水(2×40 mL)およびブライン(1×40 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を高温酢酸エチル(10 mL)中に溶解し、シクロヘキサン(30 mL)をゆっくりと添加した。周囲温度まで冷却した後、固体を沈殿させた。2時間後、これを濾過によって回収し、シクロヘキサンで洗浄し、空気乾燥させて、オフホワイト色固体としてペルフルオロフェニル1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(8)を得た。

30

【0963】

収量:1.65 mg(98%)。

【0964】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, アセトン- d_6 /D $_2$ O,) : 8.88 (s, 1 H); 8.73 (s, 1 H); 5.49 (s, 2 H); 3.30 (s, 3 H)。

^{19}F NMRスペクトル(282 MHz, アセトン- d_6 /D $_2$ O, F) : -154.63 (d, J=17.0 Hz); -159.62 (t, J=21.3 Hz); 164.43 (t, J=19.1 Hz)。

40

【0965】

LC-MS純度:100%(ELSD, UV 240 nm)。

【0966】

LC-MS Rt(Kinetex C18、4.6 mm×50 mm、アセトニトリル/水10:90~100:0+0.1%FA):3.44分。

LC-MS m/z:421.0 (M-H) $^-$ 。

【0967】

ペルフルオロフェニル1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキシレート(8、422 mg、1.

50

0.0 mmol) および (2 - アミノエチル) グリシン (9.59.0 mg、0.50 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド / 水混合物 (2 : 1、3 mL) 中に溶解した。次いで、トリエチルアミン (500 L) を添加し、得られる混合物を室温で一晩撹拌した。その後、これを 1 M 重硫酸カリウム水溶液 (15 mL) で酸性化し、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をトルエン (3 × 10 mL) と共蒸留させ、ジエチルエーテル (3 mL) で粉砕した。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテル (2 × 2 mL) で洗浄し、空気乾燥させた。得られる粉末を、分取 LC / MS (SunFire Prep C18 OBD、5 m、19 × 100 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) によって精製し、凍結乾燥させて、無色固体として表題の N - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン (10) を得た。収量 : 99.0 mg (32%)。

【0968】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, AcOD - d₄,) : 8.74 - 8.46 (m, 1 H) ; 8.35 (約 d, 1 H) ; 8.06 (約 d, 1 H) ; 7.96 (bs, 1 H) ; 5.49 - 5.32 (m, 4 H) ; 4.39 (約 d, 2 H) ; 4.03 - 3.61 (m, 4 H) ; 3.21 - 3.03 (m, 6 H)。

【0969】

LC - MS 純度 : 100 % (ELSD, UV 254 nm)。

【0970】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1 % FA) : 3.14 分。

【0971】

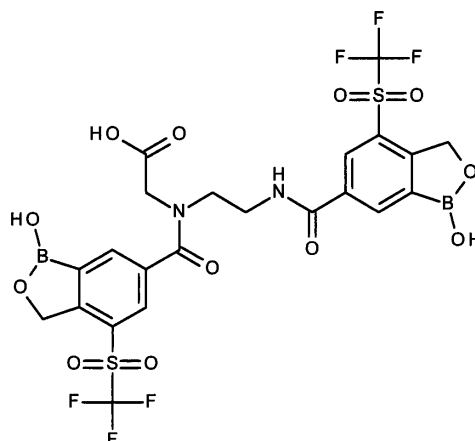
LC - MS m/z : 595.0 (M + H)⁺。

【0972】

実施例 42

N - (1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ - [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン

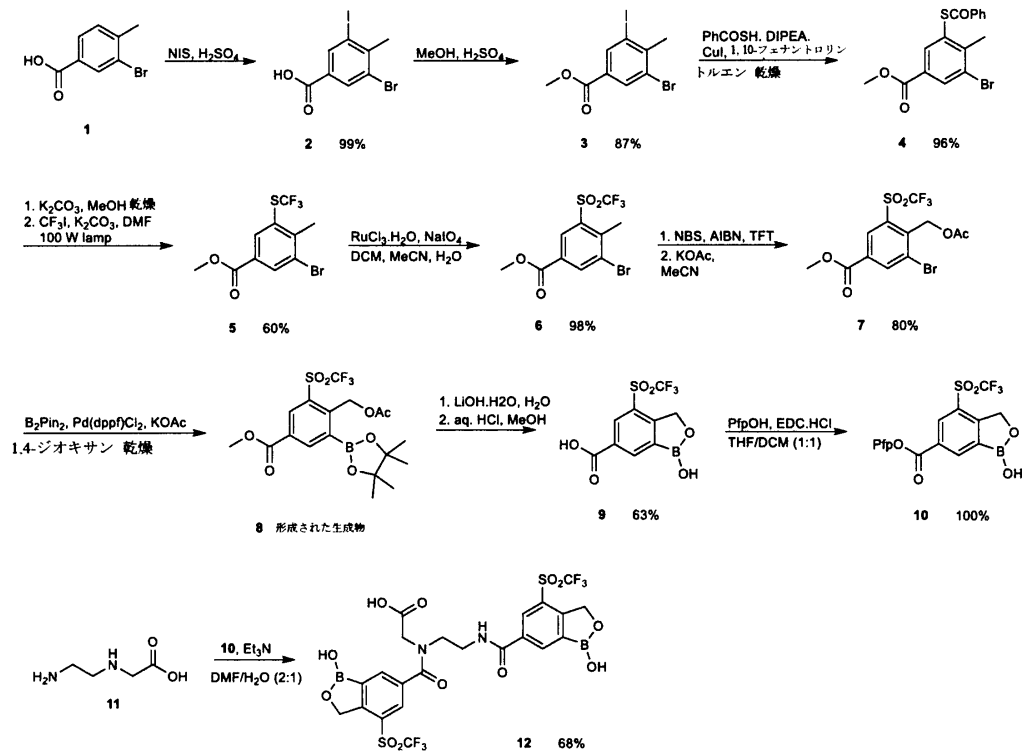
【化 192】



N - (1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロ

キシ - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ - [c] [1 , 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシンを、化学反応 4 7 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 9 3】



化学反応 4 7

【0 9 7 3】

N - ヨードスクシンイミド (NIS、61.5 g、274 mmol) を、濃縮硫酸 (1 L) 中の 3 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸 (1、56.0 g、260 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌させた。次いで、反応混合物を氷水 (2 L) に注いだ。得られる混合物を氷浴 (2 L) に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、オフホワイト色固体として 3 - ブロモ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸 (2) を得た。収量：87.8 g (99%)。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H) : 8.30 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H) ; 8.06 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H) ; 2.64 (s, 3 H)。

【0 9 7 4】

濃縮硫酸 (35 mL) を、メタノール (1.5 L) 中の 3 - ブロモ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸 (2、55.4 g、162 mmol) の溶液に添加し、反応混合物のを一晩還流下で撹拌させた。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテル (1 L) 中に溶解し、水 (2 x 500 mL)、および炭酸カリウムの飽和水溶液 (500 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し蒸発させて、白色固体として 3 - ブロモ - 5 - ヨード - 4 - メチル安息香酸メチル (3) を得た。

【0 9 7 5】

収量：50.0 g (87%)。

【0976】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, DMSO- d_6 , H): 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H); 8.09 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H); 3.86 (s, 3 H); 2.65 (s, 3 H)。

【0977】

乾燥トルエン (120 mL) 中の3-ブロモ-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチル (3.15 g, 42.5 mmol)、チオ安息香酸 (6.00 mL, 51.0 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.81 g, 4.25 mmol)、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン (14.8 mL, 85.0 mmol)、および1,10-フェナントリン (1.53 g, 8.50 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で100 °Cにおいて一晩撹拌した。冷却した後、懸濁液をセライトパッドを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を2回のフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60, 0.040~0.063 mm、溶離液: シクロヘキサン/ジクロロメタン 1:1) によって精製して、オフホワイト色固体として3-(ベンゾイルチオ)-5-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル (4) を得た。収量: 14.9 g (96%)。

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/ジクロロメタン 1:1): 0.30。

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H); 8.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H); 8.08-8.00 (m, 2 H); 7.69-7.61 (m, 1 H); 7.56-7.49 (m, 2 H); 3.93 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H)。

【0978】

乾燥メタノール (100 mL) 中の3-(ベンゾイルチオ)-5-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル (4, 8.81 g, 24.1 mmol) と炭酸カリウム (6.66 g, 48.2 mmol) の混合物を、室温において窒素雰囲気下で1時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共蒸発させた。次いで、炭酸カリウム (19.9 g, 145 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (130 mL) を添加し、懸濁液を脱気し、ヨウ化トリフルオロメチルを添加した (ヨウ化トリフルオロメチルで充填されたバルーンを使用して)。混合物を100 Wの電球下で1.5時間、次いで、室温で一晩撹拌した。酢酸エチル (400 mL) を添加し、混合物を水 (2 x 300 mL)、1 M塩酸水溶液 (1 x 300 mL)、およびブライン (1 x 300 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60, 0.040~0.063 mm、溶離液: シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1) によって精製して、無色油として3-ブロモ-4-メチル-5-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸メチル (5) を得て、これを冷蔵庫で結晶化した。

【0979】

収量: 4.78 g (60%)。

【0980】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1): 0.65。

【0981】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 2.74 (s, 3 H)。

【0982】

^{19}F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl₃, F): -42.18 (s)。

【0983】

3-ブロモ-4-メチル-5-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸メチル (5, 4.75 g, 14.5 mmol) をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解し、続いて、アセトニトリル (20 mL)、水 (40 mL)、および過ヨウ素酸ナトリウム (9.29 g, 43.4 mmol) を添加した。次いで、塩化ルテニウム (III) 水和物 (52.0 mg) を0 °Cで添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。水 (40 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (2 x 80 mL) で抽出した。有機層を混合し、10%過酸化水素

10

20

30

40

50

水溶液 (1 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトパッドを通して濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) によって精製して、白色結晶として 3 - プロモ - 4 - メチル - 5 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) 安息香酸メチル (6) を得た。

【0984】

収量：5.14 g (98%)。

【0985】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) : 0.45。

【0986】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃,) : 8.73 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) ; 8.63 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 3.99 (s, 3 H) ; 2.87 (s, 3 H)。

【0987】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl₃, F) : -77.13 (s)。

【0988】

ベンゾトリフルオリド (25 mL) 中の 3 - プロモ - 4 - メチル - 5 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) 安息香酸メチル (6、5.13 g、14.2 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (3.28 g、18.5 mmol)、および 2, 2 - アゾビス (2 - メチル - プロピオニトリル) (AIBN、0.23 g、1.42 mmol) の混合物を、85 で一晩撹拌した。完全変換は達成されず、したがって N - ブロモスクシンイミド (1.09 g、6.17 mmol) および 2, 2 - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (AIBN、0.23 g、1.42 mmol) を添加し、混合物を 85 で一晩撹拌した。ジクロロメタン (100 mL) を添加し、混合物を水 (3 × 100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をアセトニトリル (75 mL) 中に溶解し、酢酸カリウム (1.39 g、14.2 mmol) を添加した。混合物を 75 で一晩撹拌した。不溶性材料を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / ジクロロメタン 2 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、白色粉末として 4 - (アセトキシメチル) - 3 - プロモ - 5 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) 安息香酸メチル (7) を得た。

【0989】

収量：4.76 g (80%)。

【0990】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) : 0.35。

【0991】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃,) : 8.78 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 8.70 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) ; 5.63 (s, 2 H) ; 4.02 (s, 3 H) ; 2.11 (s, 3 H)。

【0992】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl₃, F) : -77.08 (s)。

【0993】

乾燥 1, 4 - ジオキサン (60 mL) 中の 4 - (アセトキシメチル) - 3 - プロモ - 5 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) 安息香酸メチル (7、4.75 g、11.3 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (3.74 g、14.7 mmol)、および乾燥酢酸カリウム (5.56 g、56.6 mmol) の混合物を脱気し、次いで、[1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (0.42 g、0.57 mmol) を添加した。反応混合物を 80 において窒素雰囲気下で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をジクロロメタン中の短いシリカゲルカラムを通して濾過して、黄色固体として 4 - (アセトキシメチル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3

10

20

30

40

50

, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)安息香酸メチル(8)を得た。収量: 6.00 g。

【0994】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl_3 ,) : 8.85 (s, 2 H) ; 5.75 (s, 2 H) ; 4.00 (s, 3 H) ; 2.05 (s, 3 H) ; 1.37 (s, 12 H)。

^{19}F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl_3 , F) : -77.39 (s)。

【0995】

4 - (アセトキシメチル) - 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) - 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)安息香酸メチル(8, 0.47 g, 1.00 mmol)をメタノール(4 mL)中に溶解し、水(2 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.21 g, 5.00 mmol)の溶液を添加した。混合物を室温で35分間攪拌し、次いで、これをジエチルエーテル(2 x 10 mL)で抽出した。水相を濃縮塩酸(434 L)で酸性化し、得られる混合物を室温で30分間攪拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、白色固体として1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボン酸(9)を得た。

【0996】

収量: 195 mg (63%)。

【0997】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$,) : 9.85 (s, 1 H) ; 8.88 (s, 1 H) ; 8.49 (s, 1 H) ; 5.35 (s, 2 H)。

【0998】

^{19}F NMRスペクトル(282 MHz, CDCl_3 , F) : -78.52 (s)。

【0999】

LC - MS 純度: 100% (ELSD)。

【1000】

LC - MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm x 50 mm, アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA) : 3.69 分。

【1001】

LC - MS m/z : 310.0 (M - H)⁻。

【1002】

1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボン酸(9, 195 mg, 0.63 mmol)をテトラヒドロフラン/ジクロロメタン混合物(1:1, 10 mL)中に溶解し、続いて2, 3, 4, 5, 6 - ペントラフルオロフェノール(116 mg, 0.63 mmol)およびN - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩(121 mg, 0.63 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル(70 mL)中に溶解し、水(2 x 40 mL)およびブライン(1 x 40 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、淡ピンク色粉末としてペルフルオロフェニル1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボキシレート(10)を得た。収量: 300 mg (100%)。

^1H NMRスペクトル(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$,) : 9.93 (s, 1 H) ; 9.09 (s, 1 H) ; 8.65 (s, 1 H) ; 5.41 (s, 2 H)。

【1003】

ペルフルオロフェニル1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ - [c][1, 2]オキサボロール - 6 - カルボキシレート(10, 238 mg, 0.50 mmol)および(2 - アミノエチル)グリシン(11, 29.5 mg, 0.25 mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド/水混合物(2:1, 1

10

20

30

40

50

． 5 m L) 中に溶解した。次いで、トリエチルアミン (2 5 0 L) を添加し、得られる混合物を室温で一晩撹拌した。その後、これを 1 M 重硫酸カリウム水溶液 (1 5 m L) で酸性化し、酢酸エチル (3 × 1 5 m L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をトルエン (3 × 1 0 m L) と共蒸留させ、ジエチルエーテル (3 m L) で粉碎した。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテル (2 × 1 m L) で洗浄し、空気乾燥させた。得られる粉末をアセトニトリル / 水混合物 (2 : 1、2 0 m L) 中に溶解し、凍結乾燥させて、無色固体として表題の N - (1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボニル) - N - (2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール - 6 - カルボキサミド) エチル) グリシン (1 2) を得た。

10

【 1 0 0 4 】

収量 : 1 2 0 m g (6 8 %)。

【 1 0 0 5 】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , A c O D - d ₆ , 8 0 C ,) : 8 . 6 8 (b s , 1 H) ; 8 . 5 3 (b s , 1 H) ; 8 . 2 7 (s , 1 H) ; 8 . 1 0 (s , 1 H) ; 5 . 4 6 (s , 2 H) ; 5 . 4 2 (s , 2 H) ; 4 . 4 4 - 4 . 2 9 (m , 2 H) ; 3 . 9 9 - 3 . 7 2 (m , 4 H)。

【 1 0 0 6 】

L C - M S 純度 : 1 0 0 % (E L S D , U V 2 5 4 n m)。

20

【 1 0 0 7 】

L C - M S R t (K i n e t e x C 1 8、4 . 6 m m × 5 0 m m、アセトニトリル / 水 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0 + 0 . 1 % F A) : 5 . 0 6 分。

【 1 0 0 8 】

L C - M S m / z : 7 0 2 . 1 (M + H) ⁺。

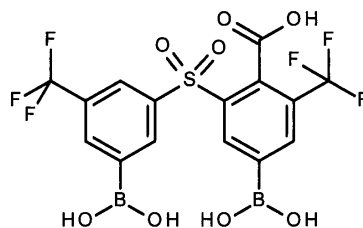
【 1 0 0 9 】

実施例 4 3

4 - ボロノ - 2 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

【 化 1 9 4 】

30

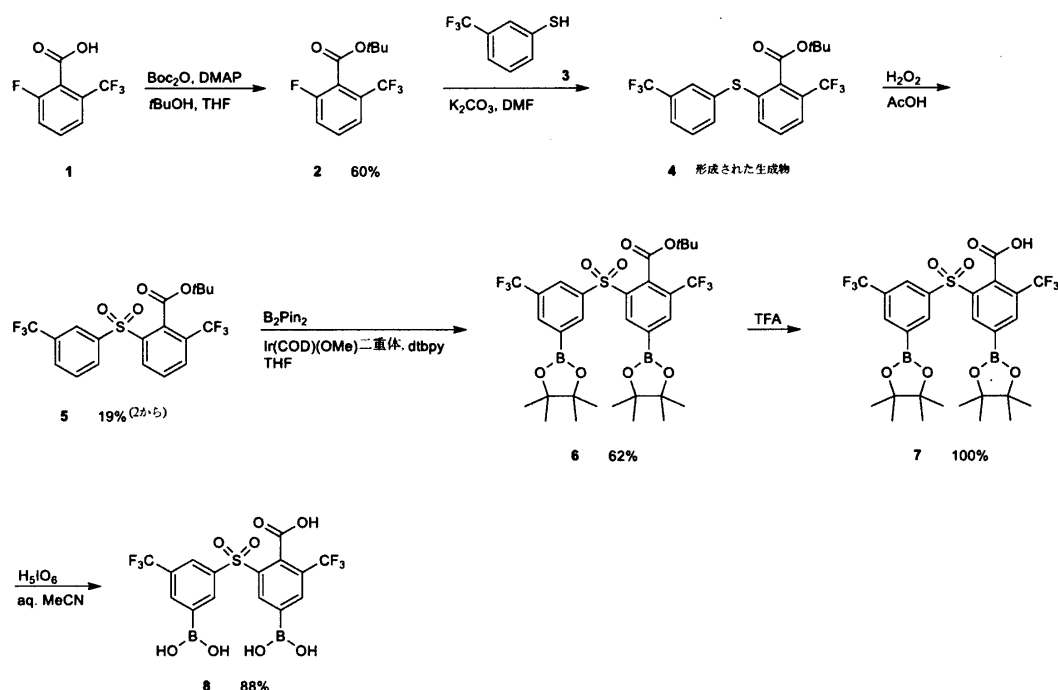


40

4 - ボロノ - 2 - ((3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を、化学反応 4 8 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

50

【化 1 9 5】



化学反応 4 8

【1 0 1 0】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1、1.00 g、4.81 mmol)、二炭酸ジ - tert - ブチル (1.47 g、6.73 mmol)、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.18 g、1.44 mmol)、および tert - ブタノール (5 mL) を室温で一晩撹拌した。混合物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、水 (1 × 40 mL)、1 M 塩酸水溶液 (1 × 40 mL)、5 % 炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 40 mL)、水 (1 × 40 mL) およびブライン (1 × 40 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、無色油として tert - ブチル 2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸塩 (2) を得た。

【1 0 1 1】

収量：0.77 g (60%)。

【1 0 1 2】

^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 7.53 - 7.44 (m, 2 H) ; 7.36 - 7.29 (m, 1 H) ; 1.60 (s, 9 H)。

【1 0 1 3】

N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 中のエステル (2、0.76 g、2.87 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンチオール (3、0.61 g、3.44 mmol)、および炭酸カリウム (0.87 g、6.31 mmol) の混合物を、100 °C において窒素雰囲気下で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (3 × 30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、出発エステルの混合物 (2) および tert - ブチル 2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - チオ) 安息香酸塩 (4) (1 : 1.8) を得た。この混合物を酢酸 (20 mL) 中に溶解し、過酸化水素 (2 mL) を添加した。得られる混合物を 70 °C で 7 時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (3 × 30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナト

リウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) によって精製して、白色粉末として *tert*-ブチル 2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((3 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) 安息香酸塩 (5) を得た。

【1014】

収量：0.25 g (19%)。

【1015】

R_F (SiO₂、シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) : 0.45。

【1016】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) ; 8.27 - 8.18 (m, 2 H) ; 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1 H) ; 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1 H) ; 7.77 - 7.64 (m, 2 H) ; 1.67 (s, 9 H)。

【1017】

LC-MS 純度：100% (ELSD)。

【1018】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm x 50 mm、アセトニトリル / 水 70 : 30 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.39 分。

【1019】

LC-MS m/z : 477.3 (M + Na)⁺。

【1020】

スルホン (5、0.25 g、0.55 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (350 mg、1.38 mmol)、(1, 5 - シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) 二量体 (11.0 mg、0.02 mmol)、および 4, 4 - ジ - *tert*-ブチル - 2, 2 - ジピリジル (dtbpy、10.0 mg、0.04 mmol) を、脱気テトラヒドロフラン (5 mL) 中に窒素下で溶解した。得られる混合物を 50 °C まで温め、この温度で一晩加熱した。混合物を蒸発乾固させ、残渣をクイックフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040~0.063 mm、溶離液：ジクロロメタン) によって精製して、白色発泡体として *tert*-ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ((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) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸塩 (6) を得た。

【1021】

収量：240 mg (62%)。

【1022】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.75 (s, 1 H) ; 8.52 (s, 1 H) ; 8.34 (s, 1 H) ; 8.31 (s, 1 H) ; 8.24 (s, 1 H) ; 1.66 (s, 9 H) ; 1.38 (s, 12 H) ; 1.36 (s, 12 H)。

【1023】

トリフルオロ酢酸 (5 mL) を、ジクロロメタン (1 mL) 中の *tert*-ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ((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) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸塩 (6、235 mg、0.33 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣をジクロロメタン (5 x 10 mL) から蒸発させて、白色発泡体として 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ((3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 -

10

20

30

40

50

ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル) - 6 - (トリフルオロメチル)安息香酸(7)を得た。収量：214 mg (100%)。
 ^1H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl_3 , H): 8.78 (s, 1 H); 8.60 (s, 1 H); 8.34 (s, 2 H); 8.25 (s, 1 H); 1.39 (s, 12 H); 1.36 (s, 12 H)。

アセトニトリル(4 mL)中の上記の酸(7、210 mg、0.33 mmol)の溶液を水(1 mL)で希釈し、続いて過ヨウ素酸(301 mg、1.32 mmol)を添加した。得られる混合物を1時間攪拌し、次いで、これを酢酸エチル(30 mL)と水(30 mL)との間で分配した。相を分離し、有機相を水(1 × 30 mL)およびブライン(1 × 30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣を、20%水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)中に溶解し、ジクロロメタン(2 × 40 mL)で洗浄した。水層を1 M塩酸水溶液(30 mL)で酸性化し、酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、生成物が沈殿し始めるまで真空下で濃縮した。懸濁液をn-ヘキサン(50 mL)で希釈した。沈殿物を濾過によって収集し、n-ヘキサンで洗浄し、アセトニトリル(30 mL)中に溶解し、凍結乾燥させて、ベージュ色粉末として表題化合物(8)を得た。

【1024】

収量：138 mg (88%)。

【1025】

^1H NMRスペクトル(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{DCl}$, H): 8.86 (s, 1 H); 8.62 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.26 (s, 1 H)。

【1026】

^{19}F NMRスペクトル(282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, F): -58.17 (s); -61.40 (s)。

【1027】

LC-MS 純度：100% (ELSD)。

【1028】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 20:80 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.05 分。

【1029】

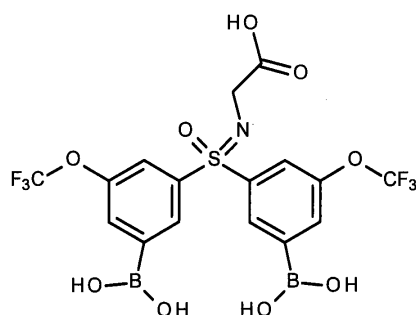
LC-MS m/z: 467.9 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

【1030】

実施例 44

2 - ((ビス(3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸

【化196】



10

20

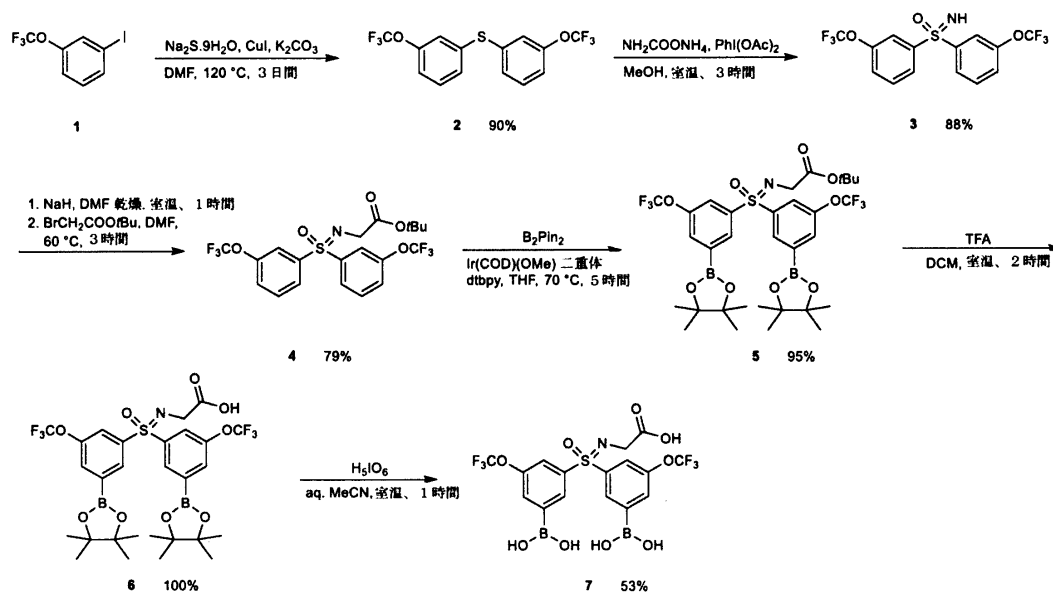
30

40

50

2 - ((ビス (3 - ボロノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) (オキシ) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸を、化学反応 4 9 に示される反応スキームに従い、かつ以下に記載の手順に従って合成した。

【化 1 9 7】



化学反応 4 9

【1 0 3 1】

N, N - ジメチルホルムアミド (6 3 m L) 中の 1 - ヨード - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (1 . 9 . 0 8 g , 3 1 . 5 m m o l) を、圧力反応器内の硫化ナトリウム九水和物 (5 . 3 0 g , 2 2 . 1 m m o l) および炭酸カリウム (4 . 3 6 g , 3 1 . 5 m m o l) に添加した。混合物を脱気し、アルゴンでバックフィルした。ヨウ化第一銅 (6 0 0 m g , 3 . 1 5 m m o l) を添加し、反応器を密封し、 120°C まで加熱した。混合物を 3 日間 120°C で加熱し、次いで、室温まで冷却し、ジエチルエーテル (1 0 0 m L) で希釈した。得られる混合物をセライト上で濾過した。濾液を水 (1 5 0 m L) で洗浄し、水層をジエチルエーテル (2×100 m L) で再抽出した。全ての有機画分を混合し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2×100 m L)、水 (1 0 0 m L)、およびブライン (7 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、 $0.040 \sim 0.063$ mm、溶離液：シクロヘキサン) によって精製して、無色液体としてビス (3 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル) スルファン (2) を得た。

【1 0 3 2】

収量：5 . 0 4 g (9 0 %)。

【1 0 3 3】

R_F (SiO_2 、シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 : 5) : 0 . 4 5。

【1 0 3 4】

^1H NMR スペクトル (3 0 0 M H z , CDCl_3 , H) : 7 . 4 1 - 7 . 3 3 (m , 2 H) ; 7 . 3 0 - 7 . 2 5 (m , 2 H) ; 7 . 2 0 (s , 2 0 H) ; 7 . 1 8 - 7 . 1 2 (m , 2 H)。

【1 0 3 5】

^{19}F NMR スペクトル (2 8 2 M H z , CDCl_3 , F) : - 5 7 . 9 1 (s)。

【1 0 3 6】

LC-MS 純度：97% (UV 254 nm)。

【1037】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 70 : 30 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.48 分。

【1038】

LC-MS m/z : 355.2 (M+H)⁺。

【1039】

(ジアセトキシヨード)ベンゼン (PIDA、12.8 g、39.7 mmol) を、メタノール (32 mL) 中のビス (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルファン (2、5.63 g、15.9 mmol) と粉末カルバミン酸アンモニウム (2.48 g、31.8 mmol) の混合物に添加した。得られる淡黄色溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、これを真空下で蒸発乾固させた。水 (200 mL) 中の炭酸カリウム (12.5 g) およびチオ硫酸ナトリウム (25 g) の溶液を残渣に添加し、続いて酢酸エチル (200 mL) を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機画分を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 : 5 ~ 70 : 30) によって精製して、淡黄色液体イミノビス (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - ⁶ - スルファノン (3) を得た。

10

【1040】

収量：5.38 g (88%)。

20

【1041】

R_F (SiO₂、n-ヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) : 0.45。

【1042】

¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, H) : 8.00 - 7.94 (m, 2 H) ; 7.92 (s, 2 H) ; 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 2 H) ; 7.45 - 7.38 (m, 2 H) 3.20 (bs, 1 H)。

【1043】

¹⁹F NMR スペクトル (282 MHz, CDCl₃, F) : -58.00 (s)。

【1044】

LC-MS 純度：100% (ELSD, UV 254 nm)。

30

【1045】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 35 : 65 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 3.78 分。

【1046】

LC-MS m/z : 386.3 (M+H)⁺。

【1047】

水素化ナトリウム (鉱油中の60%分散液、614 mg、15.4 mmol) を、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (42 mL) 中のイミノビス (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - ⁶ - スルファノン (3、5.38 g、14.0 mmol) に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。プロモ酢酸 tert - ブチル (4.68 mL、21.0 mmol) を添加し、混合物を60 °C まで加熱し、この温度で3時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、10% 硫酸水素カリウム水溶液 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。分離した有機層を混合し、水 (4 × 150 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Silicagel 60、0.040 ~ 0.063 mm、溶離液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 : 5) に供して、無色油として tert - ブチル 2 - ((オキソビス (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - ⁶ - スルファニリデン)アミノ)アセテート (4) の純粋な画分を得た。

40

【1048】

50

収量：5.51 g (79%)。

【1049】

R_F (SiO₂, n-ヘキサン/酢酸エチル1:1): 0.60。

【1050】

¹H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.02 - 7.96 (m, 2 H); 7.93 (s, 2 H); 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.44 - 7.38 (m, 2 H); 3.77 (s, 2 H); 1.48 (s, 9 H)。

【1051】

¹⁹F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl₃, F): -57.99 (s)。

【1052】

LC-MS純度: 100% (ELSD, UV 254 nm)。

【1053】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル/水35:65 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.88分。

【1054】

LC-MS m/z: 500.4 (M+H)⁺。

【1055】

tert-ブチル2-((オキソビス(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)アセテート(4.810 mg、1.62 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(906 mg、3.57 mmol)、(1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(I)二量体(10.8 mg、16.2 μmol)、および4,4-ジ-tert-ブチル-2,2-ジピリジル(dtbpy, 10.9 mg、40.5 μmol)を、脱気テトラヒドロフラン(3.2 mL)中にアルゴン下で溶解した。得られる混合物を70℃まで温め、この温度で5時間加熱した。混合物を蒸発乾固させ、ジクロロメタン(20 mL)中に再溶解した。メタノール(40 mL)を添加し、溶液を30分間攪拌し、次いで、これを真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(Silicagel 60, 0.040 ~ 0.063 mm、溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル10:0 ~ 4:1)によって精製して、淡オレンジ色発泡体としてtert-ブチル2-((オキソビス(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)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-スルファニリデン)アミノ)アセテート(5)を得た。

【1056】

収量: 1.15 g (95%)。

【1057】

¹H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl₃, H): 8.32 (s, 2 H); 8.03 (s, 2 H); 7.79 (s, 2 H); 3.76 (s, 2 H); 1.51 (s, 9 H); 1.34 (s, 24 H)。

【1058】

¹⁹F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl₃, F): -57.87 (s)。

【1059】

LC-MS純度: 92% (ELSD)。

【1060】

LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6 mm × 50 mm, アセトニトリル/水85:15 ~ 100:0 + 0.1% FA): 4.63分。

【1061】

LC-MS m/z: 752.9 (M+H)⁺。

【1062】

トリフルオロ酢酸(6 mL)を、ジクロロメタン(3.00 mL)中のtert-ブチル2-((オキソビス(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)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-スルファニリデ

10

20

30

40

50

ン) - アミノ) アセテート (5、1.14 g、1.52 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣をトルエン (3 × 20 mL) およびジクロロメタン (3 × 20 mL) から蒸発させた。残渣を0.5 M水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) 中に溶解した。得られる濁った溶液をジクロロメタン (2 × 10 mL) で洗浄し、1 M塩酸水溶液 (20 mL) で酸性化し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。混合酢酸エチル抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発蒸発させて、オフホワイト色発泡体として2 - ((オキソビス (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) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸 (6) を得た。

【1063】

収量：1.06 g (100%)。

【1064】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, CDCl_3 , H) : 8.27 (s, 2 H) ; 7.92 (s, 2 H) ; 7.85 (s, 2 H) ; 3.85 (s, 2 H) ; 1.36 (s, 12 H) ; 1.35 (s, 12 H)。

【1065】

^{19}F NMRスペクトル (282 MHz, CDCl_3 , F) : -57.92 (s)。

【1066】

LC - MS純度：100% (ELSD)。

【1067】

LC - MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル / 水 85 : 15 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) : 0.89分 (M - ピナコール)、2.23分 (M)。

【1068】

LC - MS m/z : 614.6 (M - ピナコール + H)⁺、696.8 (M + H)⁺。

【1069】

アセトニトリル (10.7 mL) 中の2 - ((オキソビス (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) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - スルファニリデン) アミノ) 酢酸 (6、1.06 g、1.52 mmol) の溶液を、水 (2.1 mL) で希釈し、続いて過ヨウ素酸 (1.39 g、6.08 mmol) を添加した。得られる混合物を1時間撹拌し、次いで、これを酢酸エチル (240 mL) と水 (60 mL) との間で分配した。相を分離し、有機相を塩化カリウムの飽和水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を0.5 M水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) 中に溶解し、ジクロロメタン (3 × 60 mL) で洗浄した。水層を1 M塩酸水溶液 (60 mL) で酸性化し、酢酸エチル (2 × 120 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、生成物が沈殿し始めるまで (約20 mLの体積)、真空下で濃縮した。懸濁液をn - ヘキサン (50 mL) で希釈し、冷蔵庫に1時間置いた。沈殿物を濾過によって収集し、n - ヘキサン (3 × 10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、623 mgの粗い表題化合物 (7) を得た。沈殿物の一部分 (210 mg) を、分取HPLC (SunFire Prep C18 OBD、5 m、19 × 100 mm、アセトニトリル / 水 5 : 95 ~ 100 : 0 + 0.1% FA) によって精製し、凍結乾燥させて、白色粉末として表題化合物 (7) を得た。

【1070】

収量：146 mg (53%)。

【1071】

^1H NMRスペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{DCl}$, H) : 8.34 (dd, J = 1.7および0.7 Hz, 2 H) ; 7.98 (s, 2 H) ; 7.94 (s, 2 H) ; 3.68 (s, 2 H)。

【1072】

^{19}F NMRスペクトル (282 MHz, DMSO- d_6 + DCl, $^{\circ}\text{F}$): -56.99 (s)。

【1073】

LC-MS純度: 100% (ELSD, UV 254 nm)。

【1074】

LC-MS Rt (Kinetex C18、4.6 mm × 50 mm、アセトニトリル/水 5:95 ~ 100:0 + 0.1% FA): 3.26 分。

【1075】

LC-MS m/z : 532.0 (M+H) $^{+}$ 。

【1076】

実施例 45 炭水化物およびジボロネート結合親和性 - アリザリンアッセイ (ARS)

アリザリンレッド結合アッセイは、ボロネート化合物のグルコースへの阻害親和性を決定するために使用される比色アッセイである。アッセイは、ボロネートへの結合時のアリザリンレッドの色のシフトに基づき、このシフトの後には、330 ~ 340 nm 領域の吸光度の変化があり得る。

【1077】

解離定数 (K_d) の決定

アリザリンレッド (ARS) とボロネート化合物との間の解離定数 (K_d) の決定については、200 μM の ARS を 20 mM のリン酸緩衝液 pH 7.4 中に溶解し、1、0.5、0.25、0.125、62.5、31.25、15.625、7.812、3.906、1.953、0.9767、0.488、および 0.244 mM のボロン酸を用いて、96 ウェルプレートに三つ組で滴定する。4000 rpm で 5 分間遠心分離した後、プレートを吸収検出のためにマルチウェル分光計 (SpectraMax, Molecular Devices) 内に置く。

【1078】

分析を、330、340、および 520 nm のそれぞれでの吸収読み取り値を用いて室温で実施する。次いで、ボロネートの吸収対濃度について得られたデータを、ボロネートおよび ARS の K_d 値を得るためにシグモイド関数と適合させる (Prism 7, GraphPad)。

【1079】

変位定数 (K_i) の決定

ボロネートと炭水化物との間の阻害定数 (K_i) の決定については、400 μM のボロン酸を、穏やかに攪拌しながら 20 mM のリン酸緩衝液 pH 7.4 中に溶解する。化合物が完全に溶解すると、200 μM のアリザリンレッド (ARS) を溶液に添加する。次いで、ARS - ボロネート溶液を、適切な炭水化物を用いて 96 マルチウェルプレート (黒、平坦、かつ透明な底部) 1:1 にアリコートする。具体的には、D - グルコースおよび L - 乳酸溶液を、これらの濃度: 1000、500、250、100、50、25、10、5、2.5、1、0.25、0.1 mM、および 2500、1000、500、100、50、10、5、1、0.5、0.1、0.05、0.01 mM のそれぞれにおいて、20 mM リン酸緩衝液 pH 7.4 中で調製する。ARS - ボロネートを炭水化物と混合したプレートを室温で 20 分間インキュベートする。4000 rpm で 5 分間遠心分離した後、プレートを吸収検出のためにマルチウェル分光計 (SpectraMax, Molecular Devices) 内に置く。

【1080】

分析を、330、340、および 520 nm のそれぞれでの吸収読み取り値を用いて室温で実施する。次いで、炭水化物の吸収対濃度について得られたデータを、ARS - ボロネートに対して得られた K_d 値、および ARS (100 μM) の濃度について制約された 1 部位 K_i 方程式と適合させて (Prism 7, GraphPad)、選択された炭水化物に対するボロネートの K_i 値を得る。

【1081】

10

20

30

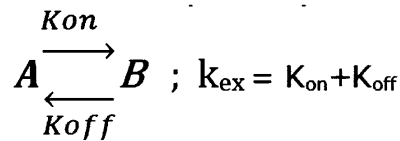
40

50

実施例 4 6 ^{13}C NMR アッセイによるグルコース親和性

^{13}C グルコースアッセイは、未結合グルコース（A 状態）とジボロネートに結合したグルコース（B 状態）との間のゆっくりとした化学シフト交換を利用する NMR ベースのアッセイである。

【数 1】



10

であり、状態 A と B との間の化学シフト差は、 $\Delta\delta$ であり、プロセスは、 $k_{\text{ex}} \ll \frac{1}{T_2}$ であるとき、遅い交換状態にある（NMR 時間スケールで）。

【1082】

遅い交換レジームにあるとき、両方の状態（A および B）からの NMR シグナルが観察され、NMR 実験のタイムスケールで有意な相互変換がないため、2 つの状態の明確な化学シフトを反映する。したがって、各ピークの強度は、その状態の集団について直接報告する。

20

【1083】

解離定数（ K_d ）は、種 A の総濃度としての A_t 、および種 B の総濃度としての B_t を所与として、 $K_d = ([A][B]) / [AB]$ として定義され得、 $A_t \sim B_t$ の場合、平衡 AB における生成物は、以下の方程式によって示され、

【数 2】

$$AB = \frac{(A_t + B_t + K_d) - \sqrt{(A_t + B_t + K_d)^2 - 4(A_t B_t)}}{2}$$

30

(1)

これにより、 K_d を決定するために平衡における A_t 、 B_t 、および AB を知ることが可能である。ボロネートへのグルコースの結合は、NMR の遅い交換レジームにおいて生じ、これにより、ジボロネートの結合の前後の C_{13} グルコースピークの強度を調査することによって、 AB の濃度を定義することが可能である。

【1084】

40

解離定数（ K_d ）の決定

グルコースとボロネート化合物との間の解離定数（ K_d ）の決定については、10 mM のリン酸緩衝液および 5 % D_2O 中の pH 7.4 の 1 mM のボロネートを有する、および有しない 1 mM のグルコース C_{13} の試料を調製する。次いで、試料を Bruker NMR 機器（RT、32 スキャン）における標準炭素 HSQC を用いて調査する。遊離グルコースおよびボロネートに結合したグルコースのピークの強度を、TOPSPIN プログラム（Bruker）の使用によって決定する。遊離グルコースピークとグルコース結合ピークとの強度の差は、平衡における生成物 AB の濃度を示し、これにより、 K_d は、方程式 1 を使用して計算され得る。

【1085】

50

表 1 のデータは、本発明のジボロン化合物が、低ミリモル範囲 (0 . 2 ~ 4 . 5 m M) の K d 値でグルコースに結合し、本発明のジボロン化合物が、乳酸 (l a c t a c t e) よりもグルコースに対してより高い親和性を有することを示す。

【表 1】

表 1. 本発明を代表するジボロン化合物に対する実施例 4 5 に記載のアリザリンアッセイによって決定されるグルコースおよび乳酸 K d 値。

化合物の実施例番号	式	結合親和性 [K d グルコース (m M)]	結合親和性 [K d 乳酸 (m M)]
実施例 1	I a + I I a	3 . 1	8 . 6
実施例 2	I a + I I a	3 . 4	5 . 4
実施例 3	I b + I I a	2 . 7	1 6 . 0
実施例 4	I c + I I a	2 . 6	6 . 5
実施例 5	I b + I I b	0 . 8	4 0 . 0
実施例 6	I a + I I b	1 . 1	N . D .
実施例 7	I b + I I b	1 . 5	2 4 . 1
実施例 8	I b + I I b	2 . 7	3 4 . 0
実施例 9	I b + I I b	2 . 6	6 7 . 9
実施例 1 0	I c + I I b	3 . 2	3 5 2 . 0
実施例 1 1	I g + I I a	1 . 8	1 7 . 0
実施例 1 2	I e + I I a	1 . 1	1 8 . 0
実施例 1 3	I e + I I a	0 . 3	4 . 0
実施例 1 4	I c + I I b	3 . 2	1 6 . 0
実施例 1 5	I c + I I b	0 . 5	1 0 . 0
実施例 1 6	I c + I I b	4 . 2	3 7 . 0
実施例 1 7	I c + I I b	1 . 6	1 0 7 . 0
実施例 1 8	I h + I I a	0 . 4	1 3 . 0
実施例 1 9	I e + I I a	1 . 5	1 7 . 0
実施例 2 0	I g + I I a	1 . 7	3 1 . 0
実施例 2 1	I d + I I b	2 . 6	N . D .
実施例 2 2	I e + I I a	2 . 0	2 0 . 0
実施例 2 4	I g + I I a	1 . 2	3 4 . 0
実施例 2 5	I b + I I b	1 . 3	1 1 . 0
実施例 2 6	I c + I I b	0 . 2	1 0 . 0
実施例 2 7	I d + I I b	1 . 1	4 1 . 0
実施例 2 8	I g + I I a	0 . 3	N . D .
実施例 2 9	I d + I I b	2 . 3	2 3 0
実施例 3 0	I i + I I a	0 . 0 6 *	N . D .
実施例 3 1	I b + I I b	0 . 8	1 0 0 . 0
実施例 3 2	I b + I I b	3 . 2	6 0 . 6
実施例 3 3	I c + I I b	4 . 5	1 5 2 . 7
実施例 3 4	I i + I I a	2 . 1	2 4 . 9
実施例 3 5	I i + I I a	0 . 6	2 0 . 0
実施例 3 6	I i + I I a	2 . 3	2 0 . 0
実施例 3 7	I b + I I b	4 . 2	1 3 . 0
実施例 3 8	I i + I I b	3 . 7	N . D .
実施例 3 9	I g + I I a	2 . 4	2 7 . 0
実施例 4 0	I c + I I b	2 . 0	N . D .
実施例 4 1	I b + I I b	1 . 4	4 . 4
実施例 4 2	I b + I I b	1 . 1	N . D .
実施例 4 3	I g + I I a	0 . 7	2 2 . 0
実施例 4 4	I i + I I a	0 . 8	4 1 . 0

N . D . = 検出不能。*実施例 4 6 に記載されるように 1 3 C - N M R によって測定

【 1 0 8 6 】

実施例 4 7 フッ素 N M R アッセイ

このアッセイは、¹⁹F N M R スペクトルの決定方法を説明し、これは、アルブミンへのジボロン化合物結合、およびジボロン化合物のグルコース感受性アルブミン結合を示す。

【 1 0 8 7 】

ジボロン化合物を、5 0 m M のリン酸緩衝液 p H 7 . 4、1 0 % 重水 (D 2 O) 中に 0

． 1 m M濃度で溶解し、 0、 0． 1、 0． 2、 0． 5、 1、 および 2 m Mヒト血清アルブミン（ H S A ）と混合する。 1 m Mの H S A および 5 0 m Mのグルコースの存在下でのジボロン化合物を用いたさらなる試料を調製する。

【 1 0 8 8 】

次いで、試料を 3 m m標準 N M R管（ B r u k e r ）に入れ、フッ素検出に適したクライオプローブを装備した 4 0 0 M h z の B r u k e r 分光計に分析のために移す。実験を、 0 m Mの H S A 試料に対して 5 0 を超える S / N 比を有するのに十分なスキャンで、室温において標準 B r u k e r z g f l q n パルス配列を用いて実施する。スペクトルを T o p S p i n プログラム（ B r u k e r ）によって処理、視覚化、および比較する。

【 1 0 8 9 】

H S A へのジボロン化合物の結合を、 H S A への結合時のジボロン化合物のフッ素シグナルの減少によって定性的に評価する。グルコースの添加時の H S A からのジボロン化合物の放出を、スペクトル中のフッ素シグナルの再現 / 増加によって評価する。

【 1 0 9 0 】

F - N M Rシグナルは、図 3、 4、 5、 6 に示され、ジボロン化合物（実施例 3、 2 2、 2 5、 および 2 6 のジボロン化合物によって例示される）がグルコース依存的にアルブミンに結合することを示す。

【 1 0 9 1 】

本発明のある特定の特徴を本明細書において例示および説明してきたが、数多くの修正、置換、変更、および均等物がここで当業者には思い浮かぶであろう。したがって、添付の特許請求の範囲が、本発明の真の趣旨の範囲内にあるそのような全ての修正および変更を網羅することを意図していることが理解されるべきである。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

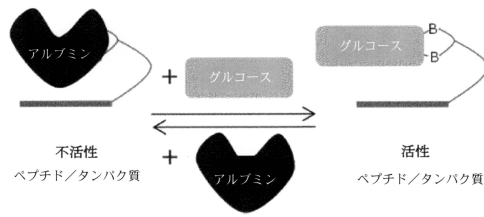


図 1

【図 2】

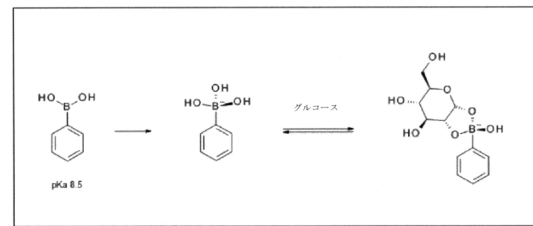


図 2

【図 3】

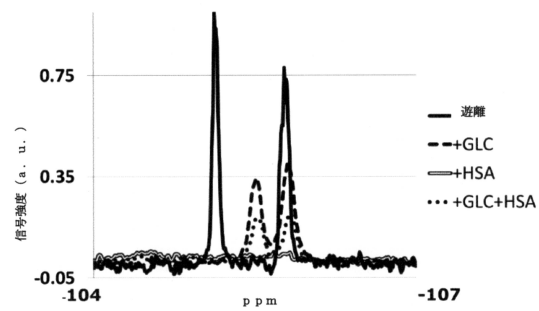
¹⁹F-NMR、実施例 3 の化合物

図 3

【図 4】

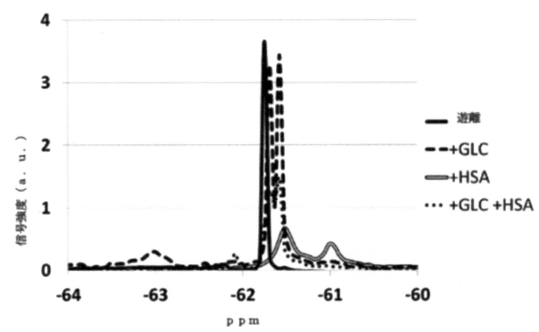
¹⁹F-NMR、実施例 20 の化合物

図 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

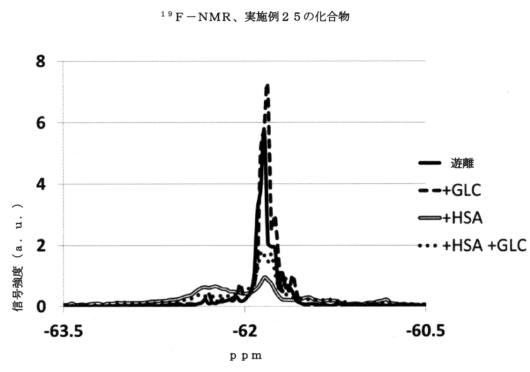


図 5

【 図 6 】

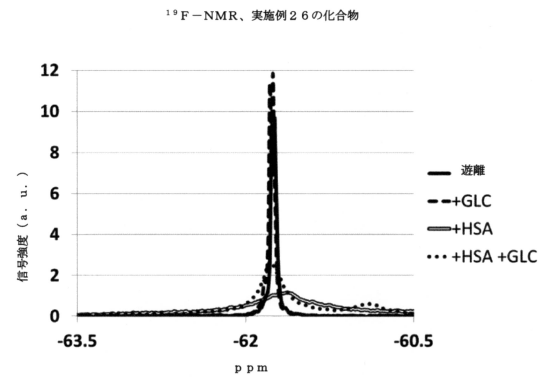


図 6

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 マルティン・ヴェルナー・ボルクセニウス・ミュンツェル

デンマーク・2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 ヘニング・トゥーヤスン

デンマーク・2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 ペル・サウエルベルク

デンマーク・2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 ヤコブ・エワルド・ラスムッセン

デンマーク・2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 カルステン・ベーレンス

デンマーク・2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 トマス・ハウ・イェンセン

デンマーク・2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

(72)発明者 ヴォイチェフ・パルシャネク

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

(72)発明者 ズザナ・ドロブニャコヴァ

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

(72)発明者 ラジスラフ・ドロズ

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

(72)発明者 ミロスラフ・ハヴラーネク

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

(72)発明者 ヴラジスラフ・コテク

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

(72)発明者 ミラン・シュテングル

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

(72)発明者 イヴァン・シュナイドル

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

(72)発明者 ハナ・ヴァーニョヴァー

チェコ・190・00・プラハ・デヴィェト・ポジェブラドスカー・173/5・アピゲネクス

審査官 小路 杏

(56)参考文献 米国特許出願公開第2015/0320837(US, A1)

特表2003-535106(JP, A)

Hoeg-Jensen, Thomas, Preparation and screening of diboronate arrays for identification of carbohydrate binders, QSAR & Combinatorial Science, 2004年, Vol.23, No.5, pp.344-351

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07F

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)