

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5993459号
(P5993459)

(45) 発行日 平成28年9月14日 (2016. 9. 14)

(24) 登録日 平成28年8月26日 (2016. 8. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 5/02 (2006. 01)**A 6 1 K 31/69 (2006. 01)****A 6 1 P 43/00 (2006. 01)****A 6 1 P 9/00 (2006. 01)****A 6 1 P 15/10 (2006. 01)**

C O 7 F 5/02 C S P C

A 6 1 K 31/69

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/00

請求項の数 38 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-537234 (P2014-537234)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月18日 (2012. 10. 18)
 (65) 公表番号 特表2014-530866 (P2014-530866A)
 (43) 公表日 平成26年11月20日 (2014. 11. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/060789
 (87) 国際公開番号 W02013/059437
 (87) 国際公開日 平成25年4月25日 (2013. 4. 25)
 審査請求日 平成27年10月15日 (2015. 10. 15)
 (31) 優先権主張番号 61/548, 939
 (32) 優先日 平成23年10月19日 (2011. 10. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512268077
 マーズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 バージニア州 マクレー
 ン エルム ストリート 6885
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルギナーゼ阻害剤およびそれらの治療用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の表より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、もしくは立体異性体：

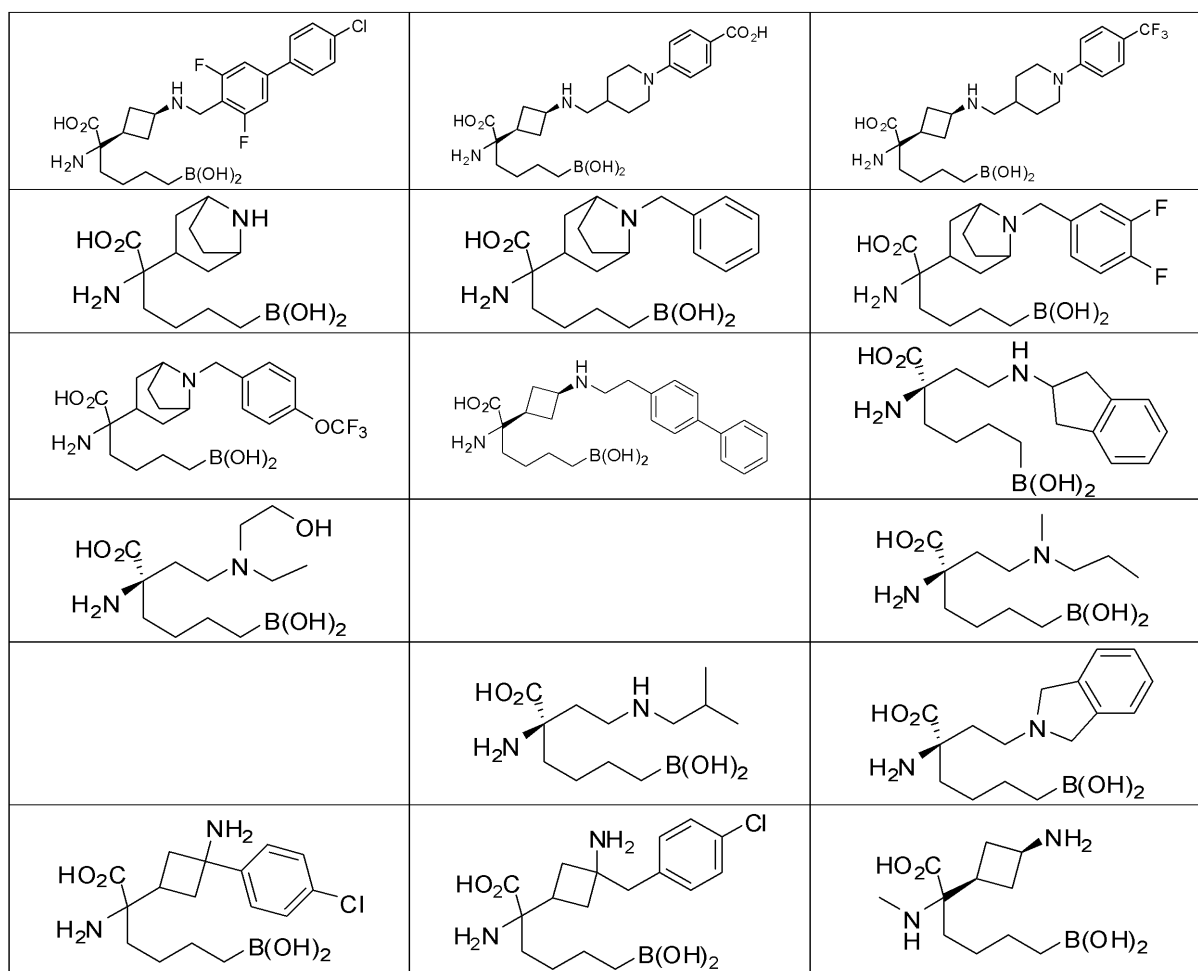
			10
			20
			30
			40

10

20

30

40



10

20

【請求項 2】

(i) 請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物と；

(ii) 薬学的に許容される担体と

を含む、薬学的組成物。

30

【請求項 3】

細胞中のアルギナーゼ I、アルギナーゼ II、またはその組み合わせの阻害のための組成物の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 4】

アルギナーゼ I、アルギナーゼ II、またはその組み合わせの発現または活性に関連する疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5】

疾患または状態が、心血管障害、性障害、創傷治癒障害、胃腸障害、自己免疫障害、免疫障害、感染症、肺障害、および溶血性障害より選択される、請求項 4 に記載の使用。

40

【請求項 6】

疾患または状態が、全身性高血圧症、肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、高地肺動脈性肺高血圧症、虚血再灌流 (IR) 傷害、心筋梗塞、およびアテローム動脈硬化症より選択される心血管障害である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

疾患または状態が肺動脈性肺高血圧症 (PAH) である、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

疾患または状態が心筋梗塞またはアテローム動脈硬化症である、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 9】

50

疾患または状態が、化学物質誘発性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および喘息より選択される肺障害である、請求項5に記載の使用。

【請求項10】

疾患または状態が、脳脊髄炎、多発性硬化症、抗リン脂質抗体症候群1、自己免疫性溶血性貧血、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、天疱瘡、関節リウマチ、全身硬直症候群、1型糖尿病、強直性脊椎炎、発作性夜間血色素尿症（PNH）、発作性寒冷血色素尿症、重症特発性自己免疫性溶血性貧血、およびグッドパスチャー症候群より選択される自己免疫障害である、請求項5に記載の使用。

【請求項11】

疾患または状態が、骨髄由来サプレッサー細胞（MDS-C）媒介性T細胞機能不全、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、自己免疫性脳脊髄炎、およびABO不適合輸血反応より選択される免疫障害である、請求項5に記載の使用。

【請求項12】

疾患または状態が骨髄由来サプレッサー細胞（MDS-C）媒介性T細胞機能不全である、請求項11に記載の使用。

【請求項13】

疾患あるいは状態が、鎌状赤血球症、地中海貧血症、遺伝性球状赤血球症、口唇状赤血球症、微小血管症性溶血性貧血、ビルピン酸キナーゼ欠損症、感染誘発性貧血、心肺バイパスおよび機械的心臓弁誘発性貧血、ならびに化学物質誘発性貧血より選択される溶血性障害である、請求項5に記載の使用。

【請求項14】

疾患または状態が、胃腸運動障害、胃がん、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および胃潰瘍より選択される胃腸障害である、請求項5に記載の使用。

【請求項15】

疾患または状態が、ペロニー病および勃起不全より選択される性障害である、請求項5に記載の使用。

【請求項16】

疾患または状態が、肝IR、腎IR、および心筋IRより選択される虚血再灌流（IR）傷害である、請求項5に記載の使用。

【請求項17】

疾患または状態が腎疾患、炎症、乾癬、リーシュマニア症、神経変性疾患、創傷治癒、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、ピロリ菌（*H. pylori*）感染症、線維性障害、関節炎、カンジダ症、歯周病、ケロイド、アデノイド口蓋扁桃疾患、アフリカ睡眠病、およびシャーガス病より選択される、請求項4に記載の使用。

【請求項18】

疾患または状態が、感染性および非感染性創傷治癒より選択される創傷治癒障害である、請求項17に記載の使用。

【請求項19】

疾患または状態が、全身性高血圧症、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、高地肺動脈性肺高血圧症、虚血再灌流（IR）傷害、およびアテローム動脈硬化症より選択される、請求項4に記載の使用。

【請求項20】

疾患または状態が、胃がんである、請求項4に記載の使用。

【請求項21】

細胞中のアルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせの阻害に用いるための、請求項2に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

アルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせの発現または活性に関連する疾患または状態の処置または予防に用いるための、請求項2に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

疾患または状態が、心血管障害、性障害、創傷治癒障害、胃腸障害、自己免疫障害、免疫障害、感染症、肺障害、および溶血性障害より選択される、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

疾患または状態が、全身性高血圧症、肺動脈性肺高血圧症（P A H）、高地肺動脈性肺高血圧症、虚血再灌流（I R）傷害、心筋梗塞、およびアテローム動脈硬化症より選択される心血管障害である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

疾患または状態が肺動脈性肺高血圧症（P A H）である、請求項 2 4 に記載の薬学的組成物。 10

【請求項 2 6】

疾患または状態が心筋梗塞またはアテローム動脈硬化症である、請求項 2 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

疾患または状態が、化学物質誘発性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、および喘息より選択される肺障害である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

疾患または状態が、脳脊髄炎、多発性硬化症、抗リン脂質抗体症候群 1、自己免疫性溶血性貧血、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、天疱瘡、関節リウマチ、全身硬直症候群、1 型糖尿病、強直性脊椎炎、発作性夜間血色素尿症（P N H）、発作性寒冷血色素尿症、重症特発性自己免疫性溶血性貧血、およびグッドパスチャー症候群より選択される自己免疫障害である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。 20

【請求項 2 9】

疾患または状態が、骨髄由来サプレッサー細胞（M D S C）媒介性 T 細胞機能不全、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）、自己免疫性脳脊髄炎、および A B O 不適合輸血反応より選択される免疫障害である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

疾患または状態が骨髄由来サプレッサー細胞（M D S C）媒介性 T 細胞機能不全である、請求項 2 9 に記載の薬学的組成物。 30

【請求項 3 1】

疾患あるいは状態が、鎌状赤血球症、地中海貧血症、遺伝性球状赤血球症、口唇状赤血球症、微小血管症性溶血性貧血、ビルピン酸キナーゼ欠損症、感染誘発性貧血、心肺バイパスおよび機械的心臓弁誘発性貧血、ならびに化学物質誘発性貧血より選択される溶血性障害である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

疾患または状態が、胃腸運動障害、胃がん、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および胃潰瘍より選択される胃腸障害である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。 40

【請求項 3 3】

疾患または状態が、ペロニー病および勃起不全より選択される性障害である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

疾患または状態が、肝 I R、腎 I R、および心筋 I R より選択される虚血再灌流（I R）傷害である、請求項 2 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

疾患または状態が腎疾患、炎症、乾癬、リーシュマニア症、神経変性疾患、創傷治癒、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）、B 型肝炎ウイルス（H B V）、ピロリ菌（H. pylori）感染症、線維性障害、関節炎、カンジダ症、歯周病、ケロイド、アデノイド口蓋扁桃疾 50

【請求項 36】

【請求項 37】

【請求項 38】

10

【技術分野】

本出願は、2011年10月19日出願の米国仮出願第61/548,939号の優先権を主張し、その全体が本明細書に完全に記載されているかのように参照により組み入れられる。

本発明は概して、アルギナーゼ阻害剤と、病理学的状態の処置のためのそれらの使用とに関する。アルギナーゼの2つのアイソフォーム、すなわち、サイトゾル中で発現するアルギナーゼI (ARG I)、およびミトコンドリア中で発現するアルギナーゼII (ARG II) がこれまで同定された。アルギナーゼ酵素は一酸化窒素シンターゼ (NOS) 酵素と一緒に、細胞中の一酸化窒素のレベルの制御、および病態生理学的疾患状態の発生に重要な役割を果たす。

20

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

発明の背景

アルギナーゼは各種の病理学的状態に関係している。これらとしては勃起不全、肺高血圧症、高血圧症、アテローム動脈硬化症、腎疾患、喘息、T細胞機能不全、虚血再灌流傷害、神経変性疾患、創傷治癒および線維症が挙げられるがそれに限定されない。これらの疾患状態におけるアルギナーゼ酵素の作用機序は依然として進行中の研究の主題だが、いくつかの研究は、病理学的疾患状態の間にアルギナーゼ酵素がしばしば上方制御されることを示唆している。

30

【 0 0 0 4 】

例えば、アルギナーゼ活性の上方制御がアルギニンのレベルの減少を生じさせ、これにより、細胞分裂、動脈血管拡張、血流量の制御、ならびに筋および神経シグナル伝達の調節に必要である生理的に重要なシグナル伝達分子である一酸化窒素(NO)のレベルが減少すると仮定されている。

【 0 0 0 5 】

アルギナーゼは、一酸化窒素(NO)レベルを制御する上でのその役割に加え、ブトレシン、スベルミジンおよびスベルミンなどの重要なポリアミンの産生にも影響する。アルギナーゼは、L-アルギニンを分解する際にオルニチンを産生する。続いてオルニチンはそれぞれオルニチンデカルボキシラーゼ、スベルミジンシンターゼおよびスベルミンシンターゼを介してブトレシン、スベルミジンおよびスベルミンに変換される。したがって、アルギナーゼ酵素は、ポリアミンシグナルトランスデューサーの細胞内レベルを調節することにより生理的シグナル伝達事象を調節する。Wang, J-Y; and Casero, Jr., R. A., Ed; Humana Press, Totowa, NJ, 2006 (非特許文献1)を参照。また、オルニチンはプロリンへの代替的生合成経路を提供し、それによりコラーゲン産生を支援する(Smith, R. J.; Phang, J. M., The importance of ornithine as a precursor for proline in mammalian cells. *J. Cell. Physiol.* 1979, 98, 475-482. (非特許文献2) Albina, J. E.; Abate, J. A.; Mastrofrancesco, B. Role of ornithine as a proline precursor in healing wounds.

40

50

nds. J. Surg. Res. 1993, 55, 97-102 (非特許文献3)。

【0006】

各種の病理学的状態におけるアルギナーゼの役割を考慮して、本発明は、アルギナーゼ活性の阻害剤としてのホウ素含有化合物、ならびに本発明の化合物を治療薬として使用するための方法論を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Wang, J-Y; and Casero, Jr., R. A., Ed; Humana Press, Totowa, NJ, 2006

【非特許文献2】Smith, R. J.; Phang, J. M., The importance of ornithine as a precursor for proline in mammalian cells. J. Cell. Physiol. 1979, 98, 475-482

【非特許文献3】Albina, J. E.; Abate, J. A.; Mastrofrancesco, B. Role of ornithine as a proline precursor in healing wounds. J. Surg. Res. 1993, 55, 97-102

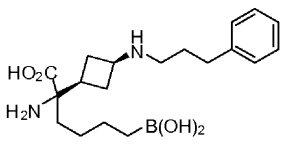
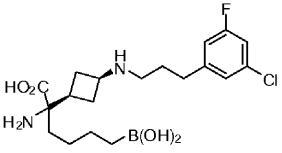
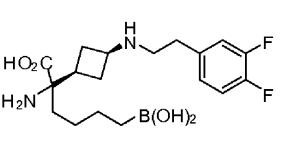
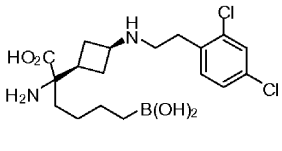
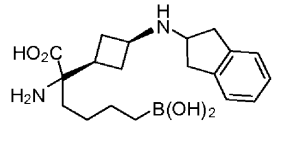
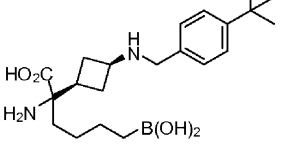
【発明の概要】

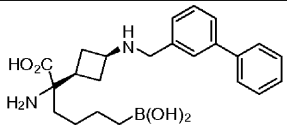
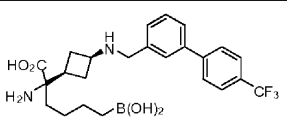
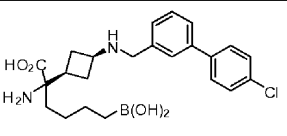
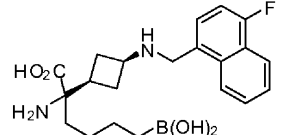
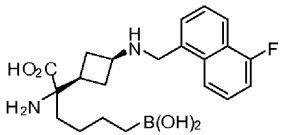
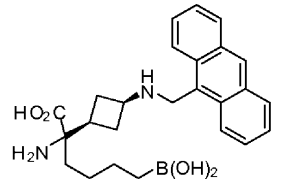
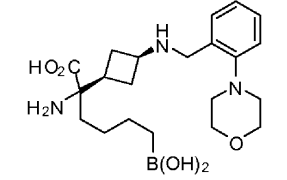
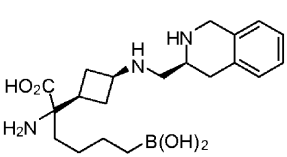
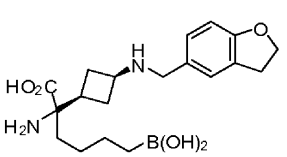
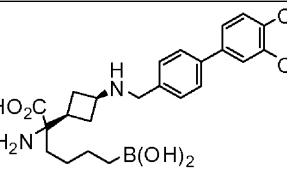
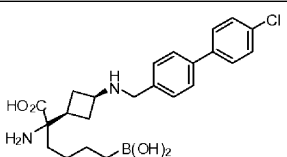
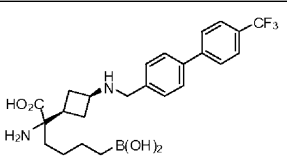
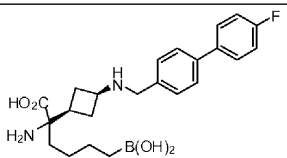
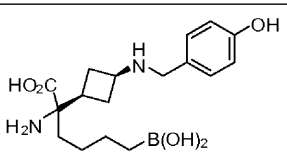
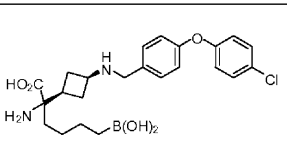
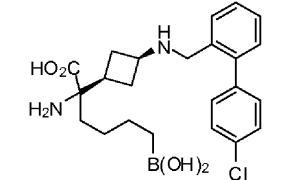
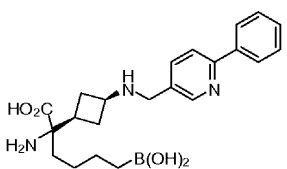
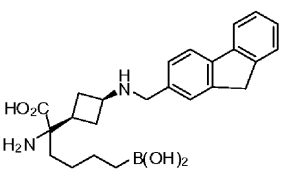
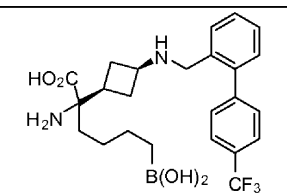
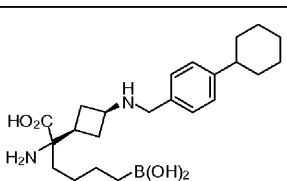
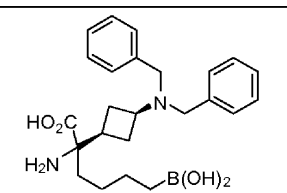
【0008】

本発明は、アルギナーゼ活性の阻害剤であるホウ素含有化合物を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を処置において使用するための方法を提供する。したがって、一態様では、本発明の化合物および薬学的に許容されるそれらの製剤は、アルギナーゼ活性を阻害することが可能な治療薬として提供される。本発明の化合物および薬学的製剤は、肺高血圧症、勃起不全(ED)、高血圧症、アテローム動脈硬化症、腎疾患、喘息、T細胞機能不全、虚血再灌流傷害、神経変性疾患、創傷治癒および線維症を含むがそれに限定されないいくつかの疾患および状態を処置するために有用である。

【0009】

一態様では、本発明は、以下の表より選択される化合物を提供する。

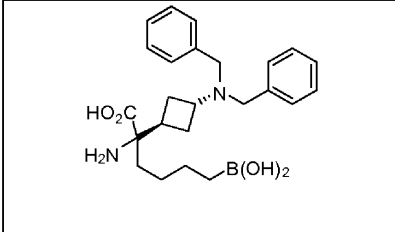
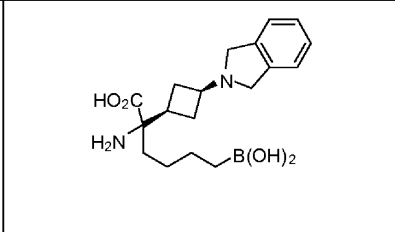
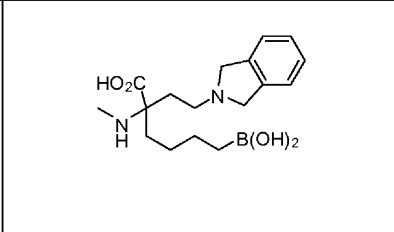
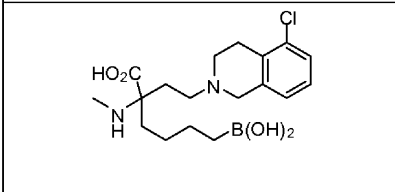
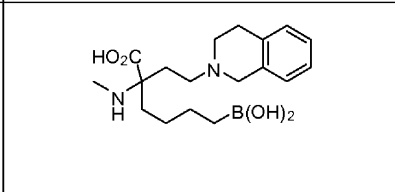
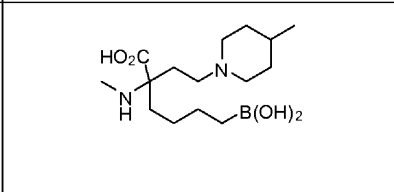
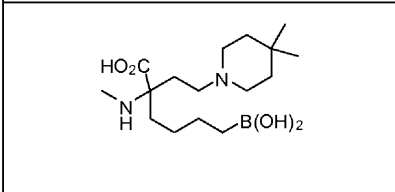
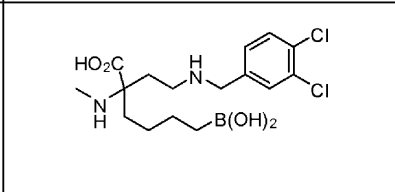
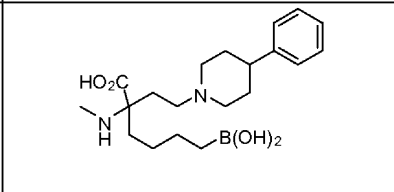
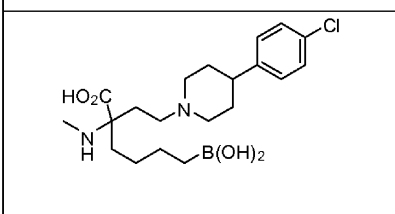
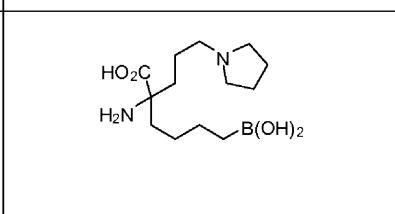
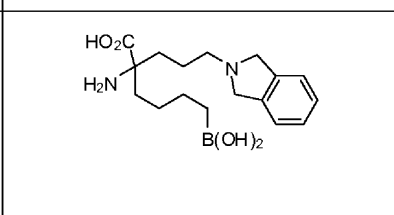
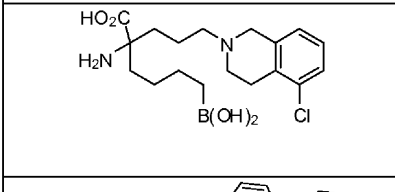
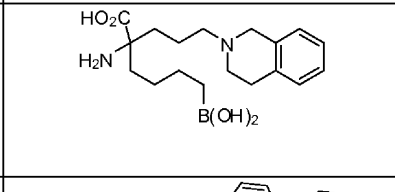
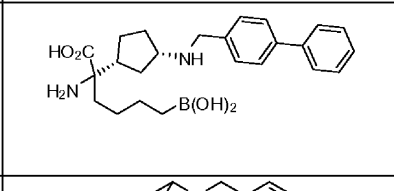
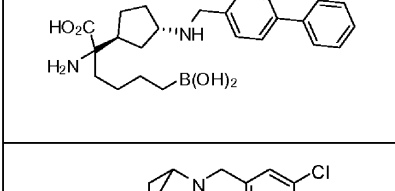
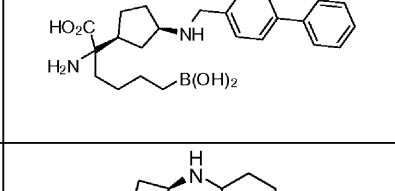
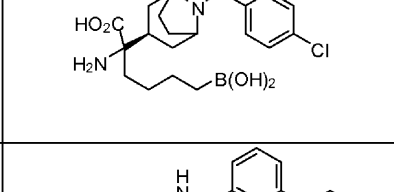
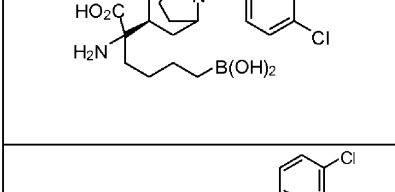
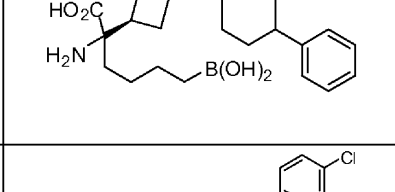
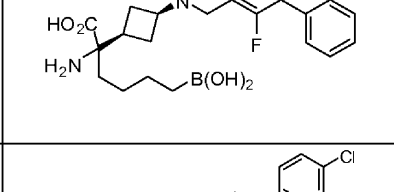
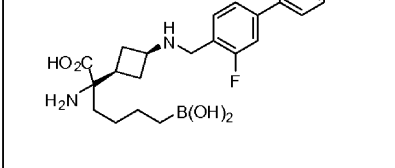
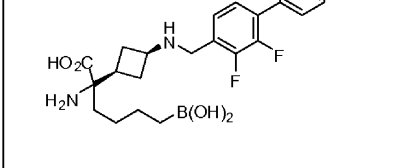
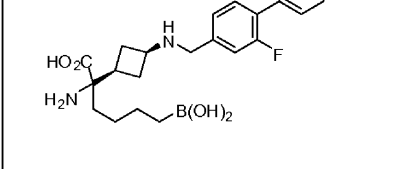
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

10

20

30

40

10

20

30

40

【 0 0 1 0 】

本発明はまた、そのような化合物の薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含する。

【 0 0 1 1 】

別の態様では、本発明は、上記の表より選択される化合物、または本発明の化合物の薬

50

学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0012】

本発明の化合物およびそれらの薬学的製剤は、心血管障害、性障害、創傷治癒障害、胃腸障害、自己免疫障害、免疫障害、感染症、肺障害、線維性障害および溶血性障害を含むがそれに限定されないいくつかの状態を処置するために有用である。

【0013】

例示的心血管障害としては、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、高地肺動脈性肺高血圧症、虚血再灌流傷害およびアテローム動脈硬化症からなる群より選択される疾患および状態がある。

【0014】

疾患または状態が肺障害である場合、例示的疾患としては化学物質誘発性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および喘息が挙げられる。

【0015】

本発明の化合物は、脳脊髄炎、多発性硬化症、抗リン脂質抗体症候群1、自己免疫性溶血性貧血、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、天疱瘡、関節リウマチ、全身硬直症候群、1型糖尿病、強直性脊椎炎、発作性夜間血色素尿症(PNH)、発作性寒冷血色素尿症、重症特発性自己免疫性溶血性貧血、およびグッドパスチャー症候群からなる群より選択される自己免疫障害を処置する上でも有用である。

【0016】

本発明の化合物を使用して処置可能な他の免疫疾患または免疫状態としては、骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)媒介性T細胞機能不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、自己免疫性脳脊髄炎、ABO不適合輸血反応、鎌状赤血球症、地中海貧血症、遺伝性球状赤血球症、口唇状赤血球症、微小血管症性溶血性貧血、ピルビン酸キナーゼ欠損症、感染誘発性貧血、心肺バイパスおよび機械的心臓弁誘発性貧血、ならびに化学物質誘発性貧血が挙げられるがそれに限定されない。

【0017】

本発明の化合物を使用して処置可能な例示的胃腸障害としては、胃腸運動障害、胃がん、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および胃潰瘍が挙げられるがそれに限定されない。

【0018】

本発明の化合物は、臓器移植後の虚血再灌流(IR)傷害から臓器を保護するためにも有用である。例えば、本発明の化合物は、肝IR、腎IR、および心筋IRを予防するために使用することができる。

【0019】

一態様では、本発明は、治療有効量の上記の表より選択される少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0020】

一態様では、本発明はまた、細胞中のアルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせを阻害するための方法であって、細胞と上記の表より選択される少なくとも1つの化合物とを接触させる段階を含む方法を提供する。別の態様によれば、本発明は、対象中のアルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせの発現または活性に関連する疾患または状態を処置または予防するための方法であって、治療有効量の上記の表より選択される少なくとも1つの化合物を対象に投与する段階を含む方法を提供する。

[本発明1001]

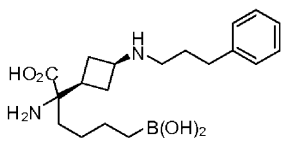
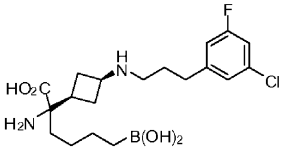
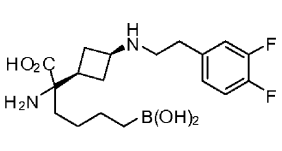
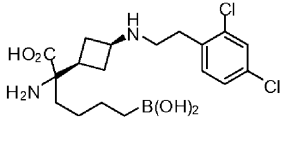
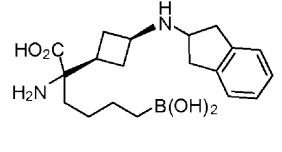
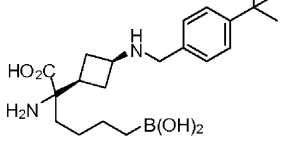
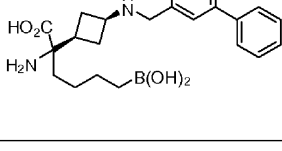
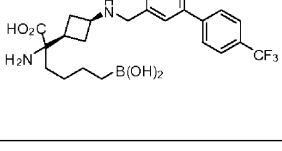
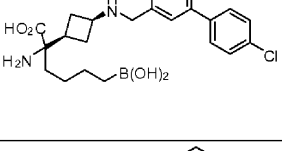
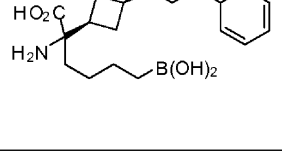
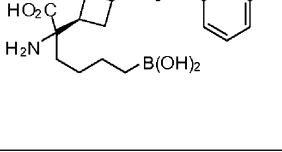
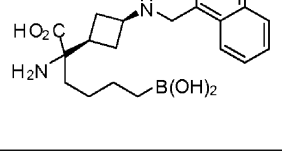
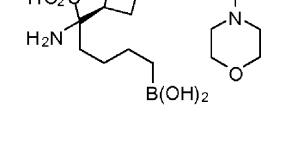
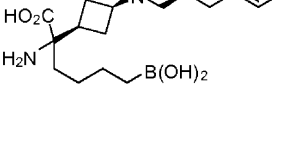
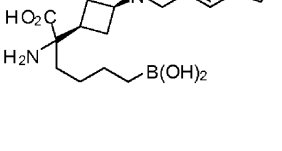
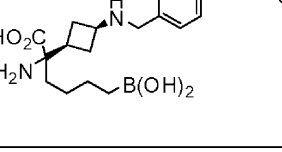
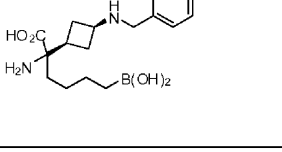
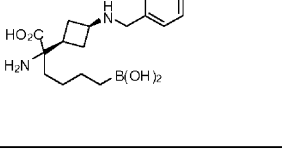
以下の表より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ：

10

20

30

40

10

20

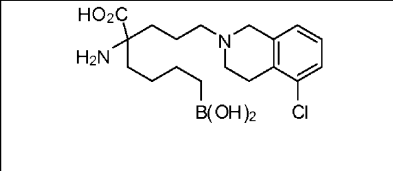
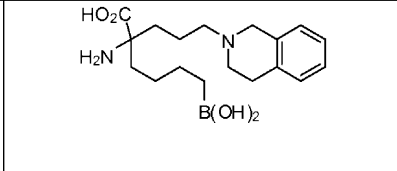
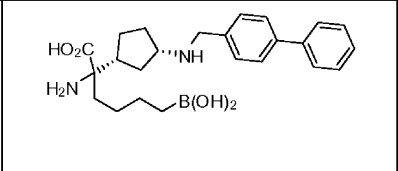
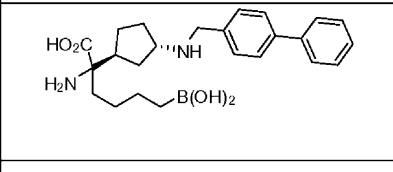
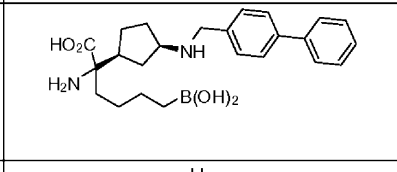
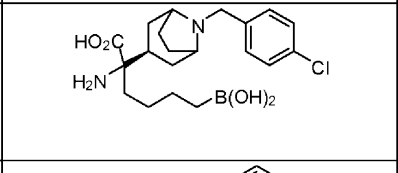
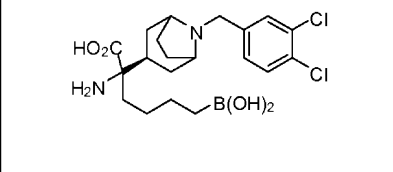
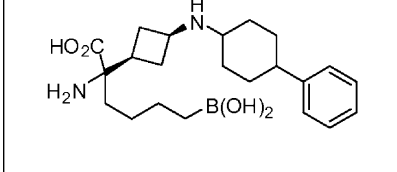
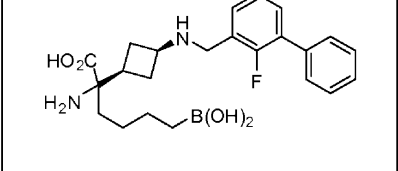
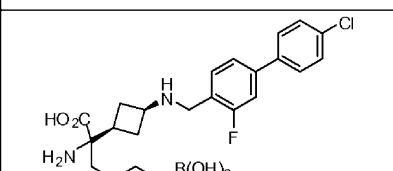
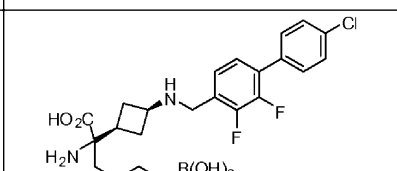
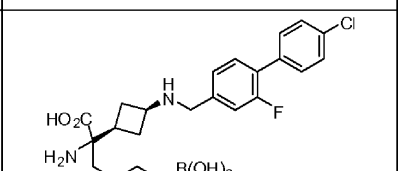
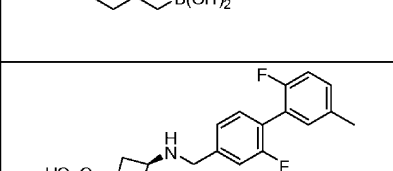
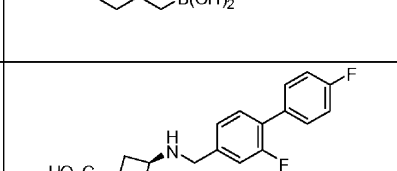
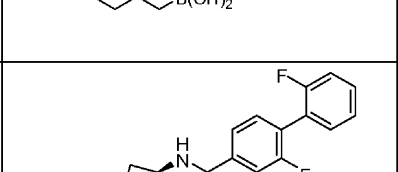
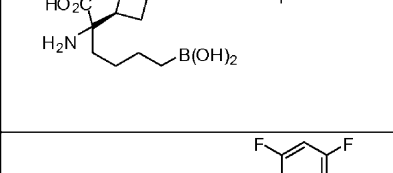
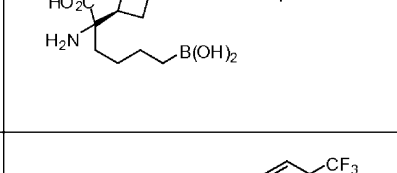
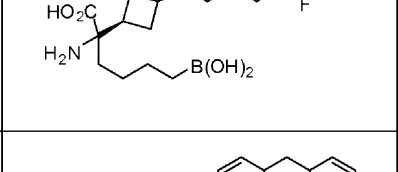
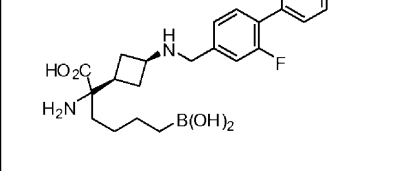
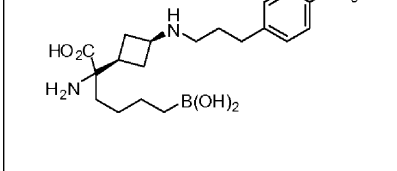
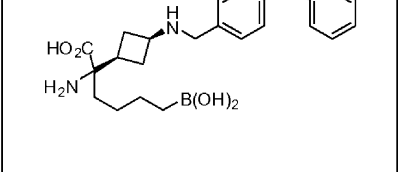
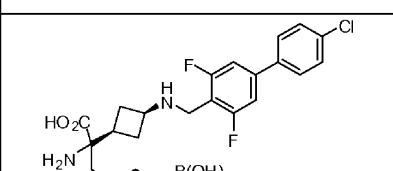
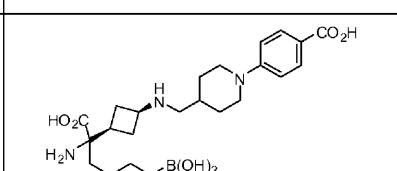
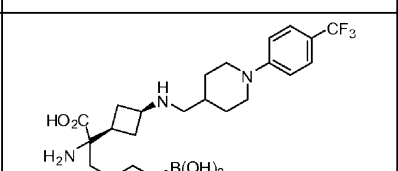
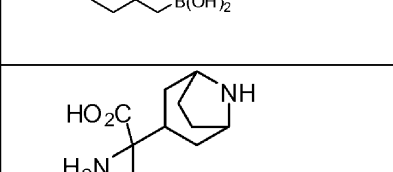
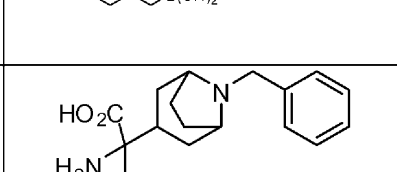
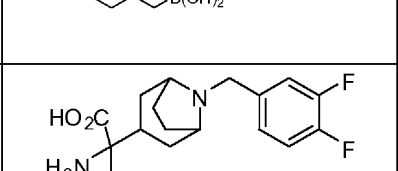
30

10

20

30

40

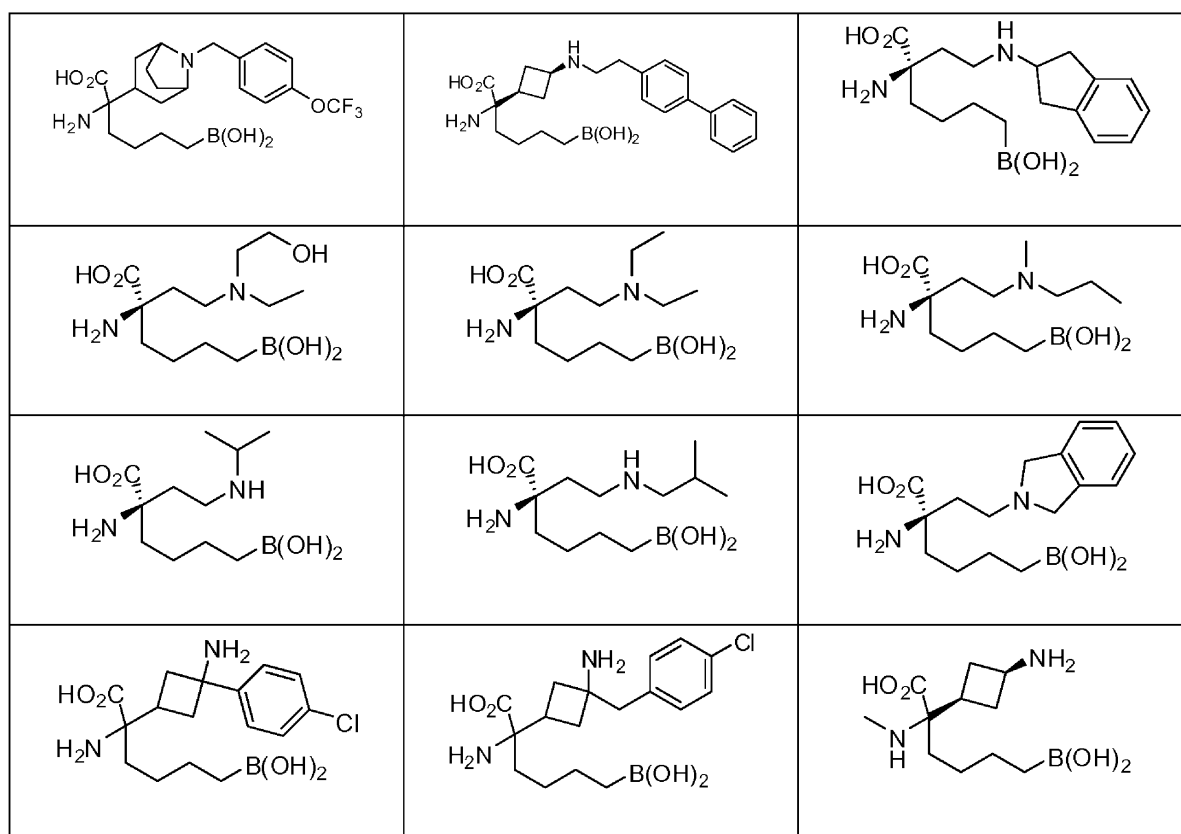
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40



10

20

。

[本発明1002]

(i) 治療有効量の本発明1001の少なくとも1つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグと；

(ii) 薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1003]

細胞中のアルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせを阻害するための方法であって、細胞と、本発明1001の少なくとも1つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグとを接触させる段階を含む、方法。

30

[本発明1004]

対象中のアルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせの発現または活性に関連する疾患または状態の処置または予防のための方法であって、治療有効量の本発明1001の少なくとも1つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1005]

疾患または状態が、心血管障害、性障害、創傷治癒障害、胃腸障害、自己免疫障害、免疫障害、感染症、肺障害、および溶血性障害からなる群より選択される、本発明1004の方法。

40

[本発明1006]

疾患または状態が、全身性高血圧症、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、高地肺動脈性肺高血圧症、虚血再灌流(IR)傷害、心筋梗塞、アテローム動脈硬化症からなる群より選択される心血管障害である、本発明1005の方法。

[本発明1007]

疾患または状態が肺動脈性肺高血圧症(PAH)である、本発明1006の方法。

[本発明1008]

疾患または状態が心筋梗塞またはアテローム動脈硬化症である、本発明1006の方法。

50

[本発明1009]

疾患または状態が、化学物質誘発性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および喘息からなる群より選択される肺障害である、本発明1005の方法。

[本発明1010]

疾患または状態が、脳脊髄炎、多発性硬化症、抗リン脂質抗体症候群1、自己免疫性溶血性貧血、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、天疱瘡、関節リウマチ、全身硬直症候群、1型糖尿病、強直性脊椎炎、発作性夜間血色素尿症(PNH)、発作性寒冷血色素尿症、重症特発性自己免疫性溶血性貧血、およびグッドパスチャー症候群からなる群より選択される自己免疫障害である、本発明1005の方法。

10

[本発明1011]

疾患または状態が、骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)媒介性T細胞機能不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、自己免疫性脳脊髄炎、およびABO不適合輸血反応からなる群より選択される免疫障害である、本発明1005の方法。

[本発明1012]

疾患または状態が骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)媒介性T細胞機能不全である、本発明1011の方法。

[本発明1013]

疾患あるいは状態が、鎌状赤血球症、地中海貧血症、遺伝性球状赤血球症、口唇状赤血球症、微小血管症性溶血性貧血、ピルビン酸キナーゼ欠損症、感染誘発性貧血、心肺バイパスおよび機械的心臓弁誘発性貧血、ならびに化学物質誘発性貧血からなる群より選択される溶血性障害である、本発明1005の方法。

20

[本発明1014]

疾患または状態が、胃腸運動障害、胃がん、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および胃潰瘍からなる群より選択される胃腸障害である、本発明1005の方法。

[本発明1015]

疾患または状態が、ペロニー病および勃起不全からなる群より選択される性障害である、本発明1005の方法。

[本発明1016]

疾患または状態が、肝IR、腎IR、および心筋IRからなる群より選択される虚血再灌流(IR)傷害である、本発明1005の方法。

30

[本発明1017]

疾患または状態が腎疾患、炎症、乾癬、リーシュマニア症、神経変性疾患、創傷治癒、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、ピロリ菌(H. pylori)感染症、線維性障害、関節炎、カンジダ症、歯周病、ケロイド、アデノイド口蓋扁桃疾患、アフリカ睡眠病、およびシャーガス病からなる群より選択される、本発明1004の方法。

[本発明1018]

疾患または状態が、感染性および非感染性創傷治癒からなる群より選択される創傷治癒障害である、本発明1017の方法。

[本発明1019]

対象がヒト、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ヒツジ、爬虫類、および子ヒツジからなる群より選択される哺乳動物である、本発明1004の方法。

40

[本発明1020]

アルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせの発現または活性に関連する疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグの使用。

【発明を実施するための形態】

【0021】

詳細な説明

50

本明細書に記載の化合物は、アルギナーゼI活性またはアルギナーゼII活性の低分子阻害剤である。以下の説明から明かなように、本発明の化合物およびそれらの薬学的組成物は、アルギナーゼの発現または活性に関連する疾患または状態を処置または予防する上で有用である。

【0022】

定義

本発明の化合物は、立体配置異性体、幾何異性体、ならびにシスまたはトランス配座を例えば含む配座異性体を含む、各種の異性形態で存在し得る。また、本発明の化合物は、単一の互変異性体と互変異性体の混合物との両方を含む1つまたは複数の互変異性形態で存在し得る。「異性体」という用語は、本発明の化合物の互変異性形態を含む該化合物のすべての異性形態を包含するように意図されている。

10

【0023】

本明細書に記載のいくつかの化合物は不斉中心を有し得るものであり、したがって異なる鏡像異性およびジアステレオ異性形態で存在し得る。本発明の化合物は光学異性体またはジアステレオマーの形態であり得る。したがって、本発明は、本発明の化合物、ならびに、ラセミ混合物を含む光学異性体、ジアステレオ異性体およびその混合物の形態での本明細書に記載のそれらの使用を包含する。本発明の化合物の光学異性体は、不斉合成、キラルクロマトグラフィー、疑似移動床技術、または、光学活性分割剤の使用を通じた立体異性体の化学的分離などの公知の技術により得ることができる。

【0024】

別途指示されない限り、「立体異性体」とは、ある化合物の他の立体異性体を実質的に含まないその化合物の1つの立体異性体を意味する。したがって、1つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、該化合物の逆の鏡像異性体を実質的に含まない。2つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、約80重量%超の該化合物の1つの立体異性体および約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、例えば、約90重量%超の該化合物の1つの立体異性体および約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、または約95重量%超の該化合物の1つの立体異性体および約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、または約97重量%超の該化合物の1つの立体異性体および約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含む。

20

30

【0025】

図示される構造とその構造に与えられる名称との間に矛盾がある場合、図示される構造が優越する。さらに、構造または構造の一部の立体化学が例えば太線または破線で示されない場合、構造または構造の一部はそのすべての立体異性体を包含するものと解釈されるべきである。しかし、1つを超えるキラル中心が存在するいくつかの場合では、相対立体化学を記述することを支援するために、構造および名称を単一の鏡像異性体として表すことができる。有機合成分野の当業者は、化合物が、それらを調製するために使用される方法により単一の鏡像異性体として調製されるかどうかを知っているであろう。

【0026】

「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の薬学的に許容される有機または無機の酸または塩基の塩のことである。代表的な薬学的に許容される塩としては、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類塩、アンモニウム塩、水溶性塩および水不溶性塩、例えば酢酸塩、アムソン酸塩(4,4-ジアミノスチルベン-2,2-ジスルホン酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩(benzonate)、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物塩、酪酸塩、カルシウム塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、クラブラン酸塩(clavulariate)、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マン

40

50

デル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル塩、硝酸メチル塩、硫酸メチル塩、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩(1,1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩、エインボネート塩(einbonate))、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スラメート塩(suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド塩、および吉草酸塩が挙げられる。薬学的に許容される塩はその構造中に2個以上の荷電原子を有し得る。この場合、薬学的に許容される塩は複数個の対イオンを有し得る。したがって、薬学的に許容される塩は1個もしくは複数個の荷電原子および/または1個もしくは複数個の対イオンを有し得る。

10

【0027】

「処置する」、「処置すること」および「処置」という用語は、疾患、または疾患に関連する症状の寛解または根絶を意味する。特定の態様では、そのような用語は、疾患を有する患者への1つまたは複数の予防薬または治療薬の投与により生じるそのような疾患の拡散または悪化の最小化を意味する。

【0028】

「予防する」、「予防すること」および「予防」という用語は、予防薬または治療薬の投与により生じる患者における疾患の発症、再発または拡散の予防を意味する。

【0029】

20

「有効量」という用語は、疾患の処置もしくは予防において治療効果もしくは予防効果を与えるために、または疾患に関連する症状を遅延させるかもしくは最小化するために十分な、本発明の化合物、または他の有効成分の量を意味する。さらに、本発明の化合物に関する治療有効量とは、疾患の処置または予防において治療効果を示す、単独または他の治療薬との組み合わせでの治療薬の量を意味する。本発明の化合物との関連で使用されるこの用語は、治療全体を改善するか、疾患の症状もしくは原因を減少させるかもしくは回避するか、または別の治療薬の治療有効性もしくはそれとの相乗作用を増強する量を含むし得る。

【0030】

「調節する」、「調節」などの用語は、例えばアルギナーゼIまたはアルギナーゼIIの機能または活性を増大または減少させる本発明の化合物の能力を意味する。各種形態での「調節」は、アルギナーゼに関連する活性の阻害、アンタゴニズム、部分アンタゴニズム、活性化、アゴニズムおよび/または部分アゴニズムを包含するように意図されている。アルギナーゼ阻害剤とは、例えば、結合するか、刺激を部分的または完全に遮断するか、活性化を減少させ、防止し、遅延させるか、シグナル伝達を不活性化、脱感作または下方制御する、化合物のことである。アルギナーゼ活性を調節する化合物の能力は酵素アッセイまたは細胞ベースアッセイにおいて実証することができる。

30

【0031】

「患者」はヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、子ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモットなどの動物を含む。動物は、非霊長類および霊長類(例えばサルおよびヒト)などの哺乳動物であり得る。一態様では、患者はヒト乳幼児、小児、青年または成人などのヒトである。

40

【0032】

「プロドラッグ」という用語は、患者への投与時に代謝過程による化学的変換を必ず経た後に活性な薬理学的作用物質になる化合物である、薬物の前駆体を意味する。本発明の化合物の例示的プロドラッグとしてはエステル、ピネン、ジオキサボロランおよびアミドがある。

【0033】

本発明の化合物

本発明は、アルギナーゼIおよびII活性の強力な阻害剤である低分子治療薬を提供する

50

。本発明の例示的化合物を以下の表1に示す。いくつかの例示的化合物は立体化学を伴って図示されるが、本発明が該化合物のジアステレオマーなどのすべての可能な立体異性体を含むと理解すべきである。

【 0 0 3 4 】

(表 1)

実施例番号	構造	名称
1		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-フェニルプロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
2		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
3		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3,4-ジフルオロフェネチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
4		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(2,4-ジクロロフェネチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
5		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
6		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-tert-ブチルベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
7		(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(ビフェニル-3-イルメチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸
8		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イルメチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
9		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロプロチル)ヘキサン酸
10		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4-フルオロナフタレン-1-イル)メチルアミノ)シクロプロチル)ヘキサン酸
11		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((5-フルオロナフタレン-1-イル)メチルアミノ)シクロプロチル)ヘキサン酸
12		(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(アントラセン-9-イルメチルアミノ)シクロプロチル)-6-ボロノヘキサン酸
13		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(2-モルホリノベンジルアミノ)シクロプロチル)ヘキサン酸
14		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1R,3R)-3-(((S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチルアミノ)シクロプロチル)ヘキサン酸
15		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メチルアミノ)シクロプロチル)ヘキサン酸

10

20

30

実施例番号	構造	名称
16		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((3',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
17		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
18		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
19		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
20		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-ヒドロキシベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
21		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
22		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸

10

20

30

実施例番号	構造	名称
23		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((6-フェニルピリジン-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
24		(S)-2-((1s,3R)-3-((9H-フルオレン-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)-2-アミノ-6-ボロノヘキサン酸
25		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
26		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
27		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
28		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1r,3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
29		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(イソインドリン-2-イル)シクロブチル)ヘキサン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
30		6-ボロノ-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸
31		6-ボロノ-2-(2-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸
32		6-ボロノ-2-(2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸
33		6-ボロノ-2-(メチルアミノ)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)ヘキサン酸
34		6-ボロノ-2-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸
35		6-ボロノ-2-(2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸
36		6-ボロノ-2-(メチルアミノ)-2-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)ヘキサン酸
37		6-ボロノ-2-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸
38		2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
39		2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(イソインドリン-2-イル)プロピル)ヘキサン酸
40		2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)ヘキサン酸
41		2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)ヘキサン酸
42		(R)-2-アミノ-2-((1R,3S)-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸
43		(S)-2-アミノ-2-((1S,3S)-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸
44		(S)-2-アミノ-2-((1S,3R)-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸
45		(2S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(4-クロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸
46		(2S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(3,4-ジクロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸
47		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-フェニルシクロヘキシルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
48		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2-フルオロビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
49		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-3-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
50		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-2,3-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
51		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-2-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
52		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2'-ジフルオロ-5'-メチルビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
53		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
54		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
55		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2',4'-トリフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
56		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
57		(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(4-ベンジルベンジルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸
58		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
59		4-(4-(((1R,3s)-3-((S)-1-アミノ-5-ボロノ-1-カルボキシペンチル)シクロブチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸
60		(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸
61		2-アミノ-2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-ボロノヘキサン酸

10

20

30

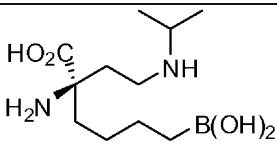
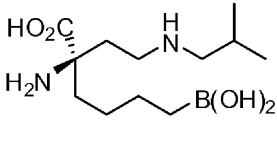
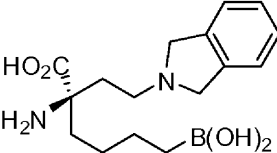
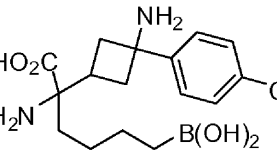
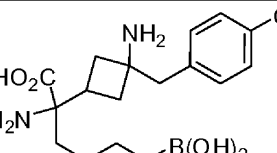
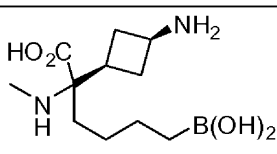
実施例番号	構造	名称
62		2-アミノ-2-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-ボロノヘキサン酸
63		2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(3,4-ジフルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸
64		2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸
65		(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(2-(ビフェニル-4-イル)エチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸
66		(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)エチル)ヘキサン酸
67		(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)ヘキサン酸
68		(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ヘキサン酸
69		(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(メチル(プロピル)アミノ)エチル)ヘキサン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
70		(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソプロピルアミノ)エチル)ヘキサン酸
71		(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソブチルアミノ)エチル)ヘキサン酸
72		(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)ヘキサン酸
73		2-アミノ-2-(3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)シクロプロチル)-6-ボロノヘキサン酸
74		2-アミノ-2-(3-アミノ-3-(4-クロロベンジル)シクロプロチル)-6-ボロノヘキサン酸
75		(S)-2-((1s,3R)-3-アミノシクロプロチル)-6-ボロノ-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸

【 0 0 3 5 】

薬学的組成物および投与量

本発明は部分的に、本発明の化合物の薬学的製剤、および、アルギナーゼ活性の不均衡またはアルギナーゼ酵素の不適切な機能に関連する疾患状態を処置するための本発明の製剤の使用に関する。したがって、一態様では、本発明は、表2より選択される化合物、またはその塩、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 0 3 6 】

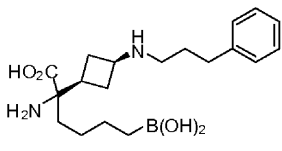
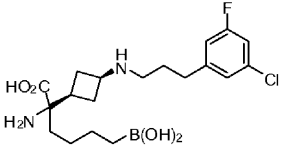
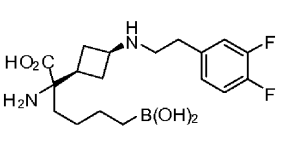
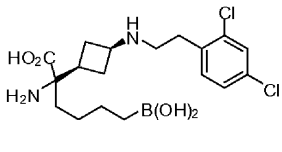
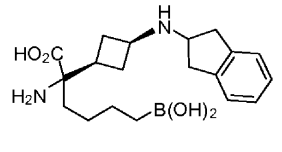
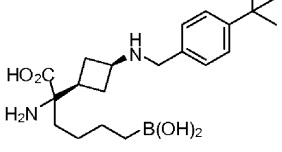
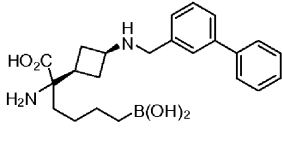
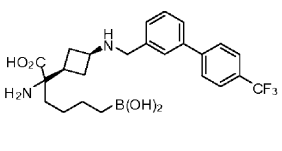
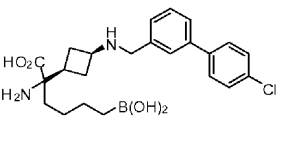
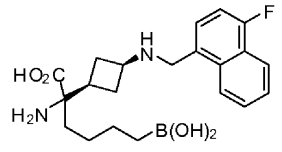
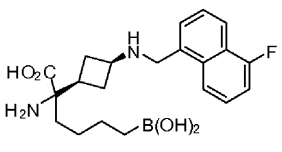
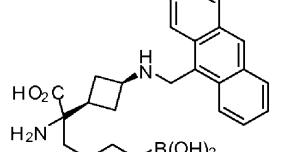
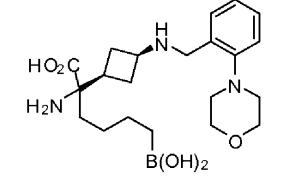
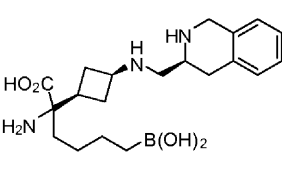
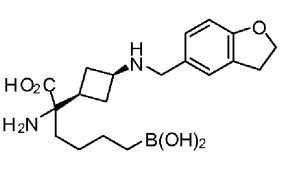
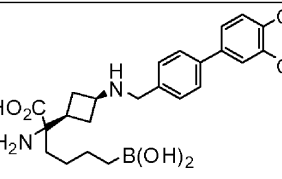
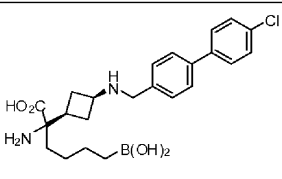
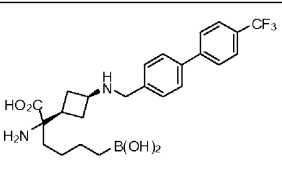
(表2)

10

20

30

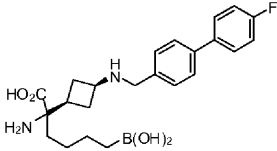
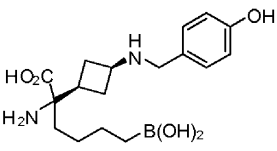
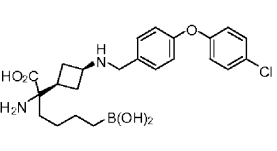
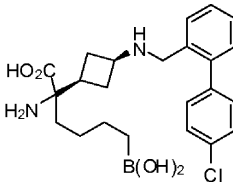
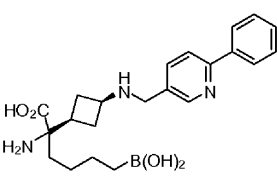
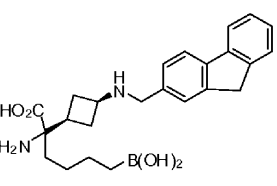
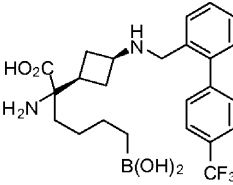
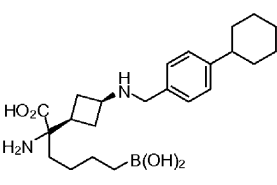
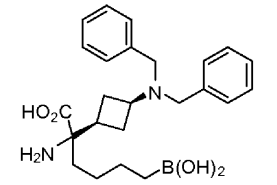
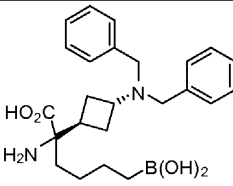
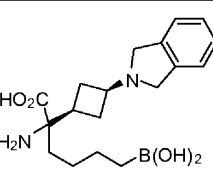
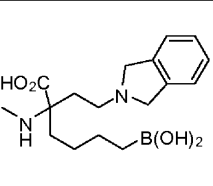
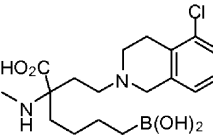
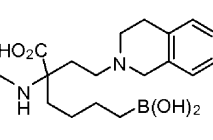
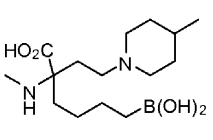
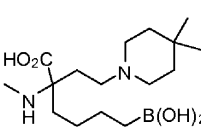
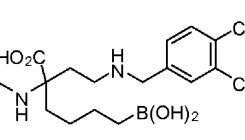
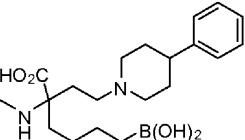
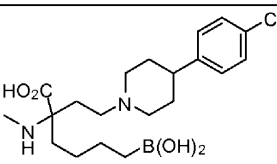
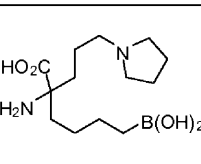
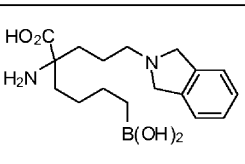
40

10

20

30

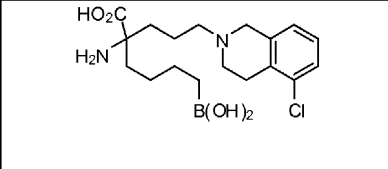
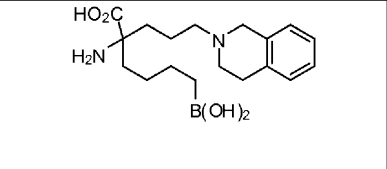
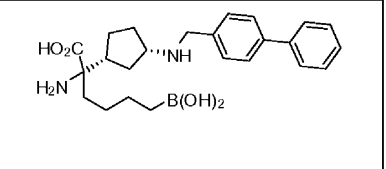
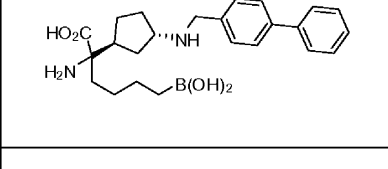
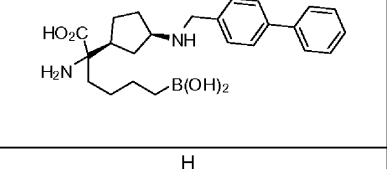
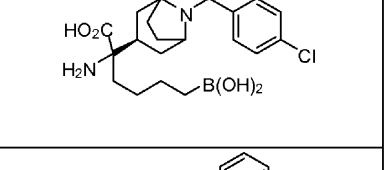
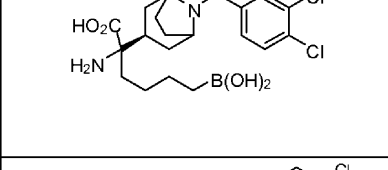
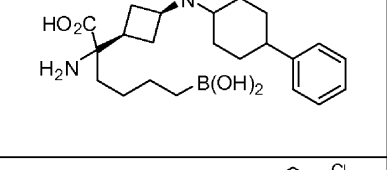
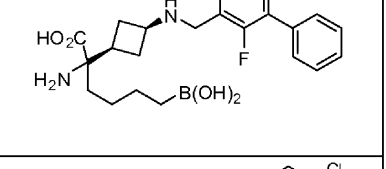
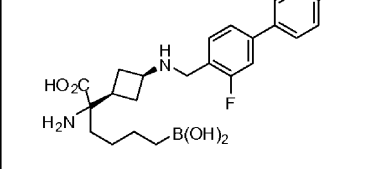
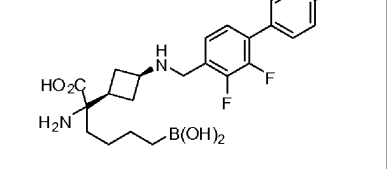
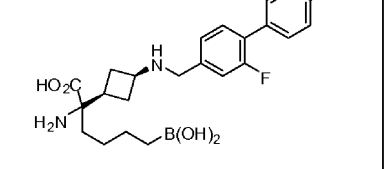
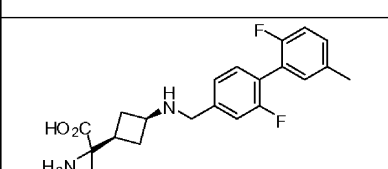
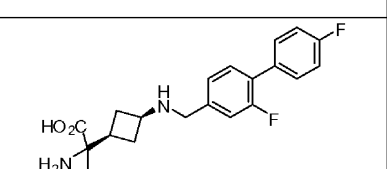
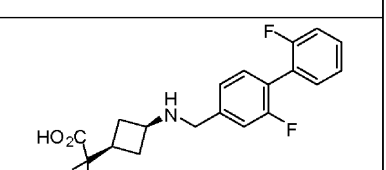
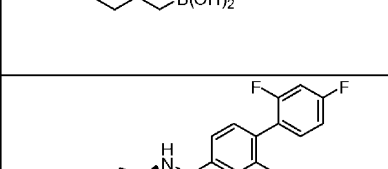
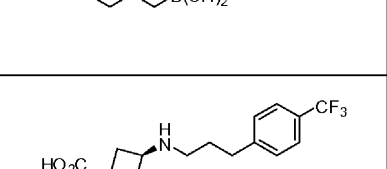
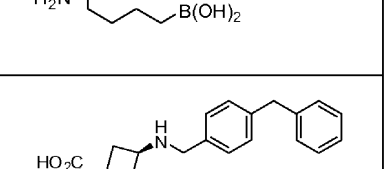
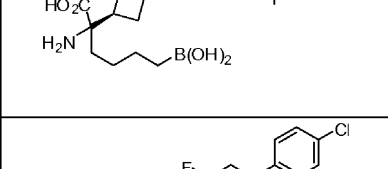
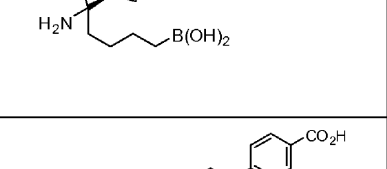
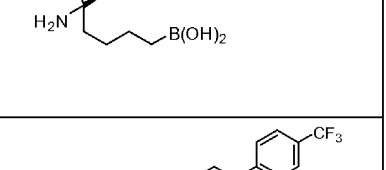
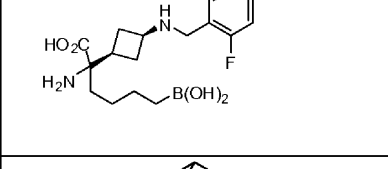
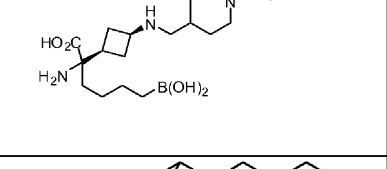
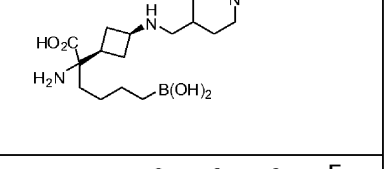
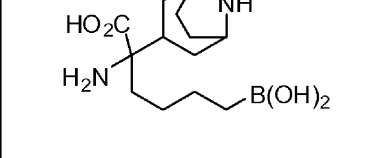
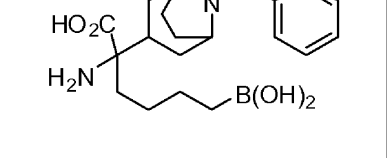
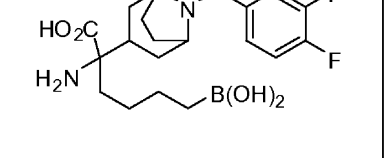
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

10

20

30

40

10

20

【 0 0 3 7 】

一局面では、本発明は、治療を必要とする患者または対象に、本発明の化合物の製剤を、同様のまたは異なる生物活性を有する1つまたは複数の他の化合物との併用で投与する、併用療法を提供する。

【 0 0 3 8 】

日常的な併用療法の一局面によれば、それを必要とする患者または対象に、治療有効量の本発明の化合物を治療有効量の併用薬とは別に投与することができる。当業者は、2つの用量を互いに数時間または数日の範囲内で投与してもよく、2つの用量と一緒に投与してもよいということを認識するであろう。

30

【 0 0 3 9 】

本発明の併用療法をそれに対して実行することができる例示的疾患状態としては、以下でさらに具体的に記載される状態のいずれかが挙げられる。これらとしては心疾患、高血圧症、性障害、胃障害、自己免疫障害、寄生虫感染症、肺障害、平滑筋弛緩障害および溶血性障害が挙げられるがそれに限定されない。より具体的には、本発明の化合物の薬学的に許容される製剤を、以下の疾患状態を処置するために、独立してまたは1つもしくは複数の他の化合物との組み合わせで投与することができる：勃起不全、肺高血圧症、高血圧症、喘息、炎症、虚血再灌流傷害、心筋梗塞、アテローム動脈硬化症、免疫応答、乾癬および創傷治癒。

40

【 0 0 4 0 】

本発明の化合物と併用可能である好適な化合物としては以下が挙げられるがそれに限定されない。

勃起不全：シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィルおよびアルプロスタジル

肺高血圧症/高血圧症：エボprostテノール、イロprost、ボセンタン、アムロジピン、ジルチアゼム、ニフェジピン、アンプリセンタンおよびワルファリン

喘息：フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、フルニソリド、ベクロメタゾン、モンテルカスト、ザフィルルカスト、ジロートン、サルメテロール、ホルモテロール、テオフィリン、アルブテロール、レバルブテロール(levabuterol)、ピルブテロール、イプラトロピウム、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、オマリズマブ、副腎皮質ステロイドおよ

50

びクロモリン

アテローム動脈硬化症：アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニコチン酸、クロピドグレル

【0041】

本発明はまた、表2から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグと薬学的に許容される担体との混合物を含む、薬学的組成物を提供する。いくつかの態様では、組成物は、薬学的配合の許容される慣行に従って、1つまたは複数のさらなる治療薬、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、補助剤、安定剤、乳化剤、保存料、着色料、緩衝剤または香味付与剤をさらに含有する。

10

【0042】

本発明の化合物は、経口投与、非経口投与、吸入、噴霧剤としての投与、または直腸用に好適な坐薬としての投与のために調剤することができる。本発明の文脈では、非経口という用語は、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、胸骨内注射または点滴の技術を意味する。

【0043】

本発明の好適な経口組成物としては錠剤、トローチ剤、舐剤、水性もしくは油性懸濁液剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、シロップ剤、またはエリキシル剤が挙げられるがそれに限定されない。

20

【0044】

本発明の化合物、薬学的に許容されるその立体異性体、プロドラッグ、塩、溶媒和物、水和物または互変異性体、および薬学的に許容される担体を含む、単一の単位剤形に好適な薬学的組成物が、本発明の範囲内に包含される。

【0045】

経口用に好適な本発明の組成物は、薬学的組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製することができる。例えば、本発明の化合物の液体製剤は、アルギナーゼ阻害剤の薬学的に上品で口当たりの良い製剤を与えるために甘味料、香味料、着色料および保存料からなる群より選択される1つまたは複数の薬剤を含有し得る。

【0046】

本発明の化合物の錠剤組成物では、有効成分と無毒の薬学的に許容される賦形剤との混合物が錠剤の製造に使用される。そのような賦形剤の例としては、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム、ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクが挙げられるがそれに限定されない。錠剤はコーティングされていなくてもよく、胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それにより所望の期間にわたって持続的治療作用を与えるための公知のコーティング技術でコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質を使用することができる。

30

40

【0047】

経口用製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤として、あるいは有効成分が水または油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤として提示することもできる。

【0048】

水性懸濁液剤では、本発明の化合物は、安定な懸濁液を維持するために好適な賦形剤と混合されている。そのような賦形剤の例としてはカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムが挙げられるがそれに限定されな

50

い。

【0049】

経口懸濁液剤は、分散剤または湿潤剤、例えば、天然ホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートを含有してもよい。水性懸濁液剤は1つまたは複数の保存料、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1つまたは複数の着色料、1つまたは複数の香味料、および1つまたは複数の甘味料、例えばスクロースまたはサッカリンを含有してもよい。

10

【0050】

油性懸濁液剤は、有効成分を植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、またはミネラルオイル、例えば流動パラフィンに懸濁させることで調剤することができる。油性懸濁液剤は増粘剤、例えばミツロウ、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有してもよい。

【0051】

先に記載のものなどの甘味料、および香味料を加えることで、口当たりの良い経口製剤を与えることができる。これらの組成物はアスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存することができる。

20

【0052】

水の添加による水性懸濁液剤の調製に好適な分散性分散剤および顆粒剤は、有効成分と分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1つまたは複数の保存料との混合物を与えることができる。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁液剤は、上記で既に言及したものにより例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味料、香味料および着色料が存在してもよい。

【0053】

本発明の薬学的組成物は水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、またはミネラルオイル、例えば流動パラフィン、あるいはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然ゴム、例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えばダイズ、レシチン、ならびに脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、ならびに該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。乳剤は甘味料および香味料を含有してもよい。

30

【0054】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて調剤することができる。そのような製剤は粘滑剤、保存料、ならびに香味料および着色料を含有してもよい。薬学的組成物は滅菌注射液剤、水性懸濁液剤または油性懸濁液剤の形態であり得る。この懸濁液剤は、上記で言及した好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術に従って調剤することができる。滅菌注射用製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中溶液剤としての、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液剤または懸濁液剤でもあり得る。使用可能な許容される媒体および溶媒としては、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油を溶媒または懸濁化媒体として慣行的に使用する。この目的で、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射液剤の調製において使用される。

40

【0055】

本発明の化合物は、薬物の直腸投与用の坐薬の形態で投与することもできる。これらの

50

組成物は、薬物と常温では固体であるが直腸温では液体である好適な非刺激性の賦形剤とを混合することで調製可能であり、したがって、直腸内で溶解して薬物を放出する。そのような材料の例としてはカカオバターおよびポリエチレングリコールがある。

【0056】

非経口投与用組成物は滅菌媒体中で投与される。使用される媒体、および製剤中の薬物の濃度に応じて、非経口製剤は、溶解した薬物を含有する懸濁液剤または溶液剤のいずれかであり得る。局所麻酔薬、保存料および緩衝剤などの補助剤を非経口組成物に加えてもよい。

【0057】

化合物の合成

本発明の化合物は種々の合成方法論を使用して合成することが可能である。適切な合成方法論の選択は、所望の本発明の化合物ならびに中間体および最終生成物に存在する官能基の性質によって導かれる。したがって、所望の特定の官能基および使用される保護基に応じて選択的な保護/脱保護プロトコールが合成中に必要であり得る。そのような保護基、ならびにそれらをどのようにして導入および除去するかの記述はProtective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1999に見られる。本発明の化合物を作製するために使用される一般的な合成方法論は、以下に記載の方法論により例示される。

【0058】

一つの態様によると、本発明のある化合物は、以下に記載のスキームAに示すようにグリシンベンゾフェノンイミンエステルを使用して好都合に調製することができる。この方法では、出発アミノ酸イミンA-1は、購入するか、またはベンゾフェノンイミンと所望のアミノ酸エステルとを反応させることで調製することができる(O'Donnell, M. J., Aldrichimica Acta, 2001, 34, 3-15)。THFなどの極性非プロトン性溶媒中でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド、LDAまたは水素化ナトリウムなどの典型的アルキル化条件を使用する、求電子剤A-2によるスキームAのA-1のアルキル化によって、モノアルキル化生成物A-3を得る。同様の反応条件を使用して第2の置換基を導入することで中間体A-4を得ることができる。引き続き加水分解により標的化合物A-5を得る(スキームA)。

【0059】

いくつかの場合では、一方または両方のアミノ酸置換基を複数工程プロセスで構築することが好ましいまたは必要であることがある。これの一例はスキームAに示され、ここでは、上記のアルキル化条件下で中間体A-6を得る第2のアルキル化工程において臭化アリルが使用される。ベンゾフェノンの除去および引き続きアミンの保護の後、末端オレフィンに酸化してアルデヒド中間体A-8を得る。

【0060】

非常に多用途のアルデヒド基を利用して多種多様な標的化合物を調製することができる。1つの好都合な使用は、スキームAに示す還元的アミノ化反応においてである。ここで、所望のアミン、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤での処理によってアミン中間体A-9を得て、加水分解後に、構造的に化合物A-10と一致する化合物を得る。所望の特定の官能基に応じて、特定の保護基が必要になることがある。

【0061】

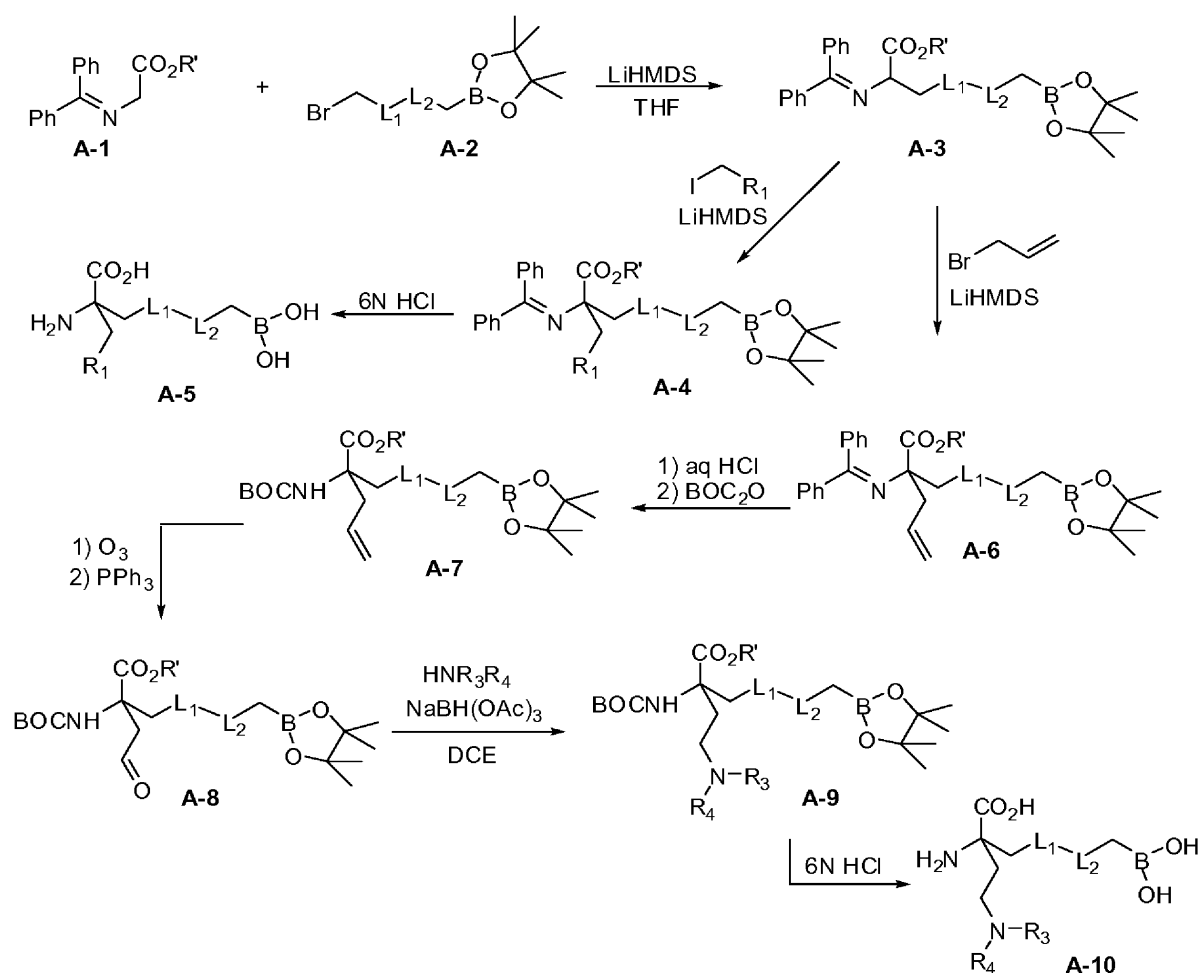
スキームA

10

20

30

40



【 0 0 6 2 】

あるいは、保護ボロン酸求電子剤が利用可能でないかまたは合成プロトコールに適合しない場合、求電子剤A-2を末端オレフィンで置き換えた後で、アルキル化に続く後の工程においてヒドロホウ素化化学反応を使用してホウ素を導入することにより、本発明の化合物を合成することができる。

【 0 0 6 3 】

エナンチオ選択性合成では、種々の異なる合成アプローチを使用することができる。したがって、一態様では、光学的に純粋なケトンを実験的なベンゾフェノンの代わりに使用する。例えばTabcheh, et al. Tetrahedron 1991, 47, 4611-4618およびBelokon et al. Angew Chem, Int Ed 2001, 40, 1948-1951を参照。

【 0 0 6 4 】

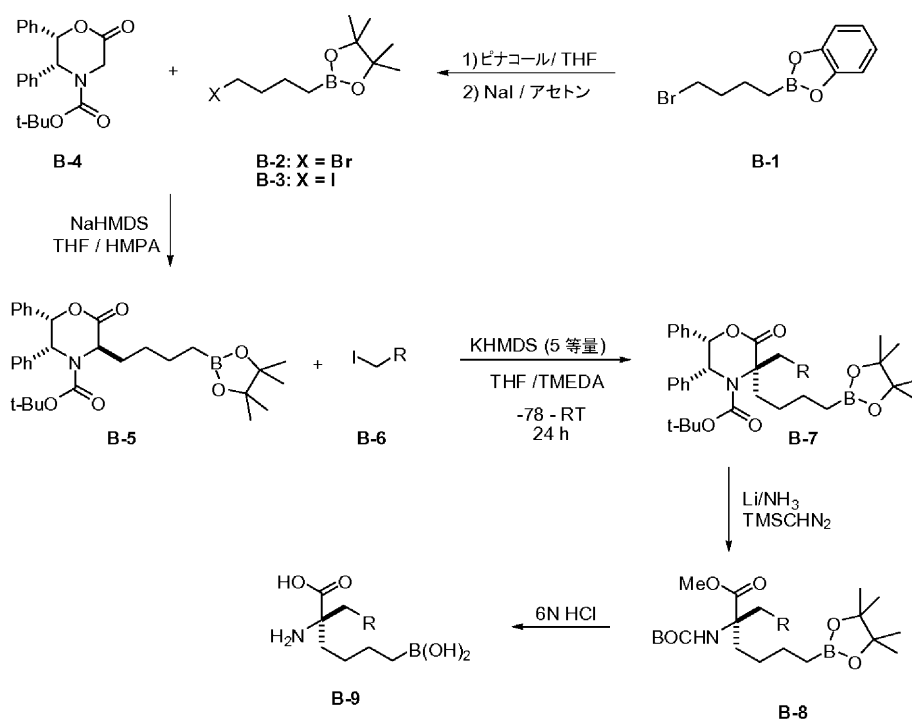
あるいは、第2のアルキル化反応においてキラル触媒を使用することで不斉誘導を実現することができる。例えばOoi, et al. Tet Lett. 2004, 45, 1675-1678; Ohshima et al. J. Am. Chem. Soc. 2009, 125, 11206-11207; およびBelokon et al. Tetrahedron 2001, 57, 2491-2498を参照。

【 0 0 6 5 】

さらに別の態様では、光学的に純粋なオキサジノンの使用によりエナンチオ選択性を導入することができる。Dastlik, K. A.; Sundermeier, U.; Johns, D. M.; Chen, Y.; Williams, R. M. Synlett 2005, 4, 693-696を参照のこと。このアプローチをスキームBに示す。

【 0 0 6 6 】

スキームB



10

【 0 0 6 7 】

20

ここで、光学活性オキサジノンB-4を使用して逐次アルキル化を立体選択的に方向づけることで中間体B-7を形成する。これらのアルキル化は、使用される求電子剤(例えばB-2、B-3およびB-6)に特定の反応条件下で行うことができる。B-5およびB-7を合成する代替アプローチは、アルデヒドとオキサジノンとのカップリングを包含するアルドール反応、それに続く得られた二重結合の還元を含む。本発明の化合物は、二置換オキサジノンの分解、それに続く保護基の除去により得られる。したがって、水素化を介するかまたはアルカリ金属/アンモニア還元を使用してオキサジノン複素環を開裂させた後、中間体B-8を酸水溶液で処理することで、標的二置換アミノ酸B-9を得る。

【 0 0 6 8 】

30

最終生成物求電子剤中の置換基の1つとしてブタンボロン酸が望まれる場合、B-2またはB-3をアルキル化剤として使用することができる。B-2は、B-1からTHF中でのピナコールによる処理によって容易に調製することができる。ヨード中間体B-3が望まれる場合、対応する臭化物からアセトン中でのヨウ化ナトリウムによる処理を介して調製することができる。

【 0 0 6 9 】

40

あるいは、合成は、アルキル化工程後に、一方または両方の置換基が修飾されてもよい。これは、最終生成物中の所望の官能基がアルキル化反応条件に適合しない場合、あるいは、制限された反応性を理由として所望の置換基が求電子剤として好都合に導入されない場合に必要となり得る。一例はスキームCに示され、そこではヨウ化アリルが効率的なアルキル化剤として使用された後、オキサジノン環系の開裂後にさらに修飾される。この例では、アリル中間体C-1をアンモニア中でリチウムにより処理することでオキサジノン環を除去する。得られた酸をエステルC-3として保護し、続いてオゾンで処理することで対応するアルデヒドを得ることができる。

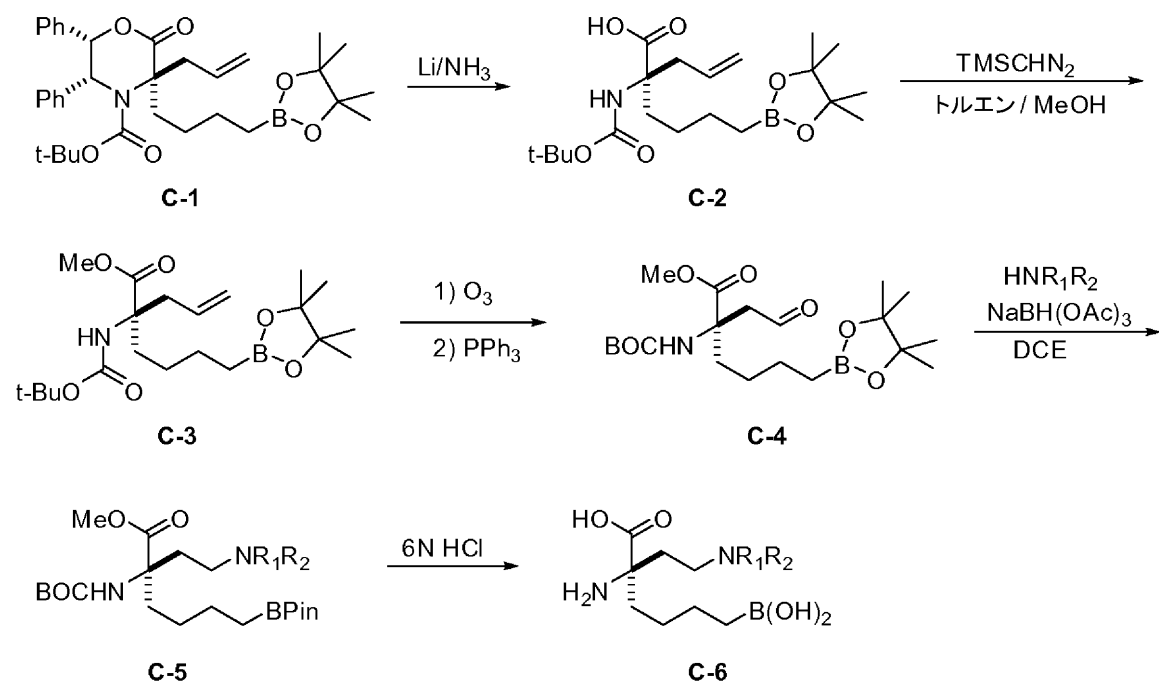
【 0 0 7 0 】

アルデヒド(C-4)は可変性の官能基であり、多種多様な異なる類似体を作製する多くの種類の反応において使用可能である。一例として、それを還元的アミノ化反応において使用することで、中間体C-5と同様のアミン置換基 R_1 および R_2 を有する化合物を調製することができる。エステル部分、アミノ部分およびボロン酸部分の脱保護後に最終標的化合物(C-6)を得ることができる。

【 0 0 7 1 】

50

スキームC



10

【 0 0 7 2 】

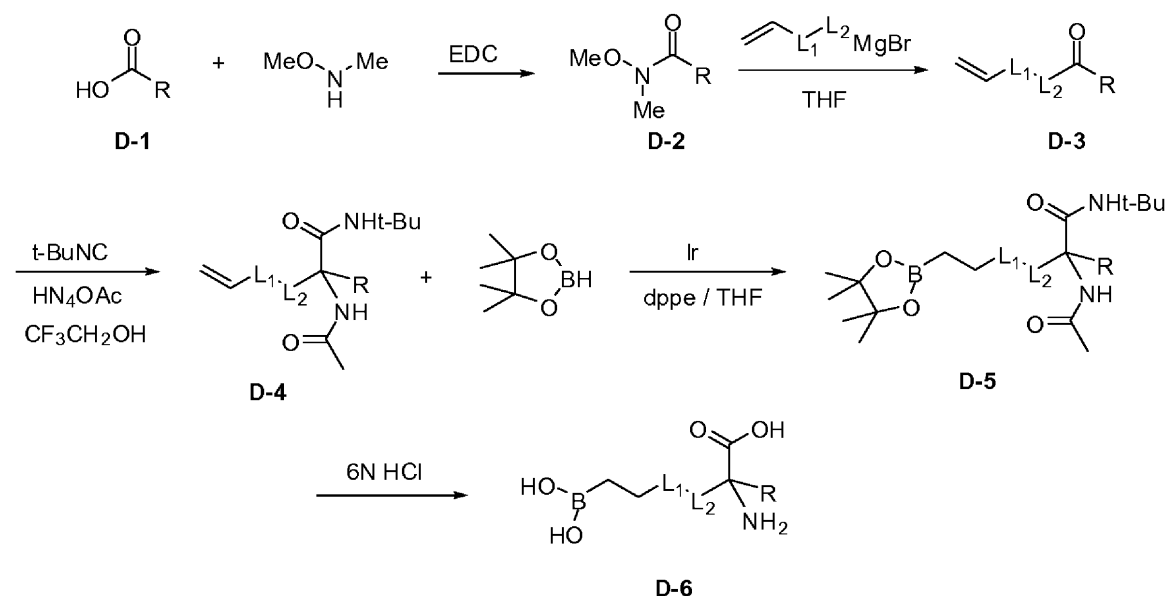
20

別の態様では、いくつかの化合物の合成は以下のスキームDに示すようなUgi反応を使用する(Doemling, A., Chem. Rev. 2006, 106, 17-89)。Ugi反応では、ケトンまたはアルデヒド(D-3)をtert-ブチルイソシアネートなどのイソシアネート、および酢酸アンモニウムのようなアミン源で処理することで、カルボン酸およびアミンがそれぞれtert-ブチルアミドおよびアセトアミドとして保護されたアミノ酸誘導体を直接得る。この反応では、所望のアミン保護基および所望のカルボン酸保護基に応じて異なるイソシアネートおよびアミン源を使用することができる。光学活性生成物が望まれる場合、キラルで光学的に純粋なイソシアネートおよび/またはアミン源を使用することができる。これらの試薬を使用する反応は、エナンチオ選択性であり得るか、または少なくとも、容易に分離可能な生成物のジアステレオマー混合物を与えることができる。

30

【 0 0 7 3 】

スキームD



40

【 0 0 7 4 】

主要中間体D-3の合成は多種多様な方法を使用して完了させることができる。1つの非常

50

に好都合な方法はカルボン酸D-1を利用する。この方法では、カルボン酸を活性化し、メトキシメチルアミンとカップリングさせることでワインレブアミドD-2を形成する。これは、EDC、DCCもしくはPyBOPなどの多種多様なカップリング試薬を使用して、または直接D-1の酸塩化物から完了させることができる。ワインレブアミドを適切なグリニャール試薬と反応させて所望のケトンに変換することで中間体D-3を得ることができる。

【0075】

Ugi反応が完了後、末端オレフィンをピナコールボランなどのボラン源で処理することでボロン酸部分を導入することができる。中間体D-5の最終脱保護により標的化合物D-6を得る。

【0076】

当業者は、以下の実施例に示すように、出発原料および反応条件が変動し得ること、反応の順序が改変され得ること、ならびに、化合物を生成するために使用されるさらなる工程が本発明に包含され得ることを認識するであろう。いくつかの場合、特定の反応性官能基の保護が、上記変換のいくつかを実現するために必要であり得る。一般に、そのような保護基の必要性、ならびにそのような基の結合および除去を行うために必要な条件は、有機合成分野の当業者に明らかであろう。

【0077】

上記表2に記載の化合物は以下の実施例にさらに記載の方法論を用いて合成されるが、これらの実施例は、本発明の真意または範囲を実施例に記載される特定の手順および化合物に限定するものと解釈すべきではない。

【実施例】

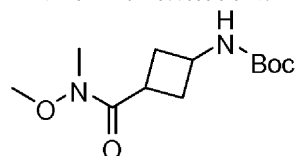
【0078】

例示的化合物

実施例1

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(1s,3R)-3-(3-フェニルプロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサンの調製

以下の多段階合成プロトコールを使用して標記化合物を調製した。



【0079】

工程1:

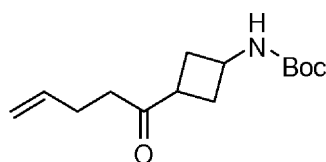
tert-ブチル 3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロブチルカルバメート

(1s,3s)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタンカルボン酸(5.0g、23.2mmol)をジクロロメタン(77mL)に溶解させ、0℃に冷却し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.95g、30.2mmol)およびN-メチルモルホリン(3.32mL、30.2mmol)で処理した。混合物を15分間攪拌した後、EDCI(5.79g、30.2mmol)を加え、反応液を室温で18時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、1N HCl(10mL)で反応停止させた後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中3~40%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(4.34g、75%)を得た。R_f 0.43(ヘプタン中50%酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.80 (br s, 1 H), 4.22

- 4.04 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.17 - 3.06 (m, 1 H), 2.61-2.48 (m, 2 H), 2.16-

2.03 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H). ESI MS found for C₁₂H₂₂N₂O₄ m/z [259.0 (M+1)]



【 0 0 8 0 】

工程2:

tert-ブチル 3-ペンタ-4-エノイルシクロブチルカルバメート

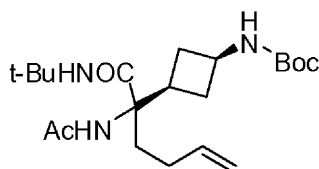
tert-ブチル (1s,3s)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロブチルカルバメート(4.34g、16.8mmol)をTHF(46mL)に溶解させ、0 に冷却し、臭化3-ブテニルマグネシウム(8.4mL、0.5M/THF、42mmol)を滴下して処理した。室温で2時間攪拌後、反応液を0 に再冷却し、1Nクエン酸(10mL)で反応停止させ、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中3~40%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(3.60g、85%)を得た。R_f 0.69(ヘプタン中50%酢酸エチル)。

10

¹H NMR (CDCl₃,

300 MHz) δ 5.85 -5.70 (m, 1 H), 5.06 - 4.95 (m, 2 H), 4.74 - 4.66 (m, 1 H), 4.19 - 4.06 (m, 1 H), 2.97 - 2.85 (m, 1 H), 2.59 - 2.43 (m, 4 H), 2.35 -2.25 (m, 2 H), 2.06 - 1.93 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H). ESI MS found for C₁₄H₂₃NO₃ m/z [254.1 (M+1)]

20



【 0 0 8 1 】

工程3:

tert-ブチル (1R,3s)-3-((S)-2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)シクロブチルカルバメート

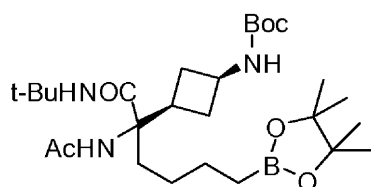
30

tert-ブチル (1s,3s)-3-ペンタ-4-エノイルシクロブチルカルバメート(2.0g、7.9mmol)を最小量の2,2,2-トリフルオロエタノールに溶解させた。酢酸アンモニウム(2.43g、31.6mmol)およびtert-ブチルイソシアニド(1.78mL、15.8mmol)を加え、反応液を室温で4日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中12~100%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(2.13g、68%)を少量の未反応出発原料と共に得た。R_f 0.29(ヘプタン中50%酢酸エチル)。

¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 5.83 - 5.68 (m, 1 H), 5.02 - 4.89 (m, 2 H), 4.82 - 4.73 (m, 1 H), 3.73 - 3.59 (m, 1 H), 2.77 - 2.51 (m, 2 H), 2.36 - 2.17 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 - 1.81 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.33 (s, 9 H). ESI MS found for C₂₁H₃₇N₃O₄ m/z [396.0 (M+1)]

40



【 0 0 8 2 】

工程4:

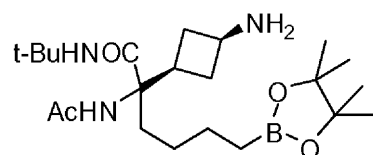
50

tert-ブチル (1R,3s)-3-((S)-2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサン-2-イル)シクロブチルカルバメート

tert-ブチル (1S,3s)-3-((R)-2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)シクロブチルカルバメート(2.13g、5.4mmol)をジクロロメタン(30mL)に溶解させ、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (109mg、0.162mmol)およびdppe(126mg、0.324mmol)で処理した。反応液を15分間攪拌し、0 に冷却し、ピナコールボラン(1.17mL、8.08mmol)で処理した。室温で終夜攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中15~100%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(2.32g、82%)を得た。 R_f 0.22(ヘプタン中50%酢酸エチル)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.78 -4.71 (m, 1 H), 3.74 - 3.58 (m, 1 H), 2.65 -

2.41 (m, 2 H), 2.36 - 2.13 (m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.54 - 1.03 (m, 38 H), 0.73 (t, J = 9.0 Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{BN}_3\text{O}_6$ m/z [524.3 (M+1)]

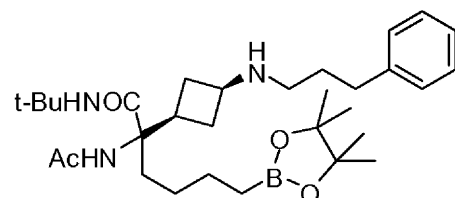


【 0 0 8 3 】

工程5:

(S)-2-アセトアミド-2-((1s,3R)-3-アミノシクロブチル)-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド

tert-ブチル (1S,3s)-3-((R)-2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサン-2-イル)シクロブチルカルバメート(1.16g、2.22mmol)をジクロロメタン(7.5mL)に溶解させ、4N HCl/ジオキサンで処理した。3時間攪拌後、反応混合物を濃縮して(S)-2-アセトアミド-2-((1s,3R)-3-アミノシクロブチル)-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミドを塩酸塩(1.03g)として得て、これをさらに精製せずに使用した。ESI MS $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{BN}_3\text{O}_4$ の実測値 m/z [424.2 (M+1)]。

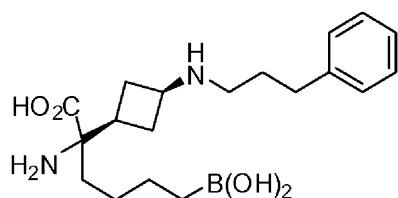


【 0 0 8 4 】

工程6:

(S)-2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-((1s,3R)-3-(3-フェニルプロピルアミノ)シクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド

(R)-2-アセトアミド-2-((1s,3S)-3-アミノシクロブチル)-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド塩酸塩(200mg、0.435mmol)を1,2-ジクロロエタン(2mL)に懸濁させ、3-フェニルプロパノール(57 μL 、0.435mmol)で処理した。トリエチルアミン(121 μL 、0.87mmol)および酢酸(50 μL 、0.87mmol)を加え、混合物を20分間攪拌し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (138mg、0.653mmol)で処理し、終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物(189mg)を得て、これをさらに精製せずに使用した。ESI MS $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{BN}_3\text{O}_4$ の実測値 m/z [542.2 (M+1)]。



【 0 0 8 5 】

工程7:

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-フェニルプロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸

10

(R)-2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-((1s,3S)-3-(3-フェニルプロピルアミノ)シクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド(189 mg)を6N HCl(3mL)で処理し、100 に終夜加熱した。反応液を室温に冷却し、H₂Oで希釈し、3xジクロロメタンで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(10~100% CH₃CN/H₂O)で精製して所望の生成物を得た。

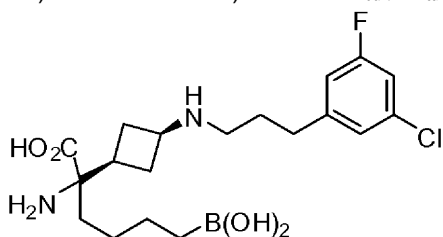
¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.42-7.38 (m, 2 H), 7.33 - 7.29 (m, 3 H), 3.66 - 3.61 (m, 1 H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.57 - 2.31 (m, 4 H), 2.02 - 1.83 (m, 4 H), 1.69 - 1.60 (m, 1 H), 1.44 - 1.32 (m, 3 H), 1.23 - 1.19 (m, 1 H), 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 2 H). ESI MS found for C₁₉H₃₁BN₂O₄ m/z [363.1 (M+1)]

20

【 0 0 8 6 】

実施例2

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



30

工程6において3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパナールを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3s)-3-(3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

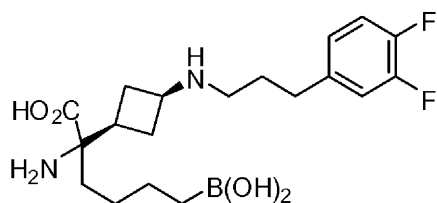
¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.16 - 7.10 (m, 2 H), 6.99 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.68 - 3.59 (m, 1 H), 2.94 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.57 - 2.32 (m, 4 H), 2.02 - 1.84 (m, 4 H), 1.69 - 1.61 (m, 1 H), 1.44 - 1.32 (m, 3 H), 1.23 - 1.19 (m, 1 H), 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 2 H). ESI MS found for C₁₉H₂₉BClFN₂O₄ m/z [415.1 (M+1)]

40

【 0 0 8 7 】

実施例3

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセトアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3s)-3-(3,4-ジフルオロフェネチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O ,

10

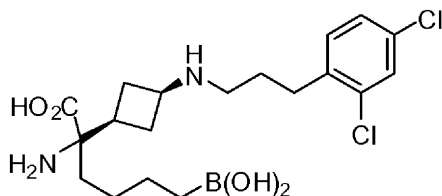
400 MHz) δ 7.30 - 7.20 (m, 2 H), 7.10 - 7.07 (m, 1 H), 3.70 - 3.65 (m, 1 H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.57 - 2.36 (m, 4 H), 1.98 - 1.84 (m, 2 H), 1.69 - 1.62 (m, 1 H), 1.45 - 1.32 (m, 3 H), 1.23 - 1.19 (m, 1 H), 0.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [385.1 (M+)]

【 0 0 8 8 】

実施例4

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

20



工程6において2-(2,4-ジクロロフェニル)アセトアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3s)-3-(2,4-ジクロロフェネチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

30

^1H NMR (D_2O ,

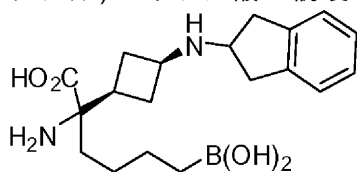
400 MHz) δ 7.57 - 7.32 (m, 3 H), 3.72 - 3.68 (m, 1 H), 3.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.56 - 2.37 (m, 4 H), 1.99 - 1.84 (m, 2 H), 1.68 - 1.62 (m, 1 H), 1.45 - 1.32 (m, 3 H), 1.23 - 1.19 (m, 1 H), 0.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [417.2 (M+)]

【 0 0 8 9 】

実施例5

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

40



工程6において2-インダノンを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3s)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

¹H NMR

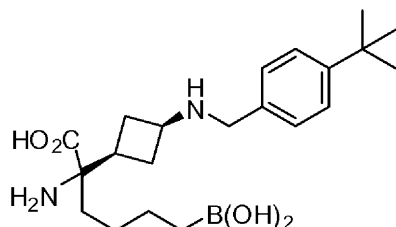
(D₂O, 400 MHz) δ 7.24 (br d, *J* = 16 Hz, 4 H), 4.71 (s, 4 H), 4.01 - 3.97 (m, 1 H), 3.74 - 3.71 (m, 1 H), 3.37 - 3.28 (m, 2 H), 3.02 - 2.97 (m, 2 H), 2.52 - 2.26 (m, 4 H), 1.94 - 1.91 (m, 1 H), 1.84 - 1.77 (m, 1 H), 1.61 - 1.53 (m, 1 H), 1.36 - 1.20 (m, 3 H), 1.19 - 1.08 (m, 1 H), 0.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H). ESI MS found for C₁₉H₂₉BN₂O₄ *m/z* [361.3 (M+1)]

【 0 0 9 0 】

実施例6

10

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1*s*,3*R*)-3-(4-*tert*-ブチルベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサンの調製



工程6において4-*tert*-ブチルベンズアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-2-((1*s*,3*s*)-3-(4-*tert*-ブチルベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

20

¹H NMR (D₂O, 400

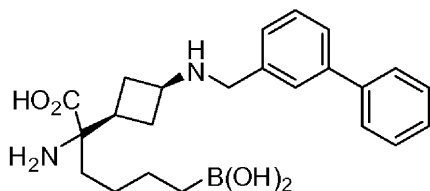
MHz) δ 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.69 - 3.64 (m, 1 H), 2.59 - 2.37 (m, 4 H), 2.05 - 1.70 (m, 2 H), 1.65 (br t, *J* = 10.6 Hz, 1 H), 1.49 - 1.38 (m, 1 H), 1.33 (s, 9 H), 1.28 - 1.15 (m, 1 H), 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H). ESI MS found for C₂₁H₃₅BN₂O₄ *m/z* [391.3 (M+1)]

【 0 0 9 1 】

30

実施例7

(S)-2-アミノ-2-((1*s*,3*R*)-3-(ビフェニル-3-イルメチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



工程6においてビフェニル-3-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-2-((1*s*,3*R*)-3-(ビフェニル-3-イルメチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸を調製した。

40

¹H NMR

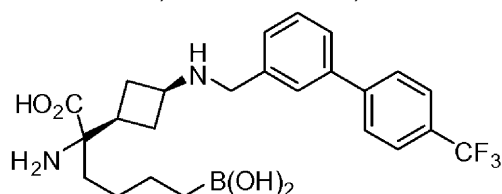
(CD₃OD) δ 7.84 (m, 1 H), 7.74 - 7.65 (m, 3 H), 7.58 - 7.33 (m, 5 H), 4.21 (s, 2 H), 3.84 - 3.69 (m, 1 H), 2.77 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.21 (m, 4 H), 2.05 - 1.90 (m, 1 H), 1.88 - 1.73 (m, 1 H), 1.53 - 1.10 (m, 4 H), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H). MS found for C₂₃H₃₁BN₂O₄ *m/z* [411 (M+1)]

【 0 0 9 2 】

実施例8

50

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

10

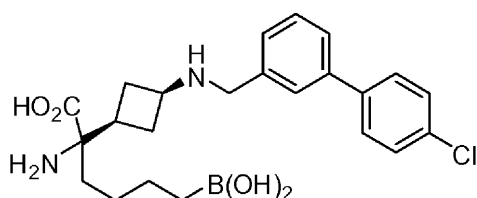
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.85 (s, 4 H), 7.84 – 7.79 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 3.80 – 3.68 (m, 1 H), 2.60 – 2.37 (m, 4 H), 2.08 – 1.94 (m, 1 H), 1.94 – 1.79 (m, 1 H), 1.70 – 1.58 (m, 1 H), 1.53 – 1.12 (m, 4 H), 0.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [479(M + 1)]

【 0 0 9 3 】

実施例9

20

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において4'-クロロビフェニル-3-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

30

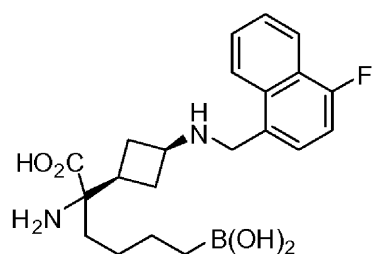
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.76 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.67 (dt, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 2 H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.54 (dt, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 2 H), 7.47 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.77 – 3.67 (m, 1 H), 2.60 – 2.35 (m, 4 H), 2.09 – 1.94 (m, 1 H), 1.93 – 1.80 (m, 1 H), 1.69 – 1.58 (m, 1 H), 1.45 – 1.13 (m, 4 H), 0.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [445(M + 1)]

40

【 0 0 9 4 】

実施例10

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4-フルオロナフタレン-1-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において4-フルオロ-1-ナフトアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4-フルオロナフタレン-1-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

10

¹H NMR

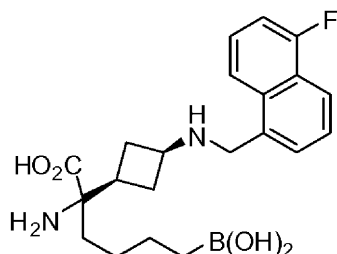
(D₂O) δ 8.26 (d, *J* = 7.6, 1 H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.82 – 7.51 (m, 2 H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 2 H), 7.30 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.83 – 3.74 (m, 1 H), 2.61 – 2.35 (m, 4 H), 2.07 – 1.94 (m, 1 H), 1.92 – 1.80 (m, 1 H), 1.68 – 1.57 (m, 1 H), 1.49 – 1.13 (m, 4 H), 0.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H). MS found for C₂₁H₂₈BFN₂O₄ *m/z* [403(M + 1)]

【 0 0 9 5 】

実施例11

20

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((5-フルオロナフタレン-1-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において5-フルオロ-1-ナフトアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((5-フルオロナフタレン-1-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

30

¹H NMR

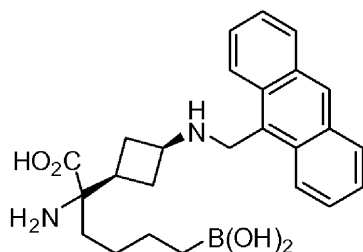
(D₂O) δ 8.28 (d, *J* = 8.4, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.70 – 7.63 (m, 2 H), 7.37 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.85 – 3.73 (m, 1 H), 2.63 – 2.36 (m, 4 H), 2.08 – 1.94 (m, 1 H), 1.92 – 1.80 (m, 1 H), 1.70 – 1.57 (m, 1 H), 1.50 – 1.11 (m, 4 H), 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H). MS found for C₂₁H₂₈BFN₂O₄ *m/z* [403(M + 1)]

40

【 0 0 9 6 】

実施例12

(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(アントラセン-9-イルメチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



工程6においてアントラセン-9-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(アントラセン-9-イルメチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸を調製した。

10

^1H NMR

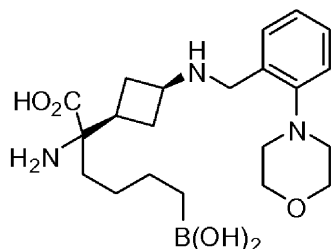
(D_2O) δ 8.68 (m, 1 H), 8.23 (d, $J = 8.8$, 2 H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.74 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 3.92 – 3.80 (m, 1 H), 2.62 – 2.25 (m, 4 H), 2.08 – 1.80 (m, 2 H), 1.70 – 1.53 (m, 1 H), 1.52 – 1.11 (m, 4 H), 0.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [435(M + 1)]

【 0 0 9 7 】

実施例13

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(2-モルホリノベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

20



工程6において2-モルホリノベンズアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(2-モルホリノベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

30

^1H NMR (D_2O) δ 7.40 – 7.24 (m, 4 H), 4.47 (s, 2 H), 3.98 – 3.89

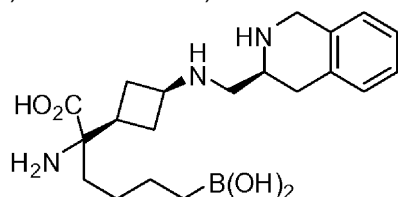
(m, 1 H), 3.77 – 3.67 (m, 1 H), 3.67 – 3.56 (m, 1 H), 3.42 – 3.25 (m, 4 H), 3.12 – 3.00 (m, 1 H), 2.64 – 2.34 (m, 4 H), 2.05 – 1.80 (m, 2 H), 1.74 – 1.50 (m, 2 H), 1.50 – 1.14 (m, 4 H), 0.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{BN}_3\text{O}_5$ m/z [420(M + 1)]

【 0 0 9 8 】

実施例14

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1R,3R)-3-(((S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

40



工程6において(S)-tert-ブチル 3-ホルミル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートに3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1R,3R)-3-(((S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ

50

ノリン-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.55 – 7.49

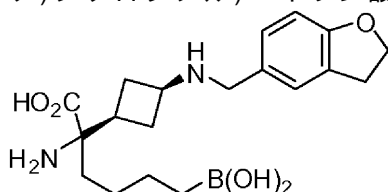
(m, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.28 (dt, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.96 – 3.88 (m, 4 H), 3.75 – 3.65 (m, 1 H), 3.03 – 2.97 (m, 4 H), 2.57 – 2.38 (m, 4 H), 2.07 – 1.80 (m, 2 H), 1.75 – 1.56 (m, 1 H), 1.50 – 1.13 (m, 4 H), 0.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [390(M + 1)]

【 0 0 9 9 】

10

実施例15

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 1.8$

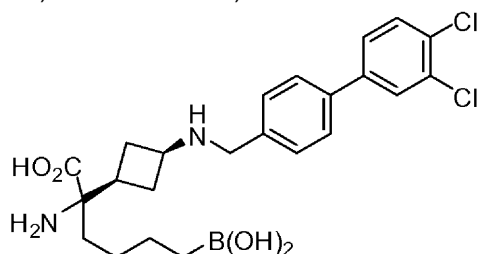
Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.63 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 3.71 – 3.58 (m, 1 H), 3.25 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 2.60 – 2.34 (m, 4 H), 2.05 – 1.80 (m, 2 H), 1.71 – 1.55 (m, 1 H), 1.50 – 1.13 (m, 4 H), 0.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [377(M + 1)]

【 0 1 0 0 】

実施例16

30

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((3',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において3',4'-ジクロロビフェニル-3-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((3',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

40

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.75 (s, 1 H), 7.67 – 7.59 (m, 2 H), 7.57 – 7.42

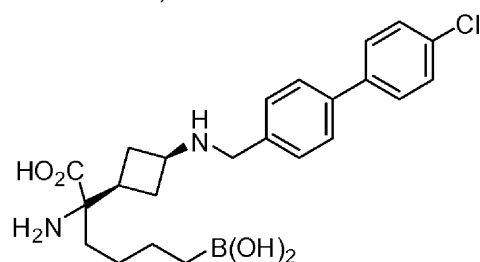
(m, 4 H), 4.13 (s, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 2.60 – 2.25 (m, 4 H), 2.01 – 1.75 (m, 2 H), 1.66 – 1.53 (m, 1 H), 1.40 – 1.04 (m, 4 H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [502(M + Na)]

【 0 1 0 1 】

50

実施例17

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



10

工程6において4'-クロロビフェニル-3-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

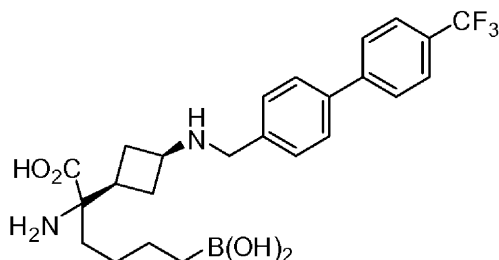
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.67 (d, $J = 8.0$, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.44 (m, 4 H), 4.13 (s, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 2.58 – 2.26 (m, 4 H), 2.02 – 1.78 (m, 2 H), 1.67 – 1.55 (m, 1 H), 1.42 – 1.07 (m, 4 H), 0.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [445(M + 1)]

【 0 1 0 2 】

20

実施例18

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



30

工程6において4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

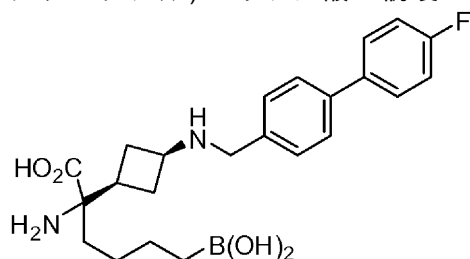
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.84 – 7.71 (m, 6 H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 2.56 – 2.59 (m, 4 H), 2.02 – 1.73 (m, 2 H), 1.67 – 1.53 (m, 1 H), 1.44 – 1.08 (m, 4 H), 0.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [479(M + 1)]

【 0 1 0 3 】

40

実施例19

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において4'-フルオロビフェニル-3-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナール

50

の代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

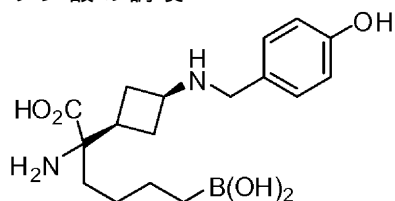
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.70–7.60 (m, 4 H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.44 (m, 4 H), 4.13 (s, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 2.59–2.25 (m, 4 H), 2.00–1.76 (m, 2 H), 1.68–1.54 (m, 1 H), 1.42–1.05 (m, 4 H), 0.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BFN}_2\text{O}_4$ m/z [429(M + 1)]

【 0 1 0 4 】

10

実施例20

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-ヒドロキシベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-ヒドロキシベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ

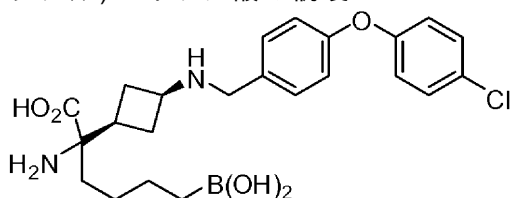
7.26 (d, $J = 7.2$, 2 H), 6.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 3.59 (m, 1 H), 2.60–2.18 (m, 4 H), 1.96–1.78 (m, 2 H), 1.67–1.53 (m, 1 H), 1.40–1.04 (m, 4 H), 0.72 (m, 2 H). MS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [351(M + 1)]

【 0 1 0 5 】

実施例21

30

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において4-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

40

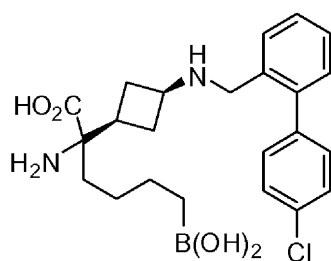
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.37 (m, 4 H), 7.09–6.97 (m, 4 H), 4.07 (s, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 2.56–2.20 (m, 4 H), 2.00–1.70 (m, 2 H), 1.66–1.52 (m, 1 H), 1.43–1.01 (m, 4 H), 0.72 (m, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_5$ m/z [461(M + 1)]

【 0 1 0 6 】

実施例22

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

50



工程6において4'-クロロビフェニル-2-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロビフェニル-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

10

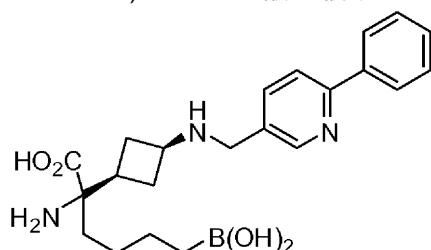
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.52 – 7.41 (m, 5 H), 7.39 – 7.28 (m, 3 H), 4.12 (s, 2 H), 3.38 – 3.27 (m, 1 H), 2.40 – 2.28 (m, 1 H), 2.16 – 1.91 (m, 3 H), 1.79 – 1.47 (m, 3 H), 1.40 – 1.01 (m, 4 H), 0.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [445(M + 1)]

【 0 1 0 7 】

実施例23

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((6-フェニルピリジン-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

20



工程6において6-フェニルニコチンアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((6-フェニルピリジン-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

30

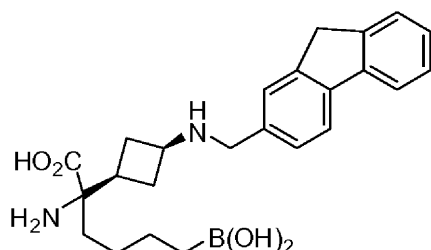
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 8.82 (s, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 7.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.70 – 7.58 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.77 (m, 1 H), 2.62 – 2.38 (m, 4 H), 2.07 – 1.80 (m, 2 H), 1.68 – 1.56 (m, 1 H), 1.42 – 1.09 (m, 4 H), 0.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [412(M + 1)]

【 0 1 0 8 】

実施例24

(S)-2-((1s,3R)-3-((9H-フルオレン-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)-2-アミノ-6-ボロノヘキサン酸の調製

40



工程6において9H-フルオレン-2-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-((1s,3R)-3-((9H-フルオレン-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)-2-アミノ-6-ボロノヘキサン酸を調製した。

^1H NMR

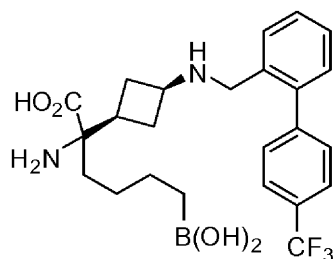
(D_2O) δ 7.89 – 7.83 (m, 2 H), 7.62 – 7.56 (m, 2 H), 7.44 – 7.32 (m, 3 H), 4.14 (s, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 2.54 – 2.27 (m, 4 H), 2.00 – 1.77 (m, 2 H), 1.63 – 1.53 (m, 1 H), 1.40 – 1.04 (m, 4 H), 0.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [423(M + 1)]

【 0 1 0 9 】

実施例25

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

10



工程6において4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルボアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

20

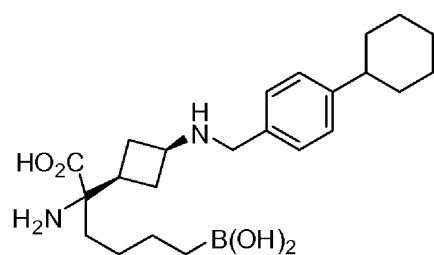
^1H NMR (D_2O) δ 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.56 – 7.45 (m, 5 H), 7.42 – 7.36 (m, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.34 – 3.26 (m, 1 H), 2.45 – 2.24 (m, 1 H), 2.16 – 1.86 (m, 3 H), 1.75 – 1.61 (m, 2 H), 1.54 – 1.43 (m, 1 H), 1.39 – 1.01 (m, 4 H), 0.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [479(M + 1)]

【 0 1 1 0 】

実施例26

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

30



工程6において4-シクロヘキシルベンズアルデヒドを3-フェニルプロパナールの代わりに使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

40

 ^1H NMR (D_2O) δ

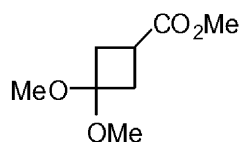
7.31 (s, 4 H), 4.05 (s, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 2.57 – 2.22 (m, 5 H), 1.96 – 1.50 (m, 8 H), 1.41 – 1.05 (m, 9 H), 0.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [417(M + 1)]

【 0 1 1 1 】

実施例27

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

50



【 0 1 1 2 】

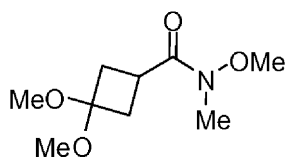
工程1:

メチル 3,3-ジメトキシシクロブタンカルボキシレート

J. Org. Chem. (2006) 61, 2174-2178に記載の方法を使用して、3-オキソシクロブタンカルボン酸(11.4g、100mmol)をMeOH(133mL)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物(0.38g、2.0mmol)で処理した。混合物を55℃で3日間加熱し、室温に冷却し、約1/5の量に減圧濃縮した。得られた溶液をH₂Oで希釈し、ジクロロメタン(3x)で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮して粗生成物(15.2g)を得て、これをさらに精製せずに使用した。R_f 0.41(ヘプタン中20%酢酸エチル)。

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ¹H-NMR: 2.50 - 2.30 (m, 4 H); 2.89 (quint, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H); 3.17 (s, 3 H); 3.69 (s, 3 H)



【 0 1 1 3 】

工程2:

N,3,3-トリメトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

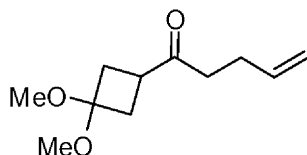
メチル 3,3-ジメトキシシクロブタンカルボキシレート(11.65g、66.9mmol)をTHF(134mL)に溶解させ、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(10.12g、103.7mmol)で処理した。混合物を0℃に冷却し、塩化イソプロピルマグネシウム(THF中2M溶液、100.3mL、200.7mmol)で処理し、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液(75mL)で反応停止させ、酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中20~100%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(9.16g、67%)を得た。R_f 0.06(ヘプタン中20%酢酸エチル)。

20

30

¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 3.61 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 4 H). ESI MS found for C₉H₁₇NO₄ m/z [204.1 (M+1)]



【 0 1 1 4 】

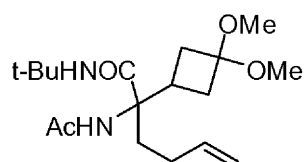
工程3:

1-(3,3-ジメトキシシクロブチル)ペンタ-4-エン-1-オン

N,3,3-トリメトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド(12.19g、60.0mmol)をTHF(130mL)に溶解させ、0℃に冷却し、臭化3-ブテニルマグネシウム(168mL、0.5M/THF、84mmol)で処理した。室温で1.5時間攪拌後、反応液を0℃に再冷却し、1Nクエン酸(30mL)で反応停止させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中5~40%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物10.98g(92%)を得た。R_f 0.77(ヘプタン中50%酢酸エチル)。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.87 - 5.72 (m, 1 H), 5.06 - 4.95 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.06 - 2.88 (m, 1 H), 2.54 - 2.48 (m, 2 H), 2.38 - 2.28 (m, 6 H)



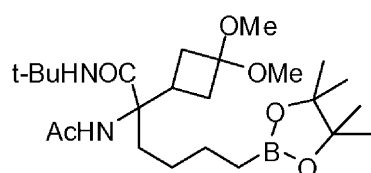
【 0 1 1 5 】

工程4:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3,3-ジメトキシシクロブチル)ヘキサ-5-エンアミド 1-(3,3-ジメトキシシクロブチル)ペンタ-4-エン-1-オン(3.0、15.1)を2,2,2-トリフルオロエタノール(7mL)に溶解させた。酢酸アンモニウム(4.66g、60.5mmol)およびtert-ブチルイソシアニド(3.40mL、30.3mmol)を加え、反応液を室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中20~100%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(4.04g、79%)を得た。 R_f 0.16(ヘプタン中50%酢酸エチル)。

^1H NMR (CDCl_3 ,

300 MHz) δ 7.10 (br s, 1 H), 6.71 (br s, 1 H), 5.83 - 5.69 (m, 1 H), 5.03 - 4.91 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.91 - 2.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.24 (m, 2 H), 2.13 - 1.79 (m, 7 H), 1.53 - 1.33 (m, 10 H). ESI MS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [363.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$)]



【 0 1 1 6 】

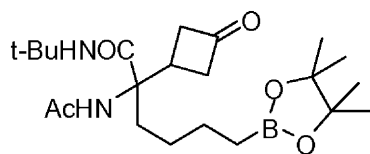
工程5:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3,3-ジメトキシシクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサナムド

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3,3-ジメトキシシクロブチル)ヘキサ-5-エンアミド(4.04g、11.87mmol)をジクロロメタン(119mL)に溶解させ、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (239mg、0.356mmol)およびdppe(276mg、0.712mmol)で処理した。反応液を15分間攪拌した後、0℃に冷却し、ピナコールボラン(2.41mL、16.61mmol)で処理した。反応液を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中18~100%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(5.21g、94%)を得た。 R_f 0.29(ヘプタン中75%酢酸エチル)

^1H NMR (CDCl_3 ,

300 MHz) δ 7.05 (br s, 1 H), 6.75 (br s, 1 H), 3.14 (s, 6 H), 2.81 - 2.64 (m, 2 H), 2.38 - 2.21 (m, 2 H), 2.12 - 1.91 (m, 6 H), 1.51 - 1.04 (m, 25 H), 0.74 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{BN}_2\text{O}_6$ m/z [491.4 ($\text{M}+\text{Na}^+$)]



【 0 1 1 7 】

工程6:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-オキソシクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3,3-ジメトキシシクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド(5.21g、11.10mmol)をアセトン(110mL)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸(106mg、0.56mmol)で処理した。反応液を室温で終夜攪拌した後、ベンゼン(500mL)およびヘプタン(250mL)で希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中50~75%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(3.40g、73%)を得た。R_f 0.31(ヘプタン中75%酢酸エチル)。

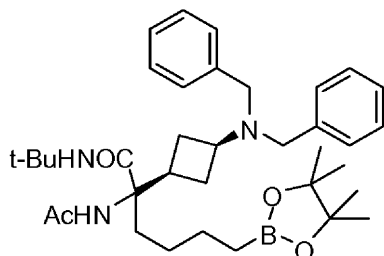
10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.83 (br s, 1 H), 5.84 (br s, 1 H), 3.45 -

3.33 (m, 1 H), 3.09 - 2.82 (m, 6 H), 2.02 (s, 3 H), 1.54 - 1.05 (m, 25 H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 2

H). ESI MS found for C₂₂H₃₉BN₂O₅ m/z [423.1 (M+1)]

20



【 0 1 1 8 】

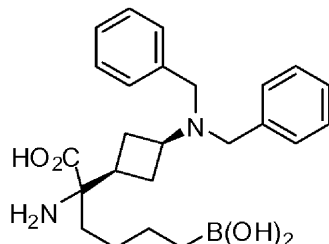
工程7:

(S)-2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-((1s,3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド

30

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-オキソシクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド(211mg、0.50mmol)を酢酸エチル(1.4mL)に溶解させ、ジベンジルアミン(96 μL、0.50mmol)で処理した。5分間攪拌後、NaBH(OAc)₃(159mg、0.75mmol)を加え、混合物を終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中3~25%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、粗生成物(209mg)をシスおよびトランス異性体の混合物として得て、これをさらに精製せずに維持した。R_f 0.45(ヘプタン中75%酢酸エチル)。ESI MS C₃₆H₅₄BN₃O₄の実測値m/z [604.5 (M+1)]。

40



【 0 1 1 9 】

工程8:

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸

50

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-((1s,3s)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド(209mg、0.347mmol)を6N HCl(3.6mL)で処理し、100℃に終夜加熱した。反応液を室温に冷却し、H₂Oで希釈し、ジクロロメタン(3x)で洗浄し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(10~100% CH₃CN/H₂O)で精製して所望の生成物を得た。

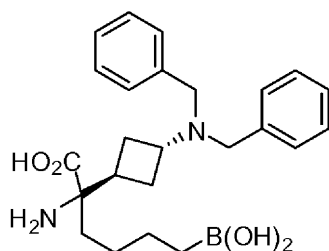
¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7.41 - 7.23 (m, 10 H), 4.15 (br s, 4 H), 3.73 - 3.62 (m, 1 H), 2.33 - 2.02 (m, 4 H), 1.94 - 1.78 (m, 1 H), 1.74 - 1.59 (m, 1 H), 1.51 - 1.36 (m, 1 H), 1.33 - 0.95 (m, 4 H), 0.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H). ESI MS found for C₂₄H₃₃BN₂O₄ *m/z* [425.1 (M+1)]

10

【 0 1 2 0 】

実施例28

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1r,3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



20

工程7からトランス異性体を使用した以外は実施例27に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1r,3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

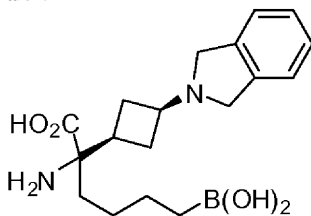
¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7.41 - 7.25 (m, 10 H), 4.18 (br s, 4 H), 3.88 - 3.76 (m, 1 H), 2.66 - 2.54 (m, 1 H), 2.45 - 2.17 (m, 4 H), 1.86 - 1.67 (m, 1 H), 1.57 - 1.42 (m, 1 H), 1.37 - 1.01 (m, 4 H), 0.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H). ESI MS found for C₂₄H₃₃BN₂O₄ *m/z* [425.1 (M+1)]

30

【 0 1 2 1 】

実施例29

2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(イソインドリン-2-イル)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



40

工程7においてイソインドリンをジベンジルアミンの代わりに使用した以外は実施例27に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(イソインドリン-2-イル)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

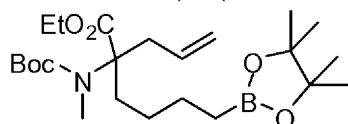
¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7.37-7.20 (m, 10 H), 4.58-4.30 (m, 4 H), 3.86-3.76 (m, 1 H), 2.55-2.31 (m, 4 H), 2.06-1.57 (m, 3 H), 1.36-1.02 (m, 4 H), 0.66 (t, 2 H, *J* = 6.9 Hz). ESI MS found for C₁₈H₂₇BN₂O₄ *m/z* [311.1 (M-2H₂O)]

【 0 1 2 2 】

50

実施例30

6-ボロノ-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸の調製



【 0 1 2 3 】

工程1:

エチル 2-アリル-2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート

10

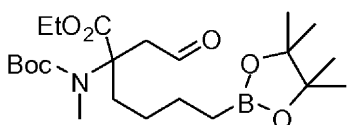
エチル 2-アリル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート(0.64g、1.50mmol)をTHF(5mL)に溶解させ、0℃に冷却した。NaHMDS(THF中1M溶液、2.5mL、2.5mmol)を滴下し、反応液を20分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.47mL、7.5mmol)を加え、反応液を室温に昇温させ、終夜攪拌した。反応液を飽和NH₄Cl溶液(5mL)で反応停止させ、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン中2~25%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(0.518g、79%)を得た。R_f 0.53(ヘプタン中30%酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.78 - 5.62 (m, 1 H), 5.15 - 5.03

20

(m, 2 H), 4.12 (q, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.89 - 2.81 (m, 1 H), 2.58 - 2.51 (m, 1 H), 1.94 - 1.83 (m, 1 H), 1.76 - 1.66 (m, 1 H), 1.54 - 1.08 (m, 29 H), 0.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H)。

ESI MS found for C₂₃H₄₂B₁N₁O₆ m/z [440.2 (M+1)]



【 0 1 2 4 】

工程2:

30

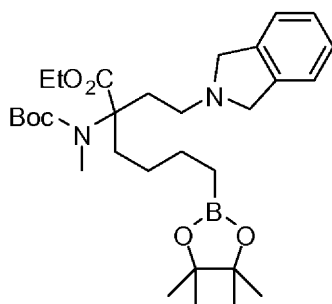
エチル 2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(2-オキソエチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート

エチル 2-アリル-2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート(0.518g、1.18mmol)をジクロロメタン(60mL)に溶解させ、-78℃に冷却した。青色が持続するまでオゾン溶液に吹き込んだ。反応液を窒素で15分間洗い流した後、Ph₃P(0.928g、3.54mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を、ヘプタン中7~60%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(0.375g、79%)を得た。R_f 0.31(ヘプタン中30%酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ

40

9.42 (s, 1 H), 4.17 (q, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.21 (br d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.64 (br d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 1.87 - 1.79 (m, 2 H), 1.46 - 1.09 (m, 28 H), 0.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H)。 ESI MS found for C₂₂H₄₀B₁N₁O₇ m/z [442.2 (M+1)]



【 0 1 2 5 】

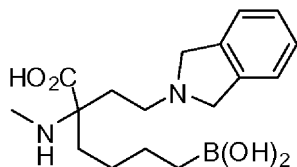
工程3:

エチル 2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート

エチル 2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(2-オキソエチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエートを3-フェニルプロパナールの代わりに使用し、イソインドリンを(R)-2-アセトアミド-2-((1s,3S)-3-アミノシクロブチル)-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサナムド塩酸塩の代わりに使用した以外は実施例27の工程6の手順に従ってエチル 2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエートを調製した。R_f 0.32 (ジクロロメタン中10% MeOH)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.20 -

7.14 (m, 4 H), 4.13 (q, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.96 (br s, 4 H), 3.00 - 2.88 (m, 4 H), 2.75 - 2.60 (m, 2 H), 2.41 - 2.31 (m, 1 H), 2.15 - 1.95 (m, 2 H), 1.87 - 1.74 (m, 2 H), 1.49 - 1.08 (m, 26 H), 0.79 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H). ESI MS found for C₃₀H₄₉B₁N₂O₆ m/z [545.6 (M+1)]



【 0 1 2 6 】

工程4:

6-ボロノ-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサノ酸

実施例27、工程8に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサノ酸を脱保護した。

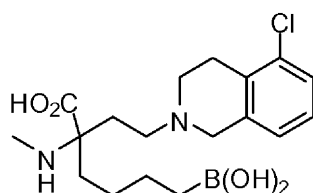
¹H NMR (D₂O,

400 MHz) δ 7.41-7.38 (m, 4 H), 4.57 (br s, 4 H), 3.47-3.43 (m, 1 H), 3.33 - 3.28 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.33 - 2.24 (m, 2 H), 1.96 - 1.83 (m, 2 H), 1.50 - 1.42 (m, 2 H), 1.36 - 1.30 (m, 1 H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H). ESI MS found for C₁₇H₂₇BN₂O₄ m/z [335.2 (M+1)]

【 0 1 2 7 】

実施例31(1799)

6-ボロノ-2-(2-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサノ酸の調製



工程3において5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミンとして使用した以外は実施例30に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(2-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR

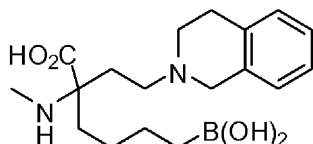
(D_2O , 500 MHz) δ 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.53-4.48 (m, 1 H), 4.32-4.26 (m, 1 H), 3.81-3.75 (m, 1 H), 3.42-3.35 (m, 1 H), 3.34-3.21 (m, 2 H), 3.20-3.12 (m, 1 H), 3.11-3.01 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 1.92-1.75 (m, 5 H), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.40-1.34 (m, 2 H), 1.31-1.18 (m, 1 H), 1.16-1.06 (m, 1 H), 0.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [361.4 ($\text{M} - 2 \times 18 + 1$)]

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の元素分析。計算値：C 45.13、H 7.18、N 5.54。実測値 C 45.18、H 6.95、N 5.62。

【 0 1 2 8 】

実施例32

6-ボロノ-2-(2-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸の調製



工程3において1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミンとして使用した以外は実施例30に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(2-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸を調製した。

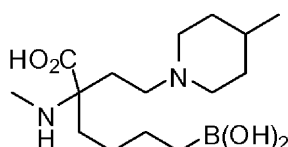
^1H NMR (D_2O ,

500 MHz) δ 7.30-71.8 (m, 3 H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.57-4.48 (m, 1 H), 4.33-4.26 (m, 1 H), 3.80-3.70 (m, 1 H), 3.51-3.35 (m, 2 H), 3.31-3.22 (m, 1 H), 3.21-3.10 (m, 1 H), 3.10-3.02 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.41-2.26 (m, 2 H), 1.92-1.77 (m, 2 H), 1.40-1.32 (m, 2 H), 1.30-1.19 (m, 1 H), 1.19-1.07 (m, 1 H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [313.5 ($\text{M} - 2 \times 18 + 1$)]

【 0 1 2 9 】

実施例33

6-ボロノ-2-(メチルアミノ)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)ヘキサン酸の調製



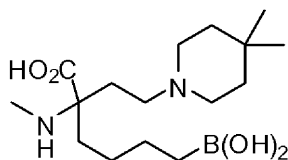
工程3において4-メチルピペリジンをアミンとして使用した以外は実施例30に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(メチルアミノ)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3.51-3.41 (m, 2 H), 3.24-3.16 (m, 1 H), 3.06-2.97 (m, 1 H), 2.95-2.80 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.28-2.12 (m, 2 H), 1.88-1.70 (m, 4 H), 1.64-1.48 (m, 1 H), 1.36-1.17 (m, 5 H), 1.17-1.04 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 3 H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [297.5 (M -18 + 1)]
 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ の元素分析。計算値: C 45.83、H 8.63、N 7.13。実測値 C 45.77、H 8.56、N 7.10。

【 0 1 3 0 】

実施例34

6-ボロノ-2-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸の調製



工程3において4,4-ジメチルピペリジンをアミンとして使用した以外は実施例30に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸を調製した。

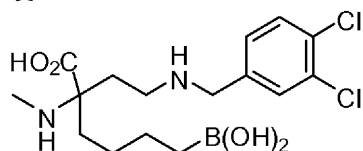
^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3.39-3.28

(m, 2 H), 3.28-3.20 (m, 1 H), 3.12-2.96 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.30-2.15 (m, 2 H), 1.89-1.72 (m, 2 H), 1.59-1.50 (m, 4 H), 1.39-1.30 (m, 2 H), 1.28-1.16 (m, 1 H), 1.15-1.04 (m, 1H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [311.5 (M -18 + 1)]

【 0 1 3 1 】

実施例35

6-ボロノ-2-(2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸の調製



工程3において(3,4-ジクロロフェニル)メタンアミンをアミンとして使用した以外は実施例30に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ

7.56 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.20 (d_{AB} , $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.10 (d_{AB} , $J = 11.5$ Hz, 1 H), 3.20-3.11 (m, 1 H), 3.08-2.98 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.19-2.05 (m, 2 H), 1.71-1.62 (m, 2 H), 1.32-1.24 (m, 2 H), 1.21-1.11 (m, 1 H), 1.11-0.99 (m, 1 H), 0.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [355.4/357.4 (M -2x18 + 1)]

【 0 1 3 2 】

実施例36

6-ボロノ-2-(メチルアミノ)-2-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)ヘキサン酸の調製

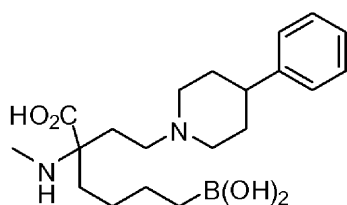
10

20

30

40

50



工程3において4-フェニルピペリジンをアミンとして使用した以外は実施例30に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(メチルアミノ)-2-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7.30-7.24 (m, 2 H), 7.22-

7.16 (m, 3 H), 3.62-3.51 (m, 2 H), 3.30-3.20 (m, 1 H), 3.12-2.96 (m, 3 H), 2.86-2.74 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.31-2.12 (m, 2 H), 2.09-1.97 (m, 2 H), 1.88-1.72 (m, 4 H), 1.39-1.28 (m, 2 H), 1.28-1.14-1.03 (m, 1 H), 0.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z

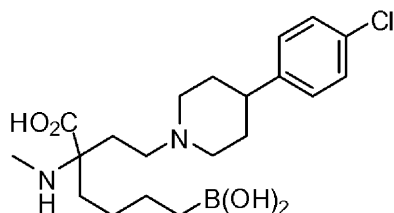
[341.5 ($\text{M} - 2 \times 18 + 1$)]

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の元素分析。計算値: C 49.50、H 8.10、N 5.77。実測値 C 49.46、H 7.88、N 5.87。

【 0 1 3 3 】

実施例37

6-ボロノ-2-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸の調製



工程3において4-(4-クロロフェニル)ピペリジンをアミンとして使用した以外は実施例30に記載の様式と類似の様式で6-ボロノ-2-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7.21

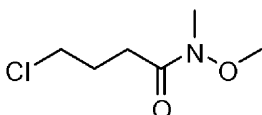
(d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 3.25-3.15 (m, 1 H), 3.08-2.92 (m, 3 H), 2.80-2.72 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.28-2.11 (m, 2 H), 2.02-1.90 (m, 2 H), 1.84-1.67 (m, 4 H), 1.31-1.22 (m, 2 H), 1.21-1.10 (m, 1 H), 1.10-0.98 (m, 1 H), 0.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [375.3/377.5 ($\text{M} - 2 \times 18 + 1$)]

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BClN}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の元素分析。計算値: C 46.22、H 7.37、N 5.39。実測値 C 46.46、H 7.66、N 5.50。

【 0 1 3 4 】

実施例38

2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサン酸の調製



【 0 1 3 5 】

工程1:

4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド

アルゴン下でN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(16.9g、0.173mol)およびトリエ

10

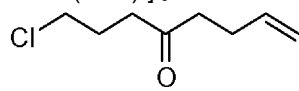
20

30

40

50

チルアミン (53mL、0.381mol) のジクロロメタン (240mL) 溶液を塩化4-クロロブチリル (20g、0.19mol) で40分かけて慎重に処理した。添加が完了した後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。固体トリエチルアミン塩酸塩を濾去し、残りの溶液を2N HCl水溶液 (x2)、1M K_2CO_3 および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗黄色油状物の4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド (21.8g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI MS $C_6H_{12}ClNO_2$ の実測値 m/z [166.0/168.0 (M+1)]。



【0136】

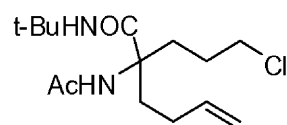
工程2:

1-クロロオクタ-7-エン-4-オン

火炎乾燥フラスコ中、アルゴン雰囲気下で、マグネシウム (7.8g、0.33mol) およびこのマグネシウムを覆うためにちょうど十分なTHF中の小さなヨウ素の結晶を、色が消失するまで穏やかな還流の温度に加熱した。4-ブromo-1-ブテン (32.5mL、0.321mol) のTHF (100mL) 溶液の約10%を一度に加え、褐色が出現するまで還流を続けた。溶液の残りを還流を続けながら滴下した。添加が完了した後、加熱を10分間維持し、その時点でほぼすべてのMgが溶解した。第2の4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド (21.3g、0.128mol) のTHF (200mL) 中冷却 (氷浴) 溶液に、このグリニャール試薬溶液を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、エーテルと飽和塩化アンモニウム水溶液との混合物に注いだ。層を分離し、水相をエーテルで抽出した。一緒にした抽出物を Mg_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗1-クロロオクタ-7-エン-4-オン (17g、85%) を黄色液体として得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 5.93 - 5.69 (m, 1 H),

5.11 - 4.92 (m, 2 H), 3.58 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.65 - 2.50 (m, 4 H), 2.41 - 2.26 (m, 2 H), 2.11 - 1.98 (qw, J = 6.5 Hz, 2 H)

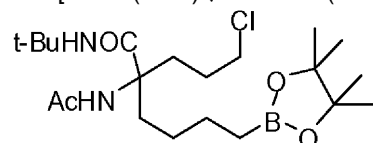


【0137】

工程3:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-クロロプロピル)ヘキサ-5-エンアミド

1-クロロオクタ-7-エン-4-オン (1g、6.22mmol)、t-ブチルイソニトリル (2.8mL、24.8mmol) および酢酸アンモニウム 2.8g (37.3mmol) の2,2,2-トリフルオロエタノール (3mL) 溶液を室温で攪拌した。出発ケトンが消費された時点で、反応液を酢酸エチルで希釈し、2M HClで反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を2M HClおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチル) による精製によって2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-クロロプロピル)ヘキサ-5-エンアミドを黄色油状物 1.7g (94%) として得た。ESI MS $C_{15}H_{27}ClN_2O_2$ の実測値 m/z [303 (M+1), 325.3 (M+23)]。



【0138】

工程4:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-クロロプロピル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド

10

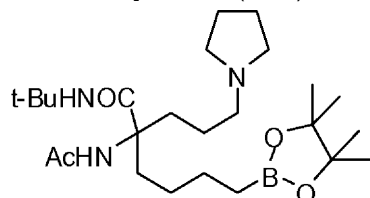
20

30

40

50

アルゴン下で、ビス(1,5-ジシクロオクタジエン)ジイリジウム(I)ジクロリド(100mg、3%mol)、ジフェニルホスフィノエタン(118mg、6%mol)および4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.8mL、19.8mmol)の乾燥ジクロロメタン(20mL)中冷却溶液(氷浴)を第2のオレフィン(1.5g、4.95mmol)の乾燥ジクロロメタン(20mL)溶液で処理した。4時間後、反応液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20~30%酢酸エチル)で精製して2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-クロロプロピル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミドを黄色油状物(1.6g、76%)として得た。ESI MS $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{BClN}_2\text{O}_4$ の実測値 m/z [431.5 (M+1)、453.5 (M+23)]。



10

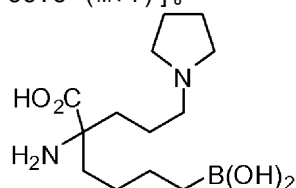
【0139】

工程5:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-クロロプロピル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド(0.39g、0.9mmol)のアセトニトリル溶液をNaI(10%mol)およびピロリジン(0.75mL、9mmol)で処理した。混合物を50℃に昇温させ、終夜攪拌した。室温に冷却後、反応液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して粗2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド(0.31g)を得た。この材料をさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI MS $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{BN}_3\text{O}_4$ の実測値 m/z [466.6 (M+1)]。

20



30

【0140】

工程6:

2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサン酸

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミドの6N HCl溶液を還流温度に終夜加熱した。室温に冷却後、混合物を濃縮乾固させ、分取HPLC(MeCNおよび水)で精製した。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3.52 -3.59 (m, 2 H), 3.15

40

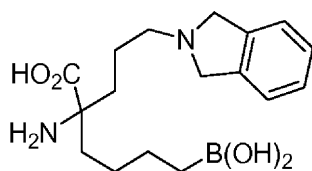
- 3.08 (m, 2 H), 3.01 - 2.94 (m, 2 H), 2.09 - 2.00 (m, 2 H), 1.94 - 1.66 (m, 7 H), 1.63 - 1.53 (m, 1 H), 1.37 - 1.25 (m, 3 H), 1.21 - 1.08 (m, 1 H), 0.698 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H). ESI MS

found for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [251 (M+1-2xH₂O)]

【0141】

実施例39

2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(イソインドリン-2-イル)プロピル)ヘキサン酸の調製



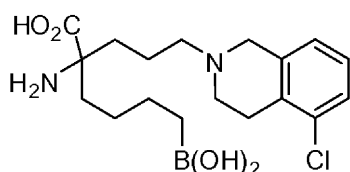
工程5においてイソインドリンをアミンとして使用した以外は実施例38に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(イソインドリン-2-イル)プロピル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 200 MHz) δ 7.37 (bs, 4 H), 4.91 - 4.80 (m, 2 H), 4.56 - 4.47 (m, 2 H), 3.51 - 3.38 (m, 2 H), 2.05 - 1.68 (m, 6 H), 1.48 - 1.05 (m, 4 H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [299.4 ($\text{M} - 2 \times 18 + 1$)]

【 0 1 4 2 】

実施例40

2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)ヘキサン酸の調製



工程5において5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミンとして使用した以外は実施例38に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)ヘキサン酸を調製した。

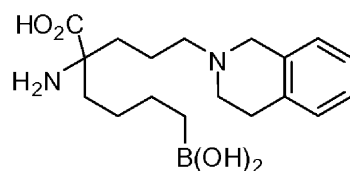
^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.54 - 4.47 (m, 1 H), 4.31 - 4.25 (m, 1 H), 3.82 - 3.74 (m, 1 H), 3.41 - 3.32 (m, 1 H), 3.32 - 3.20 (m, 2 H), 3.18 - 2.99 (m, 2 H), 2.00 - 1.83 (m, 4 H), 1.83 - 1.69 (m, 2 H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H).

ESI MS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [347.4/349.4 ($\text{M} - 2 \times 18 + 1$)]

【 0 1 4 3 】

実施例41

2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)ヘキサン酸の調製



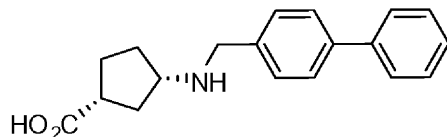
工程5において1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミンとして使用した以外は実施例38に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-(3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7.28 - 7.15 (m, 3 H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.52 - 4.45 (m, 1 H), 4.29 - 4.21 (m, 1 H), 3.75 - 3.67 (m, 1 H), 3.39 - 3.00 (m, 5 H), 2.00 - 1.68 (m, 6 H), 1.36 - 1.27 (m, 3 H), 1.20 - 1.10 (m, 1 H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [313.4 ($\text{M} - 2 \times 18 + 1$)]

【 0 1 4 4 】

実施例42

2-アミノ-2-(1R,3S)-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製

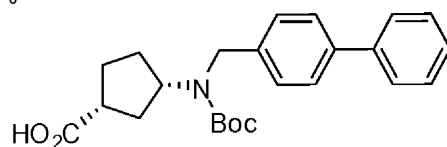


【 0 1 4 5 】

工程1:

(1R,3S)-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)シクロペンタンカルボン酸

(1R,3S)-3-アミノシクロペンタンカルボン酸(2.0g、15.5mmol)の無水メタノール(50mL)および酢酸(2mL)中攪拌溶液にビフェニルカルボキシアルデヒド(2.82g、15.5mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(6.57g、31mmol)を10分かけて数回に分けて加え、反応液を室温で4時間攪拌し、飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチル(3x30mL)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗(1R,3S)-3-(ビフェニル-4-イルメチル-アミノ)-シクロペンタンカルボン酸を得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。 $C_{19}H_{21}NO_2$ のm/z 予測値295.2; 実測値318.1 ($M + Na$)⁺、296.3 ($M + H$)⁺。



【 0 1 4 6 】

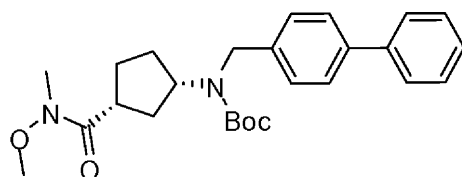
工程2:

(1R,3S)-3-((ビフェニル-4-イルメチル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタンカルボン酸

粗(1R,3S)-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンタンカルボン酸の酢酸エチル(25mL)および飽和NaHCO₃水溶液(25mL)中溶液にBoc無水物(6.76g、31mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。次に反応混合物を2N塩酸でpH 3~4に酸性化し、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中10~60%酢酸エチル)による精製によって(1R,3S)-3-((ビフェニル-4-イルメチル)-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-シクロ-ペンタンカルボン酸を白色固体(1.96g、32%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 4.46 (m, 3 H), 2.80 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.84 - 2.06 (m, 4 H), 1.75 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H); m/z for C₂₄H₂₉NO₄ expected 395.2; found 418.1 ($M + Na$)⁺, 396.1 ($M + H$)⁺



【 0 1 4 7 】

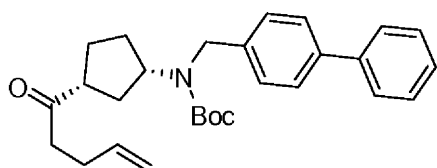
工程3:

tert-ブチル-ビフェニル-4-イルメチル-((1S,3R)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-シ

クロペンチル}-カルバメート

(1R,3S)-3-{(ピフェニル-4-イルメチル)-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}-シクロペンタンカルボン酸(930mg、2.35mmol)、DMAP(10mg)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(459mg、4.7mmol)のジクロロメタン(15mL)中攪拌溶液にEDC(901mg、4.7mmol)を数回に分けて加えた。トリエチルアミン(1.31mL、9.4mmol)を滴下し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。得られた溶液を水に注ぎ、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中10~60%酢酸エチル)による精製によってtert-ブチル-ピフェニル-4-イルメチル-{(1S,3R)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-シクロペンチル}-カルバメート(800mg、78%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 4.72 (br, s, 1 H), 4.49 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.64 - 2.01 (m, 5 H), 1.41 (s, 9 H)



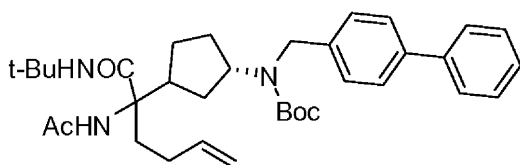
【0148】

工程4:

tert-ブチル-ピフェニル-4-イルメチル-{(1S,3R)-3-ペンタ-4-エノイルシクロペンチル}-カルバメート

窒素雰囲気下で、tert-ブチル-ピフェニル-4-イルメチル-{(1S,3R)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-シクロペンチル}-カルバメート(1.2g、2.74mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を0℃に冷却し、臭化3-ブテニルマグネシウム(THF中0.5M、13.7mL、6.85mmol)を滴下して処理した。溶液を0℃で1時間攪拌した後、室温に終夜昇温させた。得られた溶液を水に注ぎ、1N塩酸でpH 3~4に酸性化し、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)による精製によってtert-ブチル-ピフェニル-4-イルメチル-{(1S,3R)-3-ペンタ-4-エノイルシクロペンチル}-カルバメートを無色油状物(1.12g、94%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.62 d, $J=7.5$ Hz, (2 H), 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 5.80 (m, 1 H), 5.01 (m, 2 H), 4.48 m, (3 H), 2.92 (m, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 2.37 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 1.74 - 1.94 (m, 4 H), 1.48 - 1.66 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H)



【0149】

工程5:

tert-ブチル-(1S,3S)-3-{(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)シクロペンチル-ピフェニル-4-イルメチル}-カルバメートおよびtert-ブチル-(1S,3R)-3-{(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)シクロペンチル-ピフェニル-4-イルメチル}-カルバメート

tert-ブチル-ピフェニル-4-イルメチル-{(1S,3R)-3-ペンタ-4-エノイルシクロペンチル}-カルバメート(402mg、0.93mmol)および酢酸アンモニウム(716mg、9.3mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(1mL)溶液をtert-ブチルイソシアニド(387mg、0.53mL、4.65mmol)で処理した。室温で2日間攪拌後、反応混合物を分液漏斗に加え、水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2x20mL)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中10~60%酢酸エチル)による精製によって無色泡状物(120mg、22%)としてのtert-ブチル-(1S,3S)-3-{(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)シクロペンチル-ピフェニル-4-イルメチル}-カルバメート;

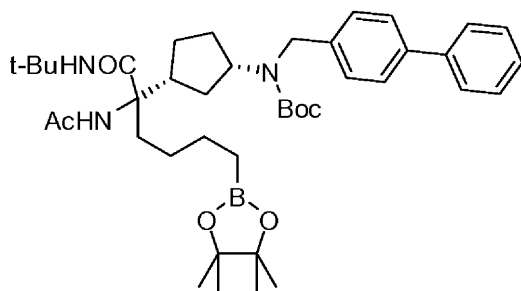
¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.00 (br s, NH, 1 H), 6.18 (br s, NH, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 4.50 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H), 4.31 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 1.94 - 2.10 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.72 - 1.88 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.36 (s, 9 H), 1.21 - 1.56 (m, 3 H)

、および無色泡状物(360mg、67%)としてのtert-ブチル-(1S,3R)-3-{(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)シクロペンチル-ピフェニル-4-イルメチル}-カルバメート;

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.27 (m (2 Ar-H + NH), 3 H), 6.87 (d, *J* = 11.5 Hz, NH, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 4.45 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.76 - 2.00 (m, 3 H), 1.52 - 1.72 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 1.21 - 1.56 (m, 3 H)

を得た。



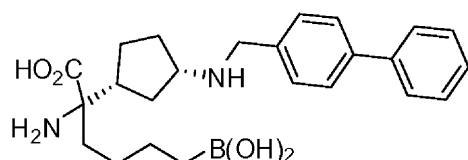
【 0 1 5 0 】

工程6:

tert-ブチル-(1S,3R)-3-{[2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサン-2-イル]シクロペンチル-ピフェニル-4-イルメチル}-カルバメート

tert-ブチル-(1S,3R)-3-{(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)シクロペンチル-ピフェニル-4-イルメチル}-カルバメート(360mg、0.63mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液をクロロ-1,5-シクロオクタジエンイリジウム(I)二量体(13mg、3mol%)および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(15mg、6mol%)で処理した。溶液を0℃で30分間攪拌した後、4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(0.091mL、9.9mmol)を滴下し、次に反応液を0℃で1時間攪拌した後、室温に終夜昇温させた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラ

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.26 (m (2 Ar-H + NH), 3 H), 6.85 (d, *J* = 10.5 Hz, NH, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 2.62 - 2.95 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.76 - 2.00 (m, 3 H), 1.52 - 1.72 (m, 5 H), 1.43 (s, 9 H), 1.34 (s, 9 H), 1.24 (s, 12 H), 1.21- 1.36 (m, 2 H), 1.05 (m, 1 H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H); *m/z* for C₄₁H₆₂BN₃O₆ expected 703.5; found 726.4 (M + Na)⁺, 704.5 (M + H)⁺, 648.4 (M + H-*i*Bu)⁺, 604.1 (M+H-Boc)⁺



工程7:

tert-ブチル-(1S,3R)-3-{[2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサン-2-イル]シクロペンチル-ビフェニル-4-イルメチル}-カルバメート(310mg)を6N塩酸に懸濁させた後、Biotageマイクロ波反応器中で170℃に30分間攪拌下で加熱した。室温に冷却後、反応混合物を分液漏斗に移し、脱イオン水(15mL)で希釈し、ジクロロメタン(2x15mL)で洗浄した。水層を濃縮して帯黄白色固体を得て、これを逆相HPLC(水中10~100%アセトニトリル)で精製した。生成物を含む画分を6N HClで酸性化した後、濃縮して2-アミノ-2-(1R,3S)-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸(78mg)を二塩酸塩として得た。

¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.42 (m, 4 H), 7.34 (m, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 3.57 (sept, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 2.00 - 2.41 (m, 3 H), 1.48 - 1.94 (m, 5 H), 1.30 (m, 3 H), 1.11 (m, 1 H), 0.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H); m/z for C₂₄H₃₃BN₂O₄ expected 424.3; found 425.2 (M + H)⁺, 407.2 (M+H-H₂O)⁺, 389.3 (M+H-2H₂O)⁺

实施例43

OC(=O)[C@H](CCCC[B-](O)(O)O)C1CCCC1NCCc2ccc(cc2)-c3ccccc3

前述のUgi縮合反応から得た少量生成物tert-ブチル-(1S,3S)-3-{(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)シクロペンチル-ビフェニル-4-イル

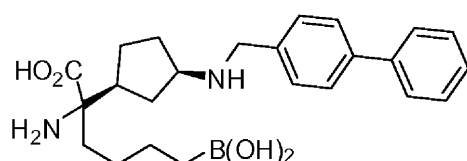
メチル}-カルバメート(実施例42)から(1R,3S)ジアステレオ異性体と類似の様式で2-アミノ-2-(1S,3S)-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸を調製した。生成物を逆相HPLC(水中10~100%アセトニトリル)で精製した。生成物を含む画分を6N HClで酸性化した後、濃縮して2-アミノ-2-(1S,3S)-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸(22mg)を二塩酸塩として得た。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.67 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.63 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.45 (m, 4 H), 7.36 (m, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.76 (m, 4 H), 1.24 - 1.46 (m, 4 H), 1.13 (m, 1 H), 0.69 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ expected 424.3; found 425.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 407.3 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^+$, 389.1 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$) $^+$

【 0 1 5 3 】

実施例44

2-アミノ-2-(1S,3R)-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



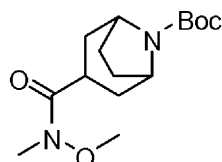
実施例42において概説した合成順序用の初期出発原料としてアミノ酸(1S,3R)-3-アミノシクロペンタンカルボン酸を使用して、2-アミノ-2-(1R,3S)-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸と同一の様式で、2-アミノ-2-(1S,3R)-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ)-シクロペンチル)-6-ボロノヘキサン酸を調製した。標記化合物を二塩酸塩(72mg)として単離した。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.66 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.45 (m, 4 H), 7.37 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 3.61 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 2.05-2.46 (m, 3 H), 1.50-1.96 (m, 5 H), 1.32 (m, 3 H), 1.14 (m, 1 H), 0.69 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ expected 424.3; found 425.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 407.3 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^+$, 389.5 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$) $^+$

【 0 1 5 4 】

実施例45

2-アミノ-6-ボロノ-2-((1R,5S)-8-(4-クロロベンジル)-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]-オクタン-3-イル)-ヘキサン酸の調製



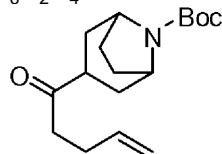
【 0 1 5 5 】

工程1:

tert-ブチル 3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

(1R,5S)-8-(tert-ブトキシカルボニル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸(2.0g、7.8mmol)、DMAP(10mg)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.52g、15.6mmol)のジクロロメタン(20mL)中攪拌溶液にEDC(2.99g、15.6mmol)を数回に分けて加えた

。トリエチルアミン(4.37mL、31.33mmol)を滴下し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。得られた溶液を水に注ぎ、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮してtert-ブチル 3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.7g、73%)を無色油状物として得て、これをさらに精製せずに使用した。 $C_{15}H_{26}N_2O_4$ のm/z 予測値298.2; 実測値321.3 (M + Na)⁺、299.3 (M + H)⁺。



10

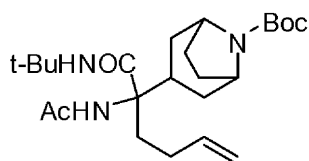
【0156】

工程2:

tert-ブチル 3-ペンタ-4-エノイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート
窒素雰囲気下で、tert-ブチル 3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.7g、5.7mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液を0℃に冷却し、臭化3-ブテニルマグネシウム(THF中0.5M、28.5mL、14.3mmol)を滴下して処理した。溶液を0℃で1時間攪拌した後、室温に終夜昇温させた。得られた溶液を水に注ぎ、1N塩酸でpH 3~4に酸性化し、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0~25%酢酸エチル)による精製によって(1R,5S)-tert-ブチル-3-ペンタ-4-エノイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸を無色油状物(1.45g、87%)として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.81 (m, 1 H), 5.01 (m, 2 H), 4.29 (br s, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.32 (q, J = 7 Hz, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.83 (t, J = 12.5 Hz, 2 H), 1.60-1.71 (m, 5 H)および1.48(s, 9 H); m/z for C₁₇H₂₇NO₃ expected 293.2; found 316.3 (M + Na)⁺, 294.3 (M + H)⁺



30

【0157】

工程3:

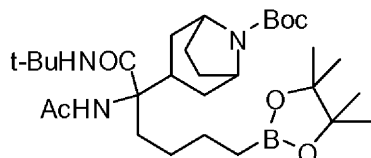
(1R,5S)-tert-ブチル-3-(2-アセトアミド)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸

(1R,5S)-tert-ブチル-3-ペンタ-4-エノイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸(1.45g、4.95mmol)および酢酸アンモニウム(3.82g、49.5mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(4mL)溶液をtert-ブチルイソシアニド(2.06g、2.60mL、24.75mmol)で処理した。室温で3日間攪拌後、反応混合物を分液漏斗に加え、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2x20mL)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中10~60%酢酸エチル)による精製によって(1R,5S)-tert-ブチル-3-(2-アセトアミド)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸を無色泡状物(1.91g、89%)として得た。

40

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 6.90 (s, NH, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 5.59 (s, NH, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 4.15 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.74 - 1.96 (m, 3 H), 1.50 - 1.72 (m, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.38 (s, 9 H), 1.20 - 1.36 (m, 1 H)



10

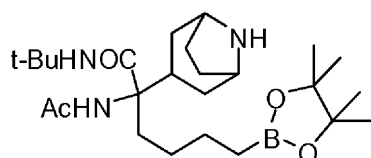
【 0 1 5 8 】

工程4:

(1R,5S)-tert-ブチル-3-{2-アセトアミド}-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサン-2-イル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸

(1R,5S)-tert-ブチル-3(2-アセトアミド)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサ-5-エン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸(1.91g、4.4mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液をクロロ-1,5-シクロオクタジエンイリジウム(I)二量体(88mg、3mol%)および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(105mg、6mol%)で処理した。溶液を0℃で30分間攪拌した後、4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(0.96mL、6.6mmol)を滴下し、次に反応液を0℃で1時間攪拌した後、室温に終夜昇温させた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中30~70%酢酸エチル)による精製によって(1R,5S)-tert-ブチル-3-{2-アセトアミド}-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサン-2-イル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸を無色油状物(1.9g、77%)として得た。C₃₀H₅₄BN₃O₆のm/z 予測値563.4; 実測値586.2 (M + Na)⁺、564.2 (M + H)⁺、508.5 (M + H-iBu)⁺。

20



30

【 0 1 5 9 】

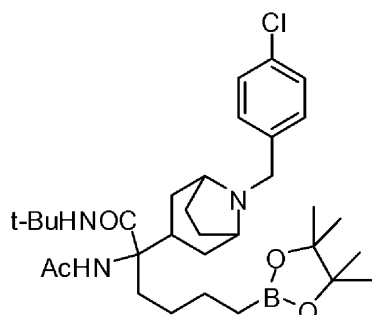
工程5:

2-アセトアミド-2-{(1R,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムド

(1R,5S)-tert-ブチル-3-{2-アセトアミド}-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサン-2-イル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸(400mg、0.75mmol)のジオキサン(2mL)中攪拌溶液にジオキサン中4N塩化水素(0.94mL、3.76mmol)を加えた。溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮して無色泡状物を得た。泡状物を酢酸エチル(20mL)と飽和NaHCO₃溶液(20mL)との混合物に溶解させ、5分間攪拌した。相を分離し、水相を酢酸エチル(3x10mL)でさらに抽出した。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して2-アセトアミド-2-{(1R,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムドを得て、これをさらに精製せずに使用した(340mg、97%)。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.71 br s, NH, (1 H), 5.71 (s, NH, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.48 (br s, NH, 1 H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.48-1.76 (m, 5 H), 1.11-1.46 (m, 8 H), 1.30 (s, 9 H), 1.16 (s, 12 H), 0.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H); m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{BN}_3\text{O}_4$ expected 463.4; found 464.4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$



10

【 0 1 6 0 】

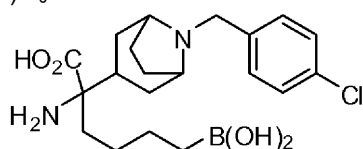
工程6:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-{(1R,5S)-8-(4-クロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムド

20

2-アセトアミド-2-{(1R,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムド (170mg, 0.37mmol) および 4-クロロベンズアルデヒド (104mg, 0.74mmol) および 酢酸 (44mg, 41 μL , 0.74mmol) の 1,2-ジクロロエタン (1mL) 溶液を室温で30分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (196mg, 0.93mmol) で処理した。24時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10mL) で反応停止させ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20mL) で希釈し、ジクロロメタン (3x20mL) で抽出した。一緒にした有機相を収集し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-{(1R,5S)-8-(4-クロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムドを淡黄色油状物として得て、これを次の工程に直ちに使用した。 $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{BClN}_3\text{O}_4$ の m/z 予測値 587.4; 実測値 589.7 ($\text{M} + \text{H} (^{37}\text{Cl})$) $^+$, 588.0 ($\text{M} + \text{H} (^{35}\text{Cl})$) $^+$ 。

30



【 0 1 6 1 】

工程7:

2-アミノ-6-ボロノ-2-{(1R,5S)-8-(4-クロロベンジル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-イル}-ヘキサナム酸

40

前工程で得た粗2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-{(1R,5S)-8-(4-クロロベンジル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムドの溶液を6N塩酸に懸濁させた後、Biotageマイクロ波反応器中で170 に30分間攪拌下で加熱した。室温に冷却後、反応混合物を分液漏斗に移し、脱イオン水 (15mL) で希釈し、ジクロロメタン (2x15mL) で洗浄した。水層を濃縮して帯黄白色固体を得て、これを逆相HPLC (水中10~100%アセトニトリル) で精製した。生成物を含む画分を6N HClで酸性化した後、濃縮して2-アミノ-6-ボロノ-2-{(1R,5S)-8-(4-クロロベンジル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-イル}-ヘキサナム酸 (29mg) を二塩酸塩として得た。

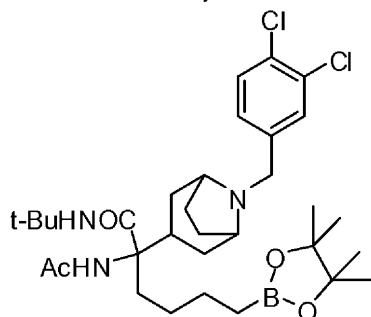
^1H NMR (D_2O ,

400 MHz) δ 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 2.35 (m, 3 H), 1.90-2.05 (m, 4 H), 1.62-1.82 (m, 4 H), 1.33 (m, 3 H), 1.12 (m, 1 H) および 0.71 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); m/z for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_4$ expected 408.2; found 409.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 391.3 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^+$, 373.3 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$) $^+$

【 0 1 6 2 】

実施例46

2-アミノ-6-ボロノ-2-((1R,5S)-8-(3,4-ジクロロベンジル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-イル)-ヘキサン酸の調製

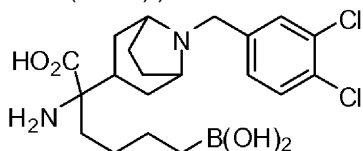


【 0 1 6 3 】

工程1:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-((1R,5S)-8-(3,4-ジクロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサナムド

2-アセトアミド-2-((1R,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-tert-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムド (170mg、0.37mmol) および 3,4-ジクロロベンズアルデヒド (129mg、0.74mmol) および 酢酸 (44mg、41 μL 、0.74mmol) の 1,2-ジクロロエタン (1mL) 溶液を室温で 30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (196mg、0.93mmol) で処理した。24 時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10mL) で反応停止させ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20mL) で希釈し、ジクロロメタン (3x20mL) で抽出した。一緒にした有機相を収集し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して 2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-((1R,5S)-8-(3,4-ジクロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムドを淡黄色油状物として得て、これを次の工程に直ちに使用した。 $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ の m/z 予測値 621.3; 実測値 644.5 ($\text{M} + \text{Na} (^{35}\text{Cl})$) $^+$ 、622.1 ($\text{M} + \text{H} (^{35}\text{Cl})$) $^+$ 。



【 0 1 6 4 】

工程2:

2-アミノ-6-ボロノ-2-((1R,5S)-8-(3,4-ジクロロベンジル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-イル)-ヘキサン酸

前工程で得た粗 2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-((1R,5S)-8-(3,4-ジクロロベンジル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ヘキサナムドの溶液を 6N 塩酸に懸濁させた後、Biotage マイクロ波反応器中で 170 $^{\circ}\text{C}$ に 30 分間攪拌下で加熱した。室温に冷却後、反応混合物を分液漏斗に移し、

脱イオン水(15mL)で希釈し、ジクロロメタン(2x15mL)で洗浄した。水層を濃縮して帯黄白色固体を得て、これを逆相HPLC(水中10~100%アセトニトリル)で精製した。生成物を含む画分を6N HClで酸性化した後、濃縮して2-アミノ-6-ボロノ-2-((1R,5S)-8-(3,4-ジクロロベンジル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-イル)-ヘキサン酸(28mg)を二塩酸塩として得た。

^1H NMR (D_2O ,

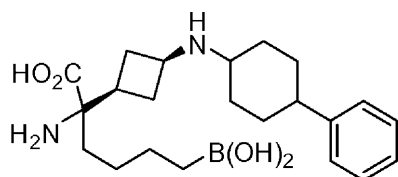
400 MHz) δ 7.62 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.99 (br s, 2 H), 2.38 (m, 3 H), 1.88-2.05 (m, 4 H), 1.65-1.85 (m, 4 H), 1.33 (m, 3 H), 1.14 (m, 1 H) および 0.71 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); m/z for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ expected 442.2; found 443.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 425.1 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^+$, 407.2 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$) $^+$

10

【 0 1 6 5 】

実施例47

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-フェニルシクロヘキシルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)の調製



20

工程6において4-フェニルシクロヘキサンカルボアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(4-フェニルシクロヘキシルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O) δ 7.46 –

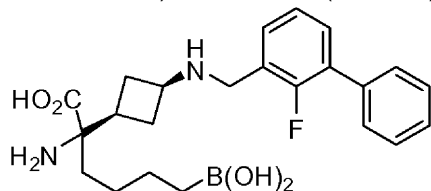
7.10 (m, 5 H), 3.74 (m, 1 H), 3.42 – 3.07 (m, 1 H), 2.76 – 2.26 (m, 5 H), 2.14 – 1.96 (m, 2 H), 1.96 – 1.60 (m, 8 H), 1.60 – 1.43 (m, 1 H), 1.43 – 1.24 (m, 3 H), 1.24 – 1.03 (m, 1 H), 0.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [403($\text{M} + 1$)]

30

【 0 1 6 6 】

実施例48

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2-フルオロビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)の調製



40

工程6において2-フルオロビフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2-フルオロビフェニル-3-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR

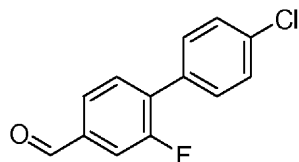
(D_2O) δ 7.63 – 7.34 (m, 6 H), 7.23 – 7.10 (m, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 2.62 – 2.23 (m, 4 H), 2.10 – 1.80 (m, 2 H), 1.74 – 1.60 (m, 1 H), 1.40 – 1.07 (m, 4 H), 0.71 (m, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BFN}_2\text{O}_4$ m/z [429($\text{M} + 1$)]

【 0 1 6 7 】

50

実施例49

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-3-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



【0168】

工程1:

10

4'-クロロ-2-フルオロ-ビフェニル-4-カルボアルデヒド

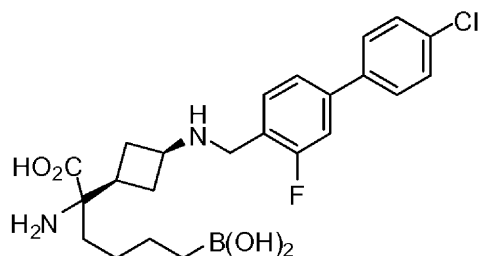
1-クロロ-4-ヨードベンゼン(250mg、1.05mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36mg、0.5mmol)および炭酸ナトリウム(332mg、3.13mmol)の水(1mL)およびジオキサン(2mL)の溶液中混合物に2-フルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸(263mg、1.57mmol)を加えた。混合物をマイクロ波反応器中、130 で22分間反応させた。冷却後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機溶媒を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘプタン中酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物(220mg、0.94mmol、90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 10.02 (s, 1 H), 7.75 (d, J =

20

7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H),

7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)



30

【0169】

工程2:

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-3-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸

工程6において4'-クロロ-2-フルオロ-ビフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-3-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.50 – 7.29 (m, 7 H), 4.14 (s, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 2.61

40

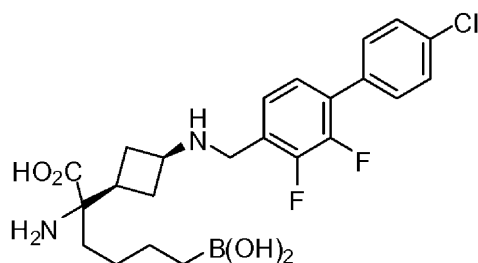
– 2.22 (m, 4 H), 1.98 (m, 1 H), 1.90 – 1.77 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.37 – 1.21 (m, 3 H), 1.18

– 1.04 (m, 1 H), 0.67 (t, J = 7.1 Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BClFN}_2\text{O}_4$ m/z [463(M + 1)]

【0170】

実施例50

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-2,3-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)の調製



工程6において4'-クロロ-2,3-ジフルオロビフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用し、これを実施例49、工程1に記載の方法を使用して調製した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-2,3-ジフル

10

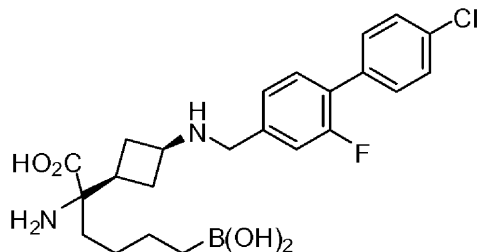
ルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。
 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.46 (dd, $J = 20.0, 8.0$ Hz, 4 H), 7.25 (m, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 2.64 – 2.26 (m, 4 H), 2.00 (q, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.41 – 1.22 (m, 3 H), 1.20 – 1.06 (m, 1 H), 0.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BClF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [481(M + 1)]

【 0 1 7 1 】

実施例51

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-2-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

20



工程6において4'-クロロ-2-フルオロビフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用し、これを実施例49、工程1に記載の方法を使用して調製した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-2-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

30

$^1\text{H NMR}$

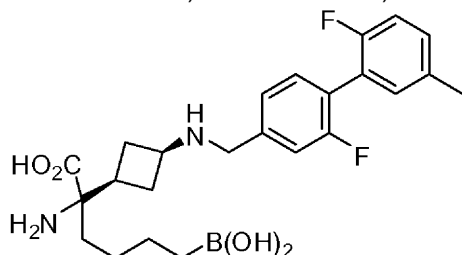
(D_2O) δ 7.43 – 7.18 (m, 7 H), 4.10 (s, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 2.62 – 2.28 (m, 4 H), 2.03 (q, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.92 – 1.78 (m, 1 H), 1.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 1.41 – 1.24 (m, 3 H), 1.23 – 1.08 (m, 1 H), 0.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BClFN}_2\text{O}_4$ m/z [463(M + 1)]

【 0 1 7 2 】

実施例52

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2'-ジフルオロ-5'-メチルビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

40



工程6において2,2'-ジフルオロ-5'-メチルビフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒ

50

ドとして使用し、これを実施例49、工程1に記載の方法を使用して調製した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2'-ジフルオロ-5'-メチルピフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

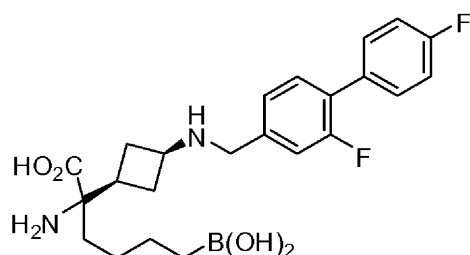
^1H NMR (D_2O) δ 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.36 – 7.18 (m, 4 H), 7.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 3.71 (m, 1 H), 2.70 – 2.35 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.05 (q, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 1.47 – 1.29 (m, 3 H), 1.27 – 1.11 (m, 1 H), 0.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [461(M + 1)]

10

【 0 1 7 3 】

実施例53

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,4'-ジフルオロピフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)の調製



20

工程6において2,4'-ジフルオロピフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用し、これを実施例49、工程1に記載の方法を使用して調製した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,4'-ジフルオロピフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

^1H NMR (D_2O) δ 7.52 – 7.36 (m, 3 H), 7.32 – 7.21 (m, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.67 (qt, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.67 – 2.29 (m, 4 H), 2.05 (q, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.96 – 1.83 (m, 1 H), 1.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 1.44 – 1.26 (m, 3 H), 1.26 – 1.08 (m, 1 H), 0.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H).

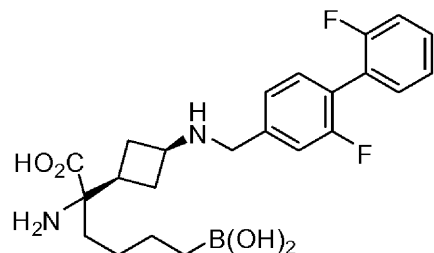
30

MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [447(M + 1)]

【 0 1 7 4 】

実施例54

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2'-ジフルオロピフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)の調製



40

工程6において2,2'-ジフルオロピフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用し、これを実施例49、工程1に記載の方法を使用して調製した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2'-ジフルオロピフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

^1H NMR (D_2O) δ 7.53 – 7.38 (m, 3 H), 7.36 – 7.19 (m, 4 H), 4.18 (s, 2 H), 3.70 (qt, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.67 – 2.30 (m, 4 H), 2.06 (q, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.99 – 1.86 (m, 1 H), 1.73 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 1.46 – 1.28 (m, 3 H), 1.27 – 1.12 (m, 1 H), 0.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS

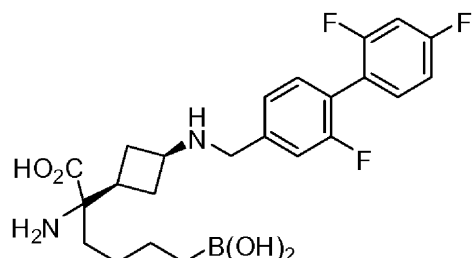
found for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [447($M + 1$)]

【 0 1 7 5 】

実施例55

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2',4'-トリフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

10



工程6において2,2',4'-トリフルオロビフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用し、これを実施例49、工程1に記載の方法を使用して調製した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((2,2',4'-トリフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

20

^1H NMR (D_2O) δ 7.49 – 7.23 (m, 4 H), 7.07 – 6.96 (m, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.70 (qt, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.70 – 2.30 (m, 4 H), 2.06 (q, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.99 – 1.85 (m, 1 H), 1.73 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 1.45 – 1.28 (m, 3 H), 1.26 – 1.11 (m, 1 H), 0.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS

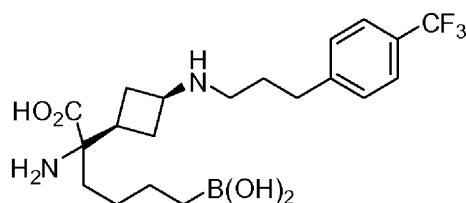
found for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [465($M + 1$)]

【 0 1 7 6 】

実施例56

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製

30



工程6において3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパナールをアルデヒドとして使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸を調製した。

40

^1H NMR

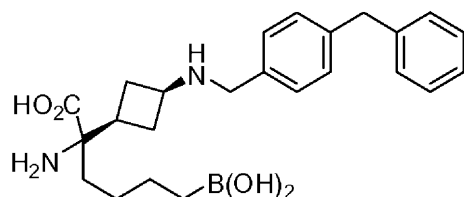
(D_2O , 300 MHz) δ 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.59 - 3.51 (m, 1 H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.54 - 2.21 (m, 4 H), 1.98 - 1.82 (m, 4 H), 1.66 - 1.59 (m, 1 H), 1.36 - 1.25 (m, 3 H), 1.13 - 1.08 (m, 1 H), 0.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [431.4 ($M + 1$)]

【 0 1 7 7 】

50

実施例57

(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(4-ベンジルベンジルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



工程6において4-ベンジルベンズアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-2-((1s,3R)-3-(4-ベンジルベンジルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

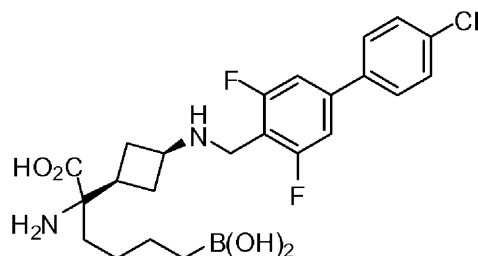
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.40 – 7.23 (m, 9

H), 4.11 (s, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.66 (qt, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.66 – 2.26 (m, 4 H), 2.06 – 1.85 (m, 2 H), 1.72 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 1.48 – 1.30 (m, 3 H), 1.27 – 1.13 (m, 1 H), 0.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [425($M + 1$)]

【 0 1 7 8 】

実施例58

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



工程6において4'-クロロ-3,5-ジフルオロビフェニル-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用し、これを実施例49、工程1に記載の方法を使用して調製した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((4'-クロロ-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

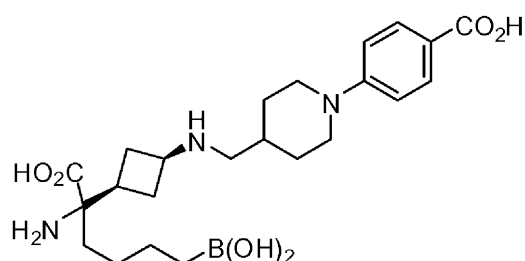
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H),

7.34 (s, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.78 (qt, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.73 – 2.34 (m, 4 H), 2.08 (q, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 2.01 – 1.88 (m, 1 H), 1.81 – 1.68 (m, 1 H), 1.49 – 1.31 (m, 3 H), 1.29 – 1.14 (m, 1 H), 0.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BClF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [481($M + 1$)]

【 0 1 7 9 】

実施例59

4-(4-(((1R,3s)-3-((S)-1-アミノ-5-ボロノ-1-カルボキシペンチル)シクロブチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸の調製



10

20

30

40

50

工程6において4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)安息香酸をアルデヒドとして使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で4-(4-(((1R,3s)-3-((S)-1-アミノ-5-ボロノ-1-カルボキシペンチル)シクロブチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸(ラセミ)を調製した。

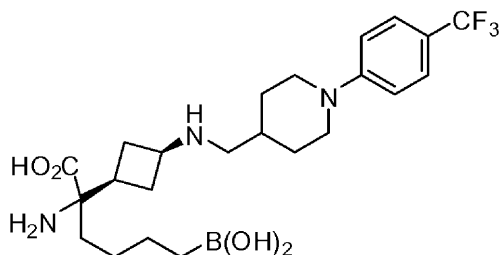
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.89 – 3.80 (m, 2 H), 3.78 – 3.66 (m, 3 H), 3.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.72 – 2.36 (m, 4 H), 2.34 – 2.18 (m, 3 H), 2.15 – 2.04 (m, 1 H), 2.04 – 1.92 (m, 1 H), 1.91 – 1.71 (m, 3 H), 1.51 – 1.32 (m, 3 H), 1.29 – 1.16 (m, 1 H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BN}_3\text{O}_6$ m/z [444(M – $\text{H}_2\text{O} + 1$)]

10

【 0 1 8 0 】

実施例60

(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸の調製



20

工程6において1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例1に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-((1s,3R)-3-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチルアミノ)シクロブチル)ヘキサン酸(ラセミ)を調製した。

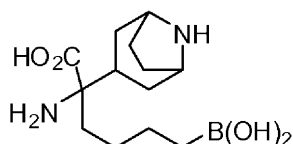
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 3.86 – 3.77 (m, 2 H), 3.77 – 3.65 (m, 3 H), 3.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.71 – 2.34 (m, 4 H), 2.32 – 2.15 (m, 3 H), 2.13 – 2.02 (m, 1 H), 2.02 – 1.91 (m, 1 H), 1.90 – 1.68 (m, 3 H), 1.49 – 1.30 (m, 3 H), 1.28 – 1.13 (m, 1 H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ m/z [485(M + 1)]

30

【 0 1 8 1 】

実施例61

2-アミノ-2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



40

工程6を除外した以外は実施例45に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-ボロノヘキサン酸を調製した。

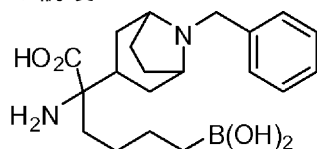
$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 4.01 (s, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.11–1.58 (m, 10H), 1.40 – 1.24 (m, 3H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.69 (t, $J = 6.4$, 2H). MS found for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [285(M + 1)]

【 0 1 8 2 】

50

実施例62

2-アミノ-2-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



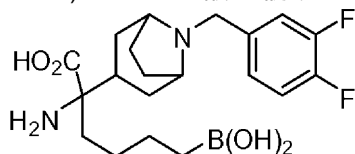
工程6においてベンズアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例45に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-2-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-ボロノヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.51 (s, 5H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.55 – 2.35 (m, 3H), 2.13–1.65 (m, 8H), 1.49 – 1.30 (m, 3H), 1.28 – 1.10 (m, 1H), 0.77 (t, J = 6.9, 2H). MS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [375(M + 1)]

【 0 1 8 3 】

実施例63

2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(3,4-ジフルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸の調製



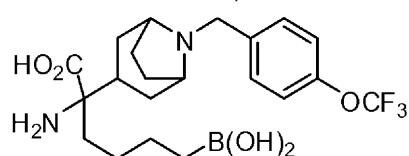
工程6において3,4-ジフルオロベンズアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例45に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(3,4-ジフルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.50 – 7.24 (m, 5H), 4.16 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.55 – 2.31 (m, 3H), 2.12–1.66 (m, 8H), 1.47 – 1.27 (m, 3H), 1.26 – 1.10 (m, 1H), 0.75 (t, J = 6.9, 2H). MS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [411(M + 1)]

【 0 1 8 4 】

実施例64

2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸の調製



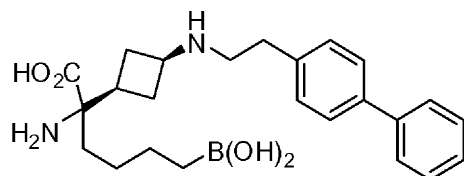
工程6において4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒドをアルデヒドとして使用した以外は実施例45に記載の様式と類似の様式で2-アミノ-6-ボロノ-2-(8-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ヘキサン酸を調製した。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.62 (d, J = 7.9, 2H), 7.44 (d, J = 7.9, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.57 – 2.37 (m, 3H), 2.16 – 1.70 (m, 8H), 1.53 – 1.32 (m, 3H), 1.31 – 1.13 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.0, 2H). MS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ m/z [459(M + 1)]

【 0 1 8 5 】

実施例65

(S)-2-アミノ-2-((1*s*,3*R*)-3-(2-(ビフェニル-4-イル)エチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



工程6において(S)-2-アミノ-6-ボロノ-2-イソプロピルヘキサン酸をアミンとして使用した以外は実施例27に記載の様式と類似の様式で(S)-2-アミノ-2-((1*s*,3*R*)-3-(2-(ビフェニル-4-イル)エチルアミノ)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸を調製した。

10

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7.70 - 7.61 (m, 5 H), 7.51 - 7.44 (m, 2 H), 7.41 - 7.34 (m, 2 H), 3.60 - 3.51 (m, 1 H), 3.50 - 3.17 (m, 2 H), 3.03 - 2.93 (m, 2 H), 2.52 - 2.25 (m, 4 H), 1.97 - 1.75 (m, 2 H), 1.64 - 1.53 (m, 1 H), 1.39 - 1.22 (m, 3 H), 1.16 - 1.07 (m, 1 H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [425.1 ($\text{M}+1$)]

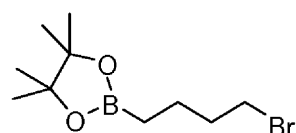
【 0 1 8 6 】

実施例66

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イルアミノ)エチル)ヘキサン酸の調製

20

工程1:



2-(4-ブロモブチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

溶融するまで緩やかに昇温させた後、4-プロモ-1-ブチルボロン酸カテコールエステル(112.2g、0.44mol、1.0当量)を窒素流下で三口500mL丸底フラスコに加え、新たに蒸留されたTHF(150mL、3.0M)で希釈し、ピナコール(104.0g、0.88mol、2当量)で1回で処理した。窒素雰囲気下で16時間攪拌後、得られた溶液を濃縮した。粗生成物をヘプタン(500mL)で希釈し、氷水浴中で冷却した。1時間後、析出したカテコールを濾去し、得られた溶液を、ヘプタンで湿潤させたシリカゲルのショートパッド(500g)を通じて濾過した。5%酢酸エチルのヘプタン溶液(700mL)および10%酢酸エチルのヘプタン溶液(700mL)で溶離させた後、濾液を濃縮して2-(4-ブロモブチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを無色油状物(112.7g、97%)として得た。

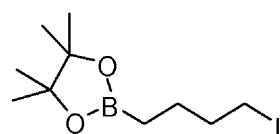
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.90 - 1.78 (m, 2 H), 1.58 - 1.44 (m, 2 H), 1.26 (s, 12 H), 0.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BBro}_2$: expected 262.1; found 263.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

40

【 0 1 8 7 】

工程2:



2-(4-ヨードブチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

窒素雰囲気下で、2-(4-ブロモブチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(46.2g、0.176mol、1.0当量)およびヨウ化ナトリウム(52.8g、0.35mol、2当量)のアセト

50

ン(176mL、1.0M)溶液を50 に4時間加熱した。室温に冷却後、溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をヘプタン(200mL)で希釈し、ヘプタンで湿潤させたシリカゲルのショートパッド(300g)を通じて濾過した。10%酢酸エチルのヘプタン溶液(500mL)で溶離させた後、濾液を濃縮して2-(4-ヨードブチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを無色油状物(53.5g、98%)として得た。

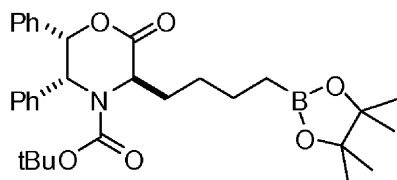
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.18 (t, $J =$

7.2 Hz, 2 H), 1.90 -1.78 (m, 2 H), 1.58-1.44 (m, 2 H), 1.24 (s, 12 H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BIO}_2$: expected 310.1; found 311.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

【 0 1 8 8 】

10

工程3:



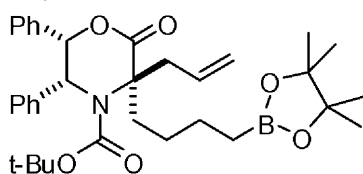
(3R,5R,6S)-tert-ブチル 2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブチル)モルホリン-4-カルボキシレート

(2S,3R)-tert-ブチル 6-オキソ-2,3-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレート(4.69g、13.27mmol)および2-(4-ヨードブチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(d 1.38、5.96mL、8.23g、26.5mmol、2当量)のTHF(66mL、0.2M)およびHMPA(6.6mL)中溶液を-78 に冷却し、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(14.6mL、1.0M、1.1当量)を5分にわたって滴下して処理し、1時間攪拌した。室温に昇温させてさらに2時間攪拌した後、溶液を0 に冷却し、0.5N HCl(2~3当量)で反応停止させた。得られた溶液をヘプタンで希釈し、水および飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。MPLC(6カラム体積にわたってヘプタン中1~60%酢酸エチル)による精製によって(3R,5R,6S)-tert-ブチル 2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-(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)ブチル)モルホリン-4-カルボキシレートを白色固体(6.66g、94%)として得た。ESI-LCMS m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{BNO}_2$ の計算値: 予測値535.3; 実測値536.4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 1 8 9 】

30

工程4:



(3R,5R,6S)-tert-ブチル 3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-(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)ブチル)モルホリン-4-カルボキシレート

(3R,5R,6S)-tert-ブチル 2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-(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)ブチル)モルホリン-4-カルボキシレート(5.00g、9.34mmol)およびTMEDA(10mL、65mmol、7当量)のTHF(51mL、0.2M)溶液を-78 に冷却し、ヨウ化アリル(17mL、187mmol、20当量)およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(47mL、THF中0.9M、46.7mmol、5当量)を滴下して処理し、30分間攪拌した。添加が完了した時点で、冷却浴を取り外し、混合物を終夜攪拌した。TLCにより完了した時点で、反応混合物を0.5N HCl(5~10当量)で反応停止させ、ヘプタンで希釈し、水および飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。MPLC(6カラム体積にわたってヘプタン中1~60%酢酸エチル)による精製によって(3R,5R,6S)-tert-ブチル 3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-(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)ブチル)モルホリン-4-カルボキシレートを無色油状物(5.2g、96%)として得た。 R_f 0.55(ヘプタン中30%酢酸エチル);

40

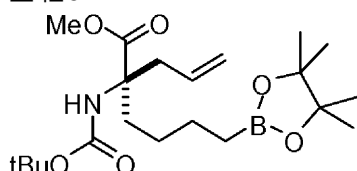
50

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.39 -7.14 (m, 10 H), 7.10 (dd, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H), 6.08 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 5.95-5.80 (m, 1 H), 5.27-5.17 (m, 2 H), 3.30 -3.15 (m, 1 H), 2.89-2.76 (m, 1 H), 2.20 -2.07 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.35-1.21 (m, 4 H), 1.78 (s, 12 H), 0.46 (t, $J = 8.4$ Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{BNO}_6$: expected 575.3; found 574.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

【 0 1 9 0 】

工程5:

10



(R)-メチル 2-アリル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート

窒素入口管およびドライアイス冷却器を備えた三つ口RBFに(3R,5R,6S)-tert-ブチル 3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-(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)ブチル)モルホリン-4-カルボキシレート(4.60g、8.00mmol)およびTHF(10mL)を装入した。冷却器を-78 に、フラスコを-45 に冷却後(CO_2 (S)、 CH_3CN)、アンモニア(80mL)を凝縮させてフラスコに入れた。完了した時点で、リチウム金属(0.55g、80mmol、小片)を10分かけて慎重に加えた。さらに40分間攪拌後、溶液が透明になるまで反応混合物を NH_4Cl (s)で慎重に反応停止させた。浴を取り外し、アンモニアを終夜蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、0.5N HClおよび飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をトルエン中50%メタノール(80mL、0.1M)に溶解させ、淡黄色が持続するまで TMSCHN_2 (ヘキサン中2.0M)で処理した。TLCが反応の完了を示した時点で、溶液が透明になるまで過剰の TMSCHN_2 を酢酸で反応停止させた。溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。MPLC(6カラム体積にわたってヘプタン中1~60%酢酸エチル)による精製によって(R)-メチル 2-アリル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエートを無色油状物(1.9g、58%)として得た。R_f 0.46(ヘプタン中30%酢酸エチル);

20

30

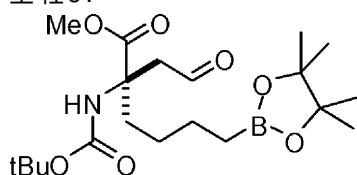
^1H NMR (CDCl_3 , 300

MHz) δ 5.70 - 5.52 (m, 1 H), 5.49-5.36 (m, 1 H), 5.05 (dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.09 - 2.96 (m, 1 H), 2.50 (dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1 H), 2.29 - 2.10 (m, 1 H), 1.78-1.65 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.42-1.26 (m, 4 H), 1.23 (s, 12 H), 0.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{BNO}_6$: expected 411.3; found 412.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

40

【 0 1 9 1 】

工程6:



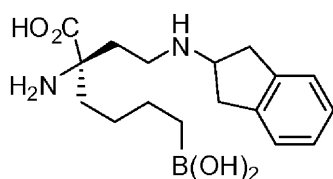
(R)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2-オキソエチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート

(R)-メチル 2-アリル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-

50

1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエート(1.90g、4.62mmol)のジクロロメタン(90 mL、0.05M)溶液を-78 に冷却し、淡青灰色が現れるまでオゾンで処理した。TLCが出発原料の非存在を示した後、オゾン入口管を窒素に交換し、溶液に窒素を20分間吹き込んで過剰なオゾンを除去した。トリフェニルホスフィン(3.6g、13.8mmol、3当量)を1回で加え、冷却浴を取り外し、混合物を4時間攪拌した。溶液を濃縮し、MPLC(6カラム体積にわたってヘプタン中1~50%酢酸エチル)で精製して、(R)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2-オキソエチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサノエートを無色油状物(1.28g、67%)として得た。R_f 0.55(ヘプタン中30%酢酸エチル);

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.66 (s, 1 H), 5.62 (br s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.60 (br d, *J* = 17.4 Hz, 1 H), 2.95 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H), 2.30-2.15 (m, 1 H), 1.70 - 1.54 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 1.39 - 1.24 (m, 4 H), 0.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ESI-LCMS *m/z* calcd for C₂₀H₃₆BN₂O₇: expected 413.3; found 414.3 (M + H)⁺



【 0 1 9 2 】

工程7:

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)エチル)ヘキサノ酸

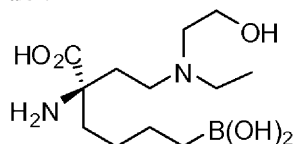
実施例1、工程6および7に記載の様式と類似の様式で(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)エチル)ヘキサノ酸の合成の最終2工程を行った。

¹H NMR (D₂O) δ 7.37 – 7.20 (m, 4 H), 4.20 – 4.08 (m, 2 H), 3.47 – 2.90 (m, 6 H), 2.41 – 2.09 (m, 2 H), 2.02 – 1.75 (m, 2 H), 1.50 – 1.13 (m, 4 H), 0.78 (m, 2 H). MS found for C₁₇H₂₇BN₂O₄ *m/z*[317(M – H₂O + 1)]

【 0 1 9 3 】

実施例67

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)ヘキサノ酸の調製



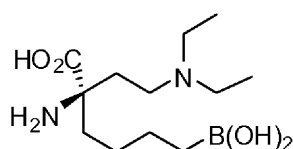
工程7において2-(エチルアミノ)エタノールをアミンとして使用した以外は実施例66に記載の様式と類似の様式で(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)ヘキサノ酸を調製した。

¹H NMR (D₂O) δ 3.95 – 3.80 (m, 2 H), 3.65 – 3.15 (m, 6 H), 2.39 – 2.24 (m, 2 H), 2.01 – 1.78 (m, 2 H), 1.45 – 1.32 (m, 3 H), 1.32 – 1.15 (m, 4 H), 0.75 (m, 2 H). MS found for C₁₂H₂₇BN₂O₄ *m/z*[273(M – H₂O + 1)]

【 0 1 9 4 】

実施例68

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ヘキサノ酸の調製



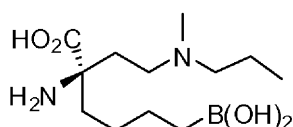
工程7においてジエチルアミンをアミンとして使用した以外は実施例66に記載の様式と類似の様式で(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ヘキサン酸を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3.42 – 3.29 (m, 1 H), 3.28 – 3.07 (m, 5 H), 2.36 – 2.21 (m, 2 H), 2.04 – 1.80 (m, 2 H), 1.45 – 1.30 (m, 3 H), 1.29 – 1.14 (m, 7 H), 0.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H). MS found for $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [257($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + 1$)]

【 0 1 9 5 】

実施例69

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(メチル(プロピル)アミノ)エチル)ヘキサン酸の調製



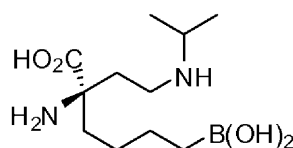
工程7においてメチルプロピルアミンをアミンとして使用した以外は実施例66に記載の様式と類似の様式で(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ヘキサン酸を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3.53 – 3.03 (m, 4 H), 2.87 (s, 3 H), 2.43 – 2.25 (m, 2 H), 2.06 – 1.82 (m, 2 H), 1.81 – 1.62 (m, 2 H), 1.48 – 1.33 (m, 3 H), 1.33 – 1.15 (m, 1 H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.79 (m, 2 H). MS found for $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [257($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + 1$)]

【 0 1 9 6 】

実施例70

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソプロピルアミノ)エチル)ヘキサン酸の調製



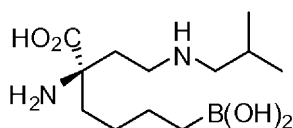
工程7においてイソプロピルアミンをアミンとして使用した以外は実施例66に記載の様式と類似の様式で(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソプロピルアミノ)エチル)ヘキサン酸を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3.54 – 3.37 (m, 2 H), 3.34 – 3.15 (m, 2 H), 3.15 – 3.00 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 2.04 – 1.81 (m, 2 H), 1.49 – 1.35 (m, 3 H), 1.35 – 1.20 (m, 7 H), 0.79 (m, 2 H). MS found for $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [243($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + 1$)]

【 0 1 9 7 】

実施例71

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソブチルアミノ)エチル)ヘキサン酸の調製



工程7においてイソブチルアミンをアミンとして使用した以外は実施例66に記載の様式と類似の様式で(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソブチルアミノ)エチル)ヘキサン酸を調

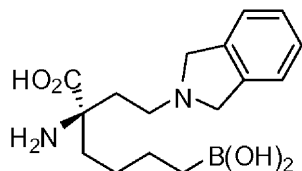
製した。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3.65 – 3.46 (m, 1 H), 3.35 – 2.99 (m, 2 H), 2.96 – 2.86 (m, 1 H), 2.51 – 2.02 (m, 2 H), 2.06 – 1.76 (m, 3 H), 1.50 – 1.16 (m, 4 H), 1.05 – 0.93 (m, 3 H), 0.92 – 0.69 (m, 5 H). MS found for $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [275(M + 1)]

【 0 1 9 8 】

実施例72

(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)ヘキサン酸の調製



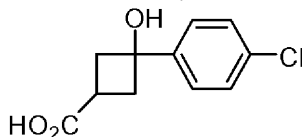
工程7においてイソインドリンをアミンとして使用した以外は実施例66に記載の様式と類似の様式で(R)-2-アミノ-6-ボロノ-2-(2-(イソインドリン-2-イル)エチル)ヘキサン酸を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7.34 (s, 4 H), 4.94 – 4.80 (m, 2 H), 4.55 – 4.42 (m, 2 H), 3.71 – 3.59 (m, 1 H), 3.54 – 3.38 (m, 1 H), 2.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.00 – 1.75 (m, 2 H), 1.42 – 1.08 (m, 4 H), 0.71 (m, 2 H). MS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [321(M + 1)]

【 0 1 9 9 】

実施例73

2-アミノ-2-(3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



【 0 2 0 0 】

工程1:

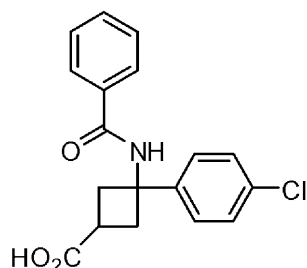
3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸

アルゴン下でp-クロロヨードベンゼン(54.3g、0.227mol)の乾燥THF 100mL溶液に塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体(THF中1.3M溶液、160mL、0.208mol)を-78℃で15分かけて滴下した。1時間後、乾燥THF 40mL中3-オキシシクロブタンカルボン酸(7.42g、0.065mol)を加え、反応混合物を室温に昇温させ、終夜攪拌した。反応液を1M HClで反応停止させてpH約3にし、2時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、溶液を激しく攪拌し、相を分離した。生成物を1M NaOHで有機層から浸出させ、6M HClでpH約3に再酸性化し、ジエチルエーテル(2x)で抽出した。一緒にした有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を帯黄白色固体として得た。ジエチルエーテルおよびn-ヘプタンからの再結晶によって表題化合物を白色固体4.03g(27.3%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 600MHz) δ 12.25

(bs, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.86 (bs, 1 H), 2.74 - 2.80 (m, 1 H), 2.62 - 2.65 (m, 2 H), 2.53 - 2.57 (m, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ m/z

[225.1/227.1 (M-1)]



【 0 2 0 1 】

工程2:

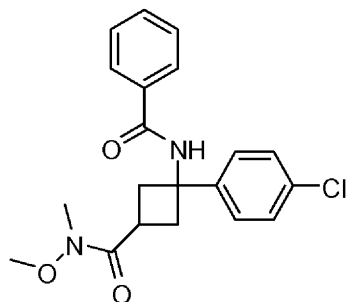
10

3-ベンズアミド-3-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボン酸

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸(4g、0.0176mol)およびベンゾニトリル(8.66mL、0.0847mol)の水(4.4mL、0.245mol)溶液をピスマストリフレート(2.32g、0.0035mol)で処理し、100℃に16時間加熱した。0℃に冷却後、反応液を1M HClで反応停止させてpH約にし、ジクロロメタンを加え、溶液を激しく攪拌し、相を分離した。生成物を1M NaOHで有機層から浸出させた。この水溶液を6M HClでpH約3に酸性化し、ジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して明褐色残渣を得た。この粗生成物をジエチルエーテルに溶解させ、n-ヘプタンで希釈して生成物を析出させた。それを濾過し、n-ヘプタンで洗浄し、45℃で乾燥させて生成物を白色結晶性固体(1.65g、29%)として得た。

20

¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 12.25 (bs, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.50 - 7.53 (m, 3 H), 7.43 - 7.45 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 2.94 - 3.00 (m, 1 H), 2.72 - 2.78 (m, 4 H). ESI MS found for C₁₈H₁₆ClNO₃ *m/z* [352.3/354.3 (M+Na⁺), 330.4/332.4 (M+1), 328.2/330.2 (M-1)]



【 0 2 0 2 】

工程3:

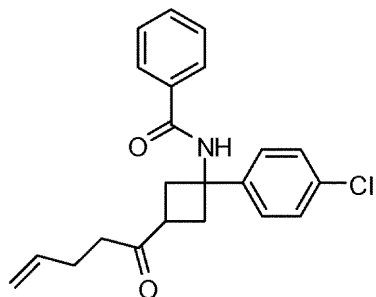
30

N-(1-(4-クロロフェニル)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロブチル)ベンズアミド

3-ベンズアミド-3-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボン酸(1.16g、3.52mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.57mL、9.14mmol)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.446g、4.572mmol)のジクロロメタン(45mL)溶液をHATU(1.61g、4.22mmol)で処理した。終夜攪拌後、溶液をジクロロメタン(50mL)で希釈し、1M HCl(3x)、5% NaHCO₃水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色ゴム状物を得た。ジエチルエーテルからの結晶化によって表題化合物を白色結晶性固体(1.13g、86%)として得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 3 H), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.08 (bs, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.43 - 3.47 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.98 - 3.01 (m, 2 H), 2.87 - 2.91 (m, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ m/z [395.4/397.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 373.3/375.3 ($\text{M} + 1$), 371.3/373.3 ($\text{M} - 1$)]



10

【 0 2 0 3 】

工程4:

N-(1-(4-クロロフェニル)-3-ペンタ-4-エノイルシクロブチル)ベンズアミド

マグネシウム粉末(1.05g、42.0mmol)をヨウ素の薄片と共に丸底フラスコに入れた。マグネシウムを覆うように乾燥THFを加え、溶液を穏やかな還流の温度に30分間加熱した。還流中に第2の4-ブromo-1-ブテン(4.72mL、42.0mmol)の乾燥THF(5mL)溶液を加えた。12分後、混合物を室温に冷却し、N-(1-(4-クロロフェニル)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロブチル)ベンズアミド(1.12g、3.0mmol)の乾燥THF(30mL)溶液に加えた。2時間後、反応液を飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止させた。1M HClを加えてpH約3にし、溶液をジエチルエーテル(x2)で抽出した。一緒にした有機層を1M HCl、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H),

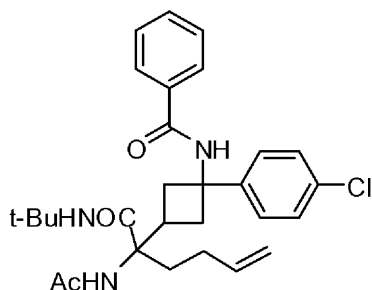
7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.40 - 7.43 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H),

6.77 (s, 1 H), 5.72 - 5.80 (m, 1 H), 4.92 - 5.01 (m, 2 H), 3.16 - 3.22 (m, 1 H), 2.90 - 2.94 (m,

30

2 H), 2.82 - 2.86 (m, 2 H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.30 - 2.35 (m, 2 H). ESI MS found for

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$ m/z [368.4/370.4 ($\text{M} + 1$)]



40

【 0 2 0 4 】

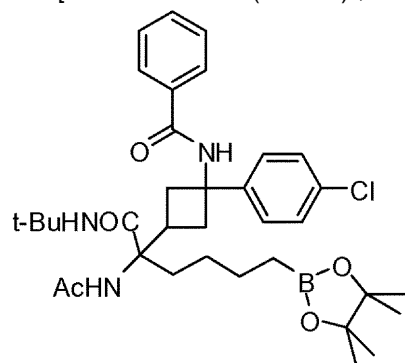
工程5:

N-(3-(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)ベンズアミド

N-(1-(4-クロロフェニル)-3-ペンタ-4-エノイルシクロブチル)ベンズアミド(1.21g、3.0mmol)、酢酸アンモニウム(2.08g、27.0mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(12mL)懸濁液をtert-ブチルイソシアネート(2mL、18.0mmol)で処理した。室温で3日間攪拌後、反応液を1M HCl(5mL)で反応停止させ、酢酸エチル(15mL)で希釈した。1時間激しく攪拌した

50

後、相を分離し、有機層を1M HCl、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物をジアステレオマー混合物(1.77g)として得た。それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI MS C₂₉H₃₆ClN₃O₃の実測値m/z [510.7/512.7 (M + 1)、508.7/509.9 (M - 1)]。



10

【 0 2 0 5 】

工程6:

N-(3-(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサン-2-イル)-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)ベンズアミド

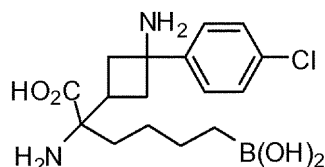
アルゴン下でビス(1,5-ジシクロオクタジエン)ジイリジウム(I)ジクロリド(58mg、0.086mmol)およびジフェニルホスフィノエタン(68mg、0.172mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液を0℃に冷却し、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.66mL、11.44mmol)を加えた。15分間攪拌後、N-(3-(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)ベンズアミド(1.46g、約2.8mmol)のジクロロメタン(35mL)溶液を1回で加え、得られた溶液を室温にゆっくりと昇温させた。16時間攪拌後、ジクロロメタン(40mL)を加え、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物をジアステレオマー混合物として得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中20~80%酢酸エチル)による精製によって2つの生成物を得た。親油性のより高い異性体を単離し、次の工程に使用した(590mg、0.924mmol)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ 8.65 (s, 1 H), 7.97 (s, 1

H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.40 - 7.43 (m, 4 H), 6.17 (s, 1 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 3.30 - 3.34 (m, 1 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.39 - 2.51 (m, 2 H), 2.31 (s, 3), 1.66 - 1.72 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H), 1.19 (s, 12 H), 1.10 - 1.17 (m, 2 H), 0.83 - 0.89 (m, 1 H), 0.72 (t, J=7.8 Hz, 2 H). ESI MS found for C₃₅H₄₉BClN₃O₅ m/z [638.7/640.8 (M+1), 636.7/638.9 (M-1)]

30



40

【 0 2 0 6 】

工程7:

2-アミノ-2-(3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸

N-(3-(2-アセトアミド-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサン-2-イル)-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)ベンズアミド555mg(0.870mmol)の6M HCl溶液を穏やかな還流の温度に加熱した。16時間攪拌

50

後、淡黄色溶液を室温に冷却し、分取HPLCで精製した後、6M HClで処理し、濃縮して表題化合物を白色固体(38mg、収率10%)として得た。

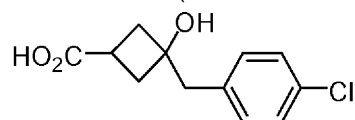
$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 600 MHz) δ 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H),

1.62 - 3.08 (m, 7 H), 1.24 - 1.35 (m, 3 H), 1.06 - 1.21 (m, 1 H), 0.63 - 0.69 (m, 1 H). ESI MS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [338.4/340.4 ($\text{M}+1-\text{NH}_3$), 320.4/322.4 ($\text{M}+1-\text{NH}_3-\text{H}_2\text{O}$), 336.3/338.3 ($\text{M}-1-\text{NH}_3$), 318.3/320.3 ($\text{M}-1-\text{NH}_3-\text{H}_2\text{O}$)]

【 0 2 0 7 】

実施例74

2-アミノ-2-(3-アミノ-3-(4-クロロベンジル)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸の調製



【 0 2 0 8 】

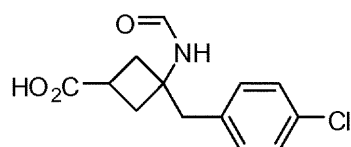
工程1:

3-(4-クロロベンジル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸

乾燥フラスコ中、アルゴン下で、マグネシウム(1.7g、70.11mmol)、 I_2 の結晶、およびこのマグネシウムを覆うためにちょうど十分な Et_2O を、紫色が散失するまで(約10分間)還流温度に加熱した。塩化4-クロロベンジル(11.3g、70.11mmol)の Et_2O (20mL)溶液の約10%を一度に加え、溶液が褐色になるまで還流を続けた。緩やかな還流を維持しながら、塩化4-クロロベンジル溶液の残りをゆっくりと加えた。添加が完了した後、加熱を0.5時間続けた。溶液を室温に冷却し、予め0 に冷却された3-オキシシクロブタンカルボン酸(2g、17.53mmol)のTHF(30mL)溶液に加えた。添加が完了した時点で、得られた溶液を室温に昇温させ、攪拌を16時間続けた。次に反応混合物をエーテルおよび1M HClの溶液に注いだ。層を分離し、水相をエーテル(3x)で抽出した。一緒にした抽出物を濃縮し、1M NaOHに溶解させ、エーテルで洗浄した。水相を2M HClで再酸性化し、 Et_2O で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して表題化合物を白色固体(2.5g、59%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.44 (d, J = 8.24 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.24 Hz, 2 H),

3.02 (s, 2 H), 2.90 - 2.84 (m, 1 H), 2.66 - 2.62 (m, 2 H), 2.47 - 2.42 (m, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ m/z [239.1 ($\text{M}-1$)]



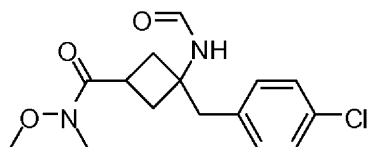
【 0 2 0 9 】

工程2:

3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミドシクロブタンカルボン酸

3-(4-クロロベンジル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸(1g、4.17mmol)のTFA(17.5mL)溶液にKCN(813mg、12.5mmol)を加え、0 に冷却し、 H_2SO_4 (3.5mL)を滴下して処理した。冷却浴を取り外し、攪拌を1.5時間続けた。反応が完了した時点で、混合物を0 に再冷却し、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を1M NaOHおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中1~20%メタノール勾配)による精製によって表題化合物(500mg、収率45%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 12.15 (bs, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 1.13$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.32 (m, 4 H), 2.94 - 2.89 (m, 1 H), 2.57 - 2.53 (m, 1 H), 2.36 - 2.32 (m, 1 H), 2.26 - 2.22 (m, 1 H), 2.03 - 1.96 (m, 1 H), 1.95 - 1.88 (m, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ m/z [266.1 (M-1)]

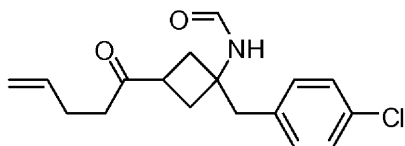


【 0 2 1 0 】

工程3:

3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミド-N-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミドシクロブタンカルボン酸(1.3g、4.87mmol)、DIP EA(2.17mL、12.6mmol)、O,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(617mg、6.33mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液をHATU(2.2g、5.84mmol)で処理し、室温で16時間攪拌した。溶液をジクロロメタン(20mL)で希釈し、1M HCl(2x)、5% NaHCO_3 水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0.5~1.0%メタノール勾配)で精製して表題化合物(0.5g、33.3%)を得た。ESI MS $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ の実測値 m/z [211.4 (M + 1)、233.4 (M + Na^+)]

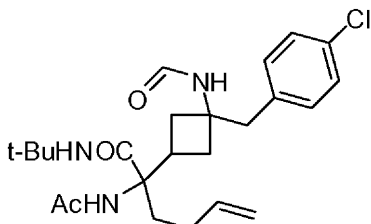


【 0 2 1 1 】

工程4:

N-(1-(4-クロロベンジル)-3-ペンタ-4-エノイルシクロブチル)ホルムアミド

マグネシウム粉末(0.548g、22.6mmol)をヨウ素の薄片と共に丸底フラスコに入れた。マグネシウムを覆うように乾燥THFを加え、色が散失するまで(約30分間)溶液を穏やかな還流の温度に加熱した。還流中に第2の4-ブromo-1-ブテン(2.3mL、22.6mmol)の乾燥THF(5mL)溶液を加えた。12分後、混合物を0℃に冷却し、3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミド-N-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド(0.5g、1.61mmol)の乾燥THF(30mL)溶液に加えた。2時間後、反応液を室温に昇温させ、終夜攪拌した。反応液を飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止させ、ジエチルエーテル(x2)で抽出した。一緒にした有機層を1M HCl、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物(0.48g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI MS $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ の実測値 m/z [306.3 (M+1)、328.3 (M+ Na^+)、304.5 (M-1)]。



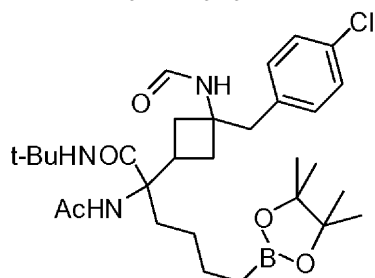
【 0 2 1 2 】

工程5:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミドシクロブチル)ヘキサ-5-エンアミド

N-(1-(4-クロロベンジル)-3-ペンタ-4-エノイルシクロブチル)ホルムアミド(0.5g、1.6

4mmol)および酢酸アンモニウム(1.14g、9.84mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(4mL)溶液をtert-ブチルイソシアニド(1.1mL、9.84mmol)で処理し、室温で3日間攪拌した。完了した時点で、溶液を酢酸エチル(15mL)で希釈し、2M HCl(10mL)で反応停止させた。激しく1時間攪拌後、相を分離し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ヘプタン中25~75%酢酸エチル勾配)による精製によって表題化合物を無色油状物(330mg、収率45%)として得た。ESI MS C₂₄H₃₄ClN₃O₃の実測値m/z [448.6 (M + 1)、470.6 (M + Na⁺)、446.3 (M - 1)]。



10

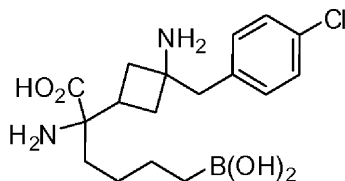
【 0 2 1 3 】

工程6:

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミドシクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド

アルゴン下でジクロロメタン(3mL)中ビス(1,5-ジシクロオクタジエン)ジイリジウム(I)ジクロリド(15mg、0.022mmol)およびジフェニルホスフィノエタン(18mg、0.044mmol)を0℃に冷却し、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.430mL、2.95mmol)で処理した。30分後、2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミドシクロブチル)ヘキサ-5-エンアミド(330mg、0.738mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液を加え、冷却浴を取り外した。16時間後、溶液をジクロロメタン(20mL)で希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物(420mg、99%)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI MS C₃₀H₄₇BClN₃O₅の実測値m/z [576.8 (M+1)、574.7 (M-1)]。

20



30

【 0 2 1 4 】

工程7:

2-アミノ-2-(3-アミノ-3-(4-クロロベンジル)シクロブチル)-6-ボロノヘキサン酸

2-アセトアミド-N-tert-ブチル-2-(3-(4-クロロベンジル)-3-ホルムアミドシクロブチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサンアミド(140mg)の6M HCl溶液を穏やかな還流の温度に16時間加熱した。室温に冷却後、溶液をエーテルで洗浄し、濃縮乾固させた。得られた残渣を水に溶解させ、1M NaOHでpH約13に調整し、エーテルで洗浄した。水層を6M HClでpH約3に調整し、濃縮乾固させた。メタノールを加え、得られた白色固体(NaCl)を濾去した。濾液を濃縮し、分取HPLCで精製して表題化合物を白色固体(10mg、9.3%)として得た。

40

¹H NMR (D₂O, 600 MHz) δ 7.47 - 7.34 (m, 4 H), 2.66 - 2.34 (m, 2 H), 2.25

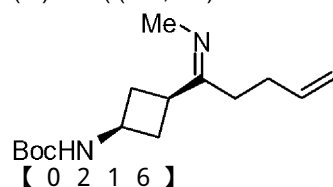
- 2.16 (m, 1 H), 2.05 - 1.82 (m, 3 H), 1.80 - 1.61 (m, 1 H), 1.40 - 1.20 (m, 3 H), 1.17 - 1.04 (m, 1 H), 0.8 - 0.63 (m, 2 H). ESI MS found for C₁₇H₂₆BClN₂O₄ m/z [369.4 (M + 1), 391.5 (M + Na⁺), 367.5 (M - 1)]

【 0 2 1 5 】

50

実施例75

(S)-2-((1s,3R)-3-アミノシクロブチル)-6-ボロノ-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸の調製



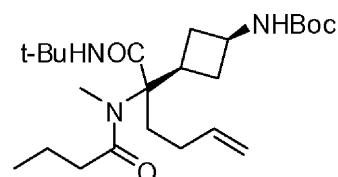
工程1:

tert-ブチル (1s,3s)-3-((Z)-1-(メチルイミノ)ペンタ-4-エニル)シクロブチルカルバメート

tert-ブチル (1s,3s)-3-ペンタ-4-エノイルシクロブチルカルバメート(199mg、0.79mmol)をMeNH₂のTHF中2M溶液(2mL、5.0mmol)に溶解させ、3 モレキュラーシーブ(1.5g)で処理した。混合物を室温で終夜静置した後、篩からデカントし、減圧濃縮して所望の生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.87 - 5.76 (m, 1 H),

5.10 - 4.96 (m, 2 H), 4.77 - 4.64 (m, 1 H), 4.15 - 4.02 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.80 - 2.65 (m, 1 H), 2.62 - 2.44 (m, 2 H), 2.41 - 2.13 (m, 4 H), 2.00 - 1.89 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)



【0217】

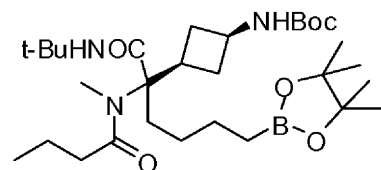
工程2:

tert-ブチル (1R,3s)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2-(N-メチルブチルアミド)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)シクロブチルカルバメート

粗tert-ブチル (1s,3s)-3-(1-(メチルイミノ)ペンタ-4-エニル)シクロブチルカルバメートおよび酪酸(0.182mL、1.98mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(1mL)溶液をtert-ブチルイソシアニド(0.270mL、2.37mmol)で処理し、室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘプタン中35%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(83mg、2工程で24%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.87 - 5.71 (m, 1 H),

5.32 (br s, 1 H), 5.09 - 4.93 (m, 2 H), 4.60 (br s, 1 H), 3.92 (br s, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.59 - 2.28 (m, 6 H), 2.11 - 1.80 (m, 6 H), 1.75 - 1.50 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.37 (s, 9 H). ESI MS found for C₂₄H₄₃N₃O₄ m/z [438.3 (M+1)]



【0218】

工程3:

tert-ブチル (1R,3s)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2-(N-メチルブチルアミド)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサン-2-イル)シクロブチルカルバメート

10

20

30

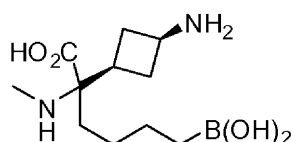
40

50

tert-ブチル (1R,3s)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2-(N-メチルブチルアミド)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)シクロブチルカルバメート(83mg、0.19mmol)およびdppe(7.8mg、0.020mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液を $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (6.4mg、0.010mmol)で処理した。15分間攪拌後、溶液を0℃に冷却し、ピナコールボラン(0.041mL、0.29mmol)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘプタン中10～80%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(90mg、84%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ

4.63 (br s, 1 H), 3.90 (br s, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.59 - 2.49 (m, 1 H), 2.44 - 2.25 (m, 6 H), 2.09 - 1.61 (m, 12 H), 1.45 (s, 9 H), 1.37 (s, 9 H), 1.26 (s, 12 H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{BN}_3\text{O}_6$ m/z [566.6 (M+1)]



【0219】

工程4:

(S)-2-((1s,3R)-3-アミノシクロブチル)-6-ボロノ-2-(メチルアミノ)ヘキサン酸

tert-ブチル (1R,3s)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2-(N-メチルブチルアミド)-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ヘキサ-2-イル)シクロブチルカルバメート(90mg、0.16mmol)を6N HCl(3.6mL)で処理し、マイクロ波反応器中で170℃に25分間加熱した。反応液を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、ジクロロメタン(3x)で洗浄し、濃縮した。残渣を分取HPLC(10～100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)で精製して所望の生成物を得た。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 3.73 - 3.63

(m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.53 - 2.36 (m, 3 H), 2.05 - 1.64 (m, 4 H), 1.47 - 1.21 (m, 3 H), 1.20 - 1.08 (m, 1 H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H). ESI MS found for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [259.4 (M+1)]

【0220】

方法および使用

本発明の化合物は、アルギナーゼI、アルギナーゼII、またはこれらの酵素の組み合わせの発現または活性を阻害するために有用である。アルギナーゼファミリーの酵素は、シグナル伝達分子一酸化窒素(一酸化窒素(NO))の前駆体であるL-アルギニンの生理的レベルを制御する上で、ならびに、重要な生理的シグナルトランスデューサーである特定のポリアミンの前駆体であるL-オルニチンのレベルを制御する上で、重要な役割を果たす。

【0221】

より具体的には、本発明は、細胞中のアルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせを阻害するための方法および使用であって、細胞と、本明細書に記載の本発明の少なくとも1つの化合物またはその組成物とを接触させる段階を含む方法および使用を提供する。いくつかの態様では、本発明は対象中のアルギナーゼI、アルギナーゼII、またはその組み合わせの発現または活性に関連する疾患または状態の処置または予防のための方法を提供する。

【0222】

例えば、疾患または状態は、心血管障害、胃腸障害、性障害、肺障害、免疫障害、感染症、自己免疫障害、肺障害および溶血性障害からなる群より選択される。

【0223】

一態様によれば、本発明の化合物は、全身性高血圧症、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、高

地肺動脈性肺高血圧症を含む高血圧症、虚血再灌流(IR)傷害、心筋梗塞、アテローム動脈硬化症からなる群より選択される疾患または状態などの心血管障害を処置するために有用な候補治療薬である。

【0224】

本発明の化合物を使用して処置可能な例示的性障害としては、ペロニー病および勃起不全(ED)からなる群より選択される疾患または状態がある。

【0225】

一態様では、本発明のアルギナーゼ阻害剤は、化学物質誘発性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および喘息からなる群より選択される肺障害を処置するために好適である。

10

【0226】

本発明の化合物は、胃腸運動障害、胃がん、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および胃潰瘍からなる群より選択される疾患または状態などの胃腸障害を処置する上でも有用である。

【0227】

肝臓、腎臓および心臓などの臓器の輸送は、虚血再灌流傷害(IR)の危険性を増大させる。本発明の化合物は、輸送中に輸送される臓器をIRから保護する上で有用である。

【0228】

本発明の一態様によれば、本発明の化合物は自己免疫障害を処置するために有用である。例示的な疾患または状態としては脳脊髄炎、多発性硬化症、抗リン脂質抗体症候群1、自己免疫性溶血性貧血、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、天疱瘡、関節リウマチ、全身硬直症候群、1型糖尿病、強直性脊椎炎、発作性夜間血色素尿症(PNH)、発作性寒冷血色素尿症、重症特発性自己免疫性溶血性貧血、およびグッドパスチャー症候群が挙げられるがそれに限定されない。

20

【0229】

本発明のアルギナーゼ阻害剤は、骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)媒介性T細胞機能不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、自己免疫性脳脊髄炎、およびABO不適合輸血反応からなる群より選択される疾患または状態などの免疫障害を処置するためにも有用である。

【0230】

一態様では、本発明の化合物は、溶血性障害に罹患する対象を処置するための候補治療薬として有用である。例示的な疾患または状態としては鎌状赤血球症、地中海貧血症、遺伝性球状赤血球症、口唇状赤血球症、微小血管症性溶血性貧血、ビルビン酸キナーゼ欠損症、感染誘発性貧血、心肺バイパスおよび機械的心臓弁誘発性貧血、ならびに化学物質誘発性貧血が挙げられるがそれに限定されない。

30

【0231】

本明細書に記載の化合物が候補治療薬となる他の例示的疾患状態としては、炎症、乾癬、リーシュマニア症、神経変性疾患、創傷治癒、B型肝炎ウイルス(HBV)、ピロリ菌(*H. pylori*)感染症、線維症、関節炎、カンジダ症、歯周病、ケロイド、アデノイド口蓋扁桃疾患、アフリカ睡眠病、およびシャーガス病がある。

【0232】

有利なことに、本発明の化合物は、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、勃起不全(ED)、高血圧症、心筋梗塞、アテローム動脈硬化症、腎疾患、喘息、炎症、乾癬、免疫応答、骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)媒介性T細胞機能不全などのT細胞機能不全、リーシュマニア症、虚血再灌流傷害、鎌状赤血球症、神経変性疾患、創傷治癒、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、ピロリ菌感染症、および嚢胞性線維症などの線維症からなる群より選択される疾患または状態を処置する上で特に有用である。さらに、本明細書に記載の化合物は、例えば臓器輸送中の臓器の保護において有用である。

40

【0233】

いくつかの態様では、処置を受ける対象は哺乳動物である。例えば、本明細書に記載の方法および使用は、ヒトにおける医学的使用に好適である。あるいは、本方法および使用

50

は獣医学的文脈でも好適であり、対象としてはイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、子ヒツジおよび爬虫類が挙げられるがそれに限定されない。

【0234】

疾患および状態のより具体的な説明は以下の通りである。

【0235】

勃起不全

若年マウス対高齢マウスで陰茎中のアルギナーゼ活性に差があるという観察は、アルギナーゼが勃起不全(ED)に役割を果たし得るという結論を導いた。この文脈において、Championら(Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 292:340-351, (2006)およびBiochem. and Biophys. Research Communications, 283:923-27, (2001))は、高齢マウスにおけるmRNA発現レベルおよびアルギナーゼタンパク質の増大を構成的活性型NOSの活性の減少と共に観察した。

【0236】

一酸化窒素は、陰茎勃起を可能にする海綿体中での平滑筋弛緩を導く非アドレナリン性非コリン性神経伝達に関係している(New England Journal of Medicine, 326, (1992))。したがって、多くの場合、勃起不全は、陰茎組織の一酸化窒素(NO)レベルを上昇させることで処置することができる。組織の一酸化窒素(NO)レベルのそのような上昇は、高齢対象の陰茎組織中のアルギナーゼ活性を阻害することで実現することができる。言い換えれば、アルギナーゼは、細胞中のNOSが利用可能な遊離L-アルギニンのプールを枯渇させることで一酸化窒素(NO)レベルの低下および勃起不全を生じさせると仮定されている。Christiansonら(Acc. Chem. Res., 38:191-201, (2005))および(Nature Structural Biol., 6(11):1043-1047, (1999))を参照。したがって、アルギナーゼ阻害剤は勃起不全の処置において役割を果たし得る。

【0237】

肺高血圧症

アルギニン代謝の改変が肺高血圧症の発病に関与していると主張されている(Xu et al., FASEB J., 18:1746-48, 2004)。この主張は、アルギナーゼII発現およびアルギナーゼ活性が、クラスI肺高血圧症を有する患者の肺外植片に由来する肺動脈内皮細胞中で著しく上昇しているという発見に部分的に基づく。

【0238】

さらに、二次性肺高血圧症が、地中海貧血症および鎌状赤血球症などの溶血性貧血に罹患する患者における主な死因および病因の1つであると明らかになっている。二次性肺高血圧症の根本的原因是は、一酸化窒素(NO)合成に必要である遊離アルギニンのプールを減少させる溶血後のアルギナーゼの放出による一酸化窒素バイオアベイラビリティの低下である。したがって、アルギナーゼ活性の阻害は、肺高血圧症を処置するための潜在的治療手段を提供し得る。

【0239】

高血圧症

Xu, W. et al., FASEB 2004, 14, 1746-8は、血圧制御におけるアルギナーゼIIの基礎的役割を主張した。この文脈では、高血圧動物において、高血管アルギナーゼレベルは血管一酸化窒素(NO)の同時の減少に相関している。例えば、遺伝的に高血圧症に罹患しているラット(すなわち自然発症的に高血圧のラット)において、アルギナーゼ活性の上方制御は血圧上昇よりも先に起こるが、降圧薬ヒドララジンの投与によって血圧は低下し、血管アルギナーゼの発現レベルは減少し、アルギナーゼ活性と血圧との間の強い相関が示された(Berthelot et al. Life Sciences, 80:1128-34, (2008))。自然発症的に高血圧の動物において、公知のアルギナーゼ阻害剤N^G-ヒドロキシ-nor-L-アルギニン(nor-NOHA)の同様の投与によって、血圧が低下し、血流量および血圧に対する抵抗血管の血管応答が改善され、これにより、高血圧症を処置するための候補治療薬としてのアルギナーゼ阻害剤が注目された(Demougeotら(J. Hypertension, 26:1110-18, (2008))。

【0240】

また、アルギナーゼは、細胞一酸化窒素(NO)レベルを低下させることで皮膚反射高血圧症において役割を果たす。一酸化窒素は血管拡張を引き起こし、一酸化窒素(NO)レベルは通常、生理学的に許容されるレベルに血圧を維持するように上昇または低下する。Kennyら(J. of Physiology 581 (2007) 863-872)は、高血圧対象における反射血管拡張がアルギナーゼ阻害を減弱させ得るものであり、これにより高血圧症の処置のためのアルギナーゼ阻害剤の役割が示唆されると仮定した。

【0241】

喘息

アルギナーゼ活性は、喘息における気道過敏にも関連している。例えば、ヒト喘息対象、ならびに急性および慢性喘息に罹患するマウスにおいてアルギナーゼIは上方制御され、一方、アルギナーゼIIおよびNOSアイソフォームのレベルは不変のままである(Scott et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 296:911-920 (2009))。さらに、マウス慢性モデルにおける中枢気道のメタコリン誘発応答性は、アルギナーゼ阻害剤S-(2-ボロノエチル)-L-システインの投与時に減弱された。慢性喘息を有するヒトおよびマウスにおけるARG Iの発現プロファイル間の類似性は、アルギナーゼ活性を阻害可能な化合物が、喘息を処置するための候補治療薬であることを示している。

【0242】

他のエビデンス、例えば喘息を有するマウスにおけるアルギナーゼIおよびIIを含むカチオン性アミノ酸の代謝に関連する遺伝子の上方制御によって、喘息肺組織中のアルギナーゼ活性の増大と疾患進行との間の相関がさらに明らかになる(Rothenbergら J. Clin. Invest., 111:1863-74 (2003)およびMeursらExpert Opin. Investig Drugs, 14 10:1221 1231, (2005))。

【0243】

さらに、正常対象に比べて、喘息対象の血漿中のすべてのアミノ酸のレベルは低い、血漿中のアルギニンのレベルは著しく低い(Morrisら Am. J. Respir. Crit Care Med., 170:148-154, (2004))。したがって、喘息対象からの血漿中のアルギナーゼ活性は著しく増大しており、アルギナーゼ活性のレベルの上昇は、喘息対象における気道過敏を促進する原因である一酸化窒素(NO)欠乏を作り出す血漿アルギニンのバイオアベイラビリティの低下に寄与し得る。

【0244】

炎症

アルギナーゼ活性は自己免疫性炎症にも関連している(Chen et al., Immunology, 110:141-148, (2003))。著者らは、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を経験した動物からのマウス脊椎細胞中のARG I遺伝子の発現レベルの上方制御を同定した。しかし、アルギナーゼ阻害剤アミノ-6-ボロノヘキサン酸(ABH)の投与によって、対照動物よりもはるかに軽度の形態のEAEを発症する動物が生じた。これらの結果は、自己免疫性脳脊髄炎を処置するためのアルギナーゼ阻害剤の治療的役割を示唆している。

【0245】

さらに、Horowitzら(American J. Physiol Gastrointestinal Liver Physiol., 292:G1323-36, (2007))は、血管病態生理におけるアルギナーゼ酵素の役割を示唆している。例えば、これらの著者は、過敏性腸疾患(IBD)、クローン病および潰瘍性大腸炎に罹患する患者における慢性炎症性腸血管中の一酸化窒素(NO)産生の損失を示している。一酸化窒素(NO)産生の損失は、アルギニンレベルを減少させることで一酸化窒素シンターゼ(NOS)が一酸化窒素(NO)を合成することを妨げる、アルギナーゼの発現および活性の上方制御に関連していた。したがって、アルギナーゼ活性阻害剤は、血管病態生理を処置するための候補治療薬であり得る。

【0246】

虚血再灌流

また、アルギナーゼ阻害が虚血再灌流の間に心保護的役割を果たすと示唆されている。より具体的には、アルギナーゼの阻害は、NOS活性および結果としての一酸化窒素(NO)の

10

20

30

40

50

バイオアベイラビリティに依存し得る機構によって、心筋梗塞に対して保護する(Pernowら(Cardiovascular Research, 85:147-154 (2010))。

【 0 2 4 7 】

心筋梗塞およびアテローム動脈硬化症

アルギナーゼI多型は、心筋梗塞に関連していると共に、アテローム動脈硬化症および他の冠動脈疾患の信頼できる指標であると考えられる頸動脈内中膜複合体厚を発達させる危険性の増大に関連している(Brousseauら(J. Med Genetics, 44:526-531, (2007))。アルギナーゼ活性の増大によって、アテローム動脈硬化症巣の基質成分および細胞成分の形成を促進することに生化学的に関与するオルニチンのレベルが上昇する。前掲論文。したがって、アルギナーゼ阻害剤は、アテローム動脈硬化症を処置するための候補治療薬として役立ち得る。Berkowitzら(Circ. Res. 102, 102, (2008), p.923-932)は、粥腫およびアテローム動脈硬化症の形成におけるARGIIの役割を示唆した。粥腫形成に伴うLDLPの酸化は、内皮細胞中でアルギナーゼ活性を増大させ、一酸化窒素(NO)レベルを低下させる。特に、ARGIIレベルはアテローム動脈硬化症マウスにおいて上昇しており、これはアテローム動脈硬化症を処置するための候補治療薬としてのアルギナーゼ阻害剤の役割を示している。

10

【 0 2 4 8 】

さらに、Mingらによる研究(Current Hypertension Reports., 54:54-59, (2006))は、内皮細胞一酸化窒素(NO)機能不全よりもむしろアルギナーゼの上方制御が、アテローム動脈硬化症を含む心血管障害において重要な役割を果たすことを示している。アルギナーゼが心血管疾患に関与していることは、ARGIおよびARGII活性が心筋細胞中で上方制御され、これによりNOS活性および心筋収縮性が負の影響を受けるという観察によってさらに裏付けられている(Margulies et. al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 290:1756-62, (2006)を参照)。

20

【 0 2 4 9 】

免疫応答

また、アルギニン/一酸化窒素(NO)経路は、例えば臓器移植後の免疫応答において役割を果たし得る。例えば、同所性の肝移植片の再灌流が、移植片中のアルギナーゼ活性の上方制御によるオルニチンレベルの著しい増大を引き起こすと仮定された(TsikasらNitric oxide, 20:61-67, (2009))。移植片中の加水分解性およびタンパク分解性酵素のレベルの上昇によって、移植された臓器にとって比較的好ましくない結果が生じ得る。したがって、アルギナーゼ酵素を阻害することは、移植の結果を改善するための代替的治療手段を提示し得る。

30

【 0 2 5 0 】

乾癬

アルギナーゼは、乾癬の発病において役割を果たすと示唆されている。例えば、ARG Iは過剰増殖性乾癬において高度に発現しており、実際、D. Bruch-Gerharz et al. American Journal of Pathology 162(1) (2003) 203-211が仮定するように、共通の基質L-アルギニンをめぐって競合することで、細胞増殖阻害剤である一酸化窒素(NO)の下方制御の原因となる。Abeyakirthisら(British J. Dermatology, (2010))およびBerkowitzら(WO/2007/005620)による比較的最近の研究は、乾癬ケラチノサイト中の低一酸化窒素(NO)レベルの発見を裏付けている。Abeyakirthisらは、乾癬ケラチノサイトが不十分に分化され、過剰増殖性であることを発見した。不十分な分化は、NOSの不十分な発現を理由とするのではなくむしろ基質L-アルギニンをめぐってNOSと競合するアルギナーゼの過剰発現を理由とする、低一酸化窒素(NO)レベルにより生じると仮定された。したがって、アルギナーゼの阻害は乾癬の治療的軽減を与え得る。

40

【 0 2 5 1 】

創傷治癒

正常な生理的条件下で、一酸化窒素(NO)は創傷治癒を促進する上で重要な役割を果たす。例えば、Hulstら(Nitric Oxide, 21:175-183, (2009))は、創傷治癒におけるARGIおよ

50

びARG IIの役割を研究した。傷害の直後に、治癒に重要である血管新生および細胞増殖を促進するために組織一酸化窒素(NO)レベルを上昇させることが望ましい。したがって、アルギナーゼ阻害剤は、組織一酸化窒素(NO)レベルを上昇させることから、創傷を処置するための治療薬として使用され得る。創傷を処置するための候補治療薬としてのアルギナーゼ阻害剤の使用に対するさらなる裏付けはSouthら(Experimental Dermatology, 29:664-668 (2004))が示し、Southらは皮膚びらんおよび疱疹などの慢性創傷におけるアルギナーゼIの5倍の増大を発見した。

【0252】

嚢胞性線維症

嚢胞性線維症(CF)は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)遺伝子の変異により引き起こされる多システム障害である。CFの一般的な症状は、持続性肺感染症、呼吸困難、脾機能不全、および汗中の塩化物イオンレベルの上昇である。CFは未処置の場合に致死的事であることがあり、粘液蓄積および粘液線毛クリアランス減少により生じる肺疾患が主な病因および死因である。

【0253】

嚢胞性線維症(CF)を有する患者が、血漿および痰のアルギナーゼ活性の増大を、これに伴う血漿I-アルギニンレベルの減少と共に示すと断定されている(H. Grasemann et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172(12) (2005) 1523-1528)。しかし、アルギナーゼ活性の増大は、嚢胞性線維症(CF)に罹患する患者において気道閉塞による肺機能の減少を引き起こし得る生理的一酸化窒素(NO)レベルの低下を生じさせる。

【0254】

M. Mhanna et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 24(5) (2001) 621-626が主張するように、CFのマウスモデルの気道中の平滑筋弛緩の電界誘発性刺激の低下、ならびにI-アルギニンおよびNOの投与によって、この効果は逆転した。Graesmannらは、肺機能とCF患者の痰中の発散NOおよびNO代謝産物濃度との間に正の相関が存在することを発見した(Graesmann, H; Michler, E; Wallot, M; Ratjen, F., Pediatr Pulmonol. 1997, 24, 173-7)。

【0255】

まとめると、これらの結果は、CFにおけるアルギナーゼ活性の増大が、NOSによるI-アルギニンの利用可能性を制限することでCFにおけるNO欠乏および肺閉塞に寄与することを示す。したがって、アルギナーゼ活性阻害剤は、嚢胞性線維症(CF)を処置するための候補治療薬である。

【0256】

臓器保護

本発明の化合物の別の治療用途は、ドナーから臓器がレシピエントに移植される部位までの輸送の間に臓器を保護することである。ある期間の温虚血(保存媒体で洗い流すまでのドナーからの時間)および冷虚血(低体温保存)への移植臓器の曝露による虚血再灌流傷害(IR)は、移植手術を経験する患者においてしばしば観察される。虚血再灌流傷害(IR)、ならびにこれに伴う原発性移植片機能不全および/または急性もしくは慢性拒絶反応は、L-アルギニン/NO経路の細胞活性の改変によって生じる。

【0257】

身体からの臓器除去後最初の24時間以内にアルギナーゼ1およびアルギナーゼ2がアポトーシス内皮細胞および腎細胞から放出されると主張された。放出されたアルギナーゼに対抗するために、L-アルギニンを保存媒体に加える。イヌ腎移植による結果は、L-アルギニンを加えることで、虚血の発生率および重症度が減少し、移植後1時間でのMDAレベルの低下が生じ、最初の72時間でBUNおよび血清クレアチニンレベルが低下したことを示している。Erkasap, S; Ates, E., Nephrol Dial Transplant. 2000, 15, 1224-7を参照。

【0258】

同様の結果が、L-アルギニンを補充したUniversity of Wisconsin溶液中に肺を保存した場合の24時間にわたるイヌ肺移植片について観察された。Yenらは、L-アルギニンを保

10

20

30

40

50

存媒体に加えることによって、L-アルギニンを含むしない媒体中に保存された対照に比べて肺内皮細胞保護が増大し、虚血の発生率が低下したことを観察した(Chu, Y; Wu, Y.C.; Chou, Y.C.; Chueh, H.Y, Liu HP, Chu JJ, Lin PJ., J Heart Lung Transplant. 2004, 23, 592-8)。

【0259】

Kochらは、L-アルギニンおよびN- -アセチル-ヒスチジンを有するHTK溶液中に心臓を保存した場合に、移植後のラットの心筋における心筋収縮性および心筋弛緩が改善されたと述べた(Koch A, Radovits T, Loganathan S, Sack FU, Karck M, Szabo GB., Transplant Proc. 2009, 41, 2592-4)。

【0260】

したがって、アルギナーゼ阻害剤を加えることは、保存媒体の臓器保護効果を相乗的に増大させることにより虚血再灌流傷害を予防しかつ/またはその発生率および危険性を減少させるための候補治療薬であり得る。移植に好適である利用可能な臓器の数が少ないこと、ならびに虚血の発症による臓器の損失および傷害を考慮すると、本発明のアルギナーゼ阻害剤は、臓器輸送の間に虚血再灌流傷害の量を減少させることで臓器バイオアベイラビリティを増大させる臓器保存用の治療薬として使用され得る。

【0261】

リーシュマニア症

リーシュマニア症は原虫により引き起こされ、皮膚リーシュマニア症(すなわち、色素脱失した小結節を引き起こす皮膚感染症)および内臓リーシュマニア症(より重症で内臓を冒す)として現れる。発病に必須である細胞ポリアミンの合成について寄生虫がアルギナーゼに依存することから、アルギナーゼは疾患進行において役割を果たすと仮定される。したがって、アルギナーゼの阻害は、細胞寄生虫負荷を減少させ、一酸化窒素(NO)レベルの増大を促進することで寄生虫クリアランスを増強する。Liew FY et al. Eur J Immunol 21 (1991) 2489、Iniesta V et al. Parasite Immunol. 24 (2002) 113-118およびKane MM et al. J. Immunol. 166 (2001) 1141-1147を参照。したがって、本発明の化合物を、リーシュマニア症を処置するための治療薬として使用することができる。

【0262】

骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)

MDSCは、いくつかの経路、例えば、微小環境へのアルギナーゼ1放出を介したL-アルギニン欠乏(Rodriguez 2009 Cancer Res)、MHC拘束性の抑制(Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Kinarsky L, Sherman S, Kang L, Herber DL, Schneck J, Gabrilovich DL., Nat Med. 2007, 13, 828-35)、T制御細胞の誘導(Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, Borrello I., Cancer Res. 2008, 68, 5439-49)およびIL10の産生(Rodrigues JC, Gonzalez GC, Zhang L, Ibrahim G, Kelly JJ, Gustafson MP, Lin Y, Dietz AB, Forsyth PA, Yong VW, Parney IF., Neuro Oncol. 2010, 12, 351-65)(Sinha P, Clements VK, Bunt SK, Albelda SM, Ostrand-Rosenberg S., J Immunol. 2007, 179, 977-83)を通じた免疫応答を制限する強力な免疫調節物質である。

【0263】

腫瘍発生は、末梢のMDSCと腫瘍内に浸潤したMDSCとの両方の数の増大を伴うと仮定される。Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, Carbone DP, Gabrilovich DL., J Immunol. 2001, 166, 678-89およびGabrilovich D., Nat Rev Immunol. 2004, 4, 941-52を参照。ゲムシタピンおよび5-フルオロウラシルなどの既成の化学療法薬による腫瘍保持マウスの処置によって、MDSC免疫抑制がなくなり、腫瘍成長が遅延される。Le HK, Graham L, Cha E, Morales JK, Manjili MH, Bear HD., Int Immunopharmacol. 2009, 9, 900-9およびVincent J, Mignot G, Chalmin F, Ladoire S, Bruchard M, Chevriaux A, Martin F, Apetoh L, Rebe C, Ghiringhelli F., Cancer Res. 2010, 70, 3052-61をそれぞれ参照。さらに、アルギナーゼ1の阻害は、MDSC機能を減少させることで抗腫瘍免疫を増強した。したがって、本発明の化合物などのアルギナーゼ阻害剤は、腫瘍成長を減少または遅延させるものであり、がんの処置において既存の抗がん剤と併

10

20

30

40

50

用可能である。

【0264】

ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)(ピロリ菌(*H. pylori*))

ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)は、ヒト胃粘膜にコロニー形成するグラム陰性菌である。細菌コロニー形成は、急性または慢性胃炎を導くことがあり、消化性潰瘍疾患および胃癌に高度に関連している。ピロリ菌およびマクロファージの共培養液にL-アルギニンを加えることでピロリ菌の一酸化窒素(NO)媒介性死滅が増大したという観察(Chaturvedi R, Asim M, Lewis ND, Algood HM, Cover TL, Kim PY, Wilson KT., *Infect Immun.* 2007, 75, 4305-15)は、一酸化窒素(NO)合成に必要な遊離アルギニンをめぐって細菌アルギナーゼがマクロファージアルギナーゼと競合するという仮説を裏付けている。Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, Mendz GL, Newton JC, Cheng Y, Mobley HL, Wilson KT., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001, 98, 13844-9を参照。L-アルギニンは、T細胞活性化、および感染細胞からの細菌の速やかなクリアランスに必要である。遊離L-アルギニンのプールをインビボで枯渇させることで、ピロリ菌は、T細胞上でのアルギニン誘発CD3 発現を減少させ、T細胞の活性化および増殖を妨げる。Zabaleta J, McGee DJ, Zea AH, Hernandez C P, Rodriguez PC, Sierra RA, Correa P, Ochoa AC., *J Immunol.* 2004, 173, 586-93を参照。

10

【0265】

しかし、公知の阻害剤NOHAを使用する細菌アルギナーゼの阻害によって、T細胞上でのCD3発現が回復され(Zabaleta J 2004)、マクロファージによるNOの産生が増強され、したがって、感染細胞からの細菌のマクロファージ媒介性クリアランスが促進された。Chaturvedi R, Asim M, Lewis ND, Algood HM, Cover TL, Kim PY, Wilson KT., *Infect Immun.* 2007, 75, 4305-15を参照。

20

【0266】

さらに、Lewisらはピロリ菌感染症におけるアルギナーゼIIの役割を示唆している。例えば、これらの著者は、ピロリ菌抽出物と共にインキュベートされたargII^{-/-} 一次マクロファージがNO産生の増強、およびこれに対応して細菌細胞のNO媒介性死滅の増大(約15%)を示したことを示している(Lewis ND, Asim M, Barry DP, Singh K, de Sablet T, Boucher JL, Gobert AP, Chaturvedi R, Wilson KT., *J Immunol.* 2010, 184, 2572-82)。したがって、アルギナーゼ活性阻害剤は、血管病態生理を処置するための候補治療薬であり得る。したがって、アルギナーゼ活性阻害剤は、ピロリ菌感染症を処置するための、ならびに胃潰瘍、消化性潰瘍およびがんを処置するための、候補治療薬であり得る。

30

【0267】

鎌状赤血球症(SCD)

鎌状赤血球症(SCD)、または鎌状赤血球貧血、または小鎌状赤血球は、異常で強固な鎌の形状をとる赤血球を特徴とする遺伝的血液障害である。鎌状であることで、細胞の可動性は減少し、合併症の危険性は増大する。循環中の反応性酸素種(ROS)の濃度の増大によって、血液細胞の付着およびNOの消費が引き起こされ、これによって不十分な血管拡張または血管が血管拡張をすることの不可能性が生じる。SCDにおける血管拡張をすることの不可能性と血液細胞の付着の増大とによって、血管閉塞性発作および疼痛が生じる。

40

【0268】

低血漿L-アルギニンレベルは、SCDを有する患者において通常検出される(Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, Hazen SL, Vichinsky EP, Morris SM Jr, Gladwin MT., *JAMA.* 2005, 294, 81-90)。これらの著者によれば、SCDに罹患する患者における赤血球(RBC)の溶解によって、アルギナーゼの放出および引き続く生理的L-アルギニンレベルの低下が引き起こされる。この一連の生物学的現象によって、血管拡張において役割を果たすシグナル伝達分子である一酸化窒素(NO)の生理的濃度が低下する。他の生物学的現象もNOのバイオアベイラビリティを制限する。これらとしては例えば、一酸化窒素シンターゼ(NOS)の脱共役、および引き続く生理的NOレベルの減少、ならびに、スーパーオキシド($O_2^{\cdot -}$)反応性酸素種とNOとを反応させることで後者をONOO⁻とし

50

て捕捉することが挙げられる。

【0269】

これらの観察に基づいて、本発明者らは、アルギナーゼ阻害剤、特にアルギナーゼI阻害剤を、鎌状赤血球症を有する患者用の候補治療薬であると主張する。上述のように、SCDは低い生理的レベルのL-アルギニンによるeNOSの脱共役を引き起こす。しかし、血液循環中に存在するアルギナーゼの阻害は、内皮細胞一酸化窒素シンターゼ(eNOS)の基質であるL-アルギニンの生理的レベルを増大させることでこの問題に対処し得る。重要なことに、本発明者らは、この一連の事象が内皮細胞機能を増強し、SCDに関連する血管収縮を軽減すると主張する。

【0270】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)

HIVは、CD4+ヘルパーT細胞に感染するウイルスにより引き起こされるものであり、感染した個人を日和見感染症に罹患させる重症のリンパ球減少症を引き起こす。HIV感染症に対抗するために抗レトロウイルス治療(ART)が広範に使用されているが、抗レトロウイルス薬の広範な使用によってHIVの耐性株が発生している。

【0271】

HIVに罹患する患者におけるアルギナーゼ活性とHIV疾患の重症度との間には相関が存在する。すなわち、HIV患者において、アルギナーゼ活性の増大はウイルス力価の増大に相関している。これらの患者は血清アルギニンレベルの減少およびCD4+/CD8+細胞レベルの減少も示す。

【0272】

まとめると、これらの観察は、式Iまたは式IIの化合物などのアルギナーゼ阻害剤の、HIV感染症の処置における候補治療薬としての役割を示唆している。

【0273】

慢性B型肝炎ウイルス(HBV)

慢性B型肝炎感染症は、感染体液との接触により伝染するウイルス性疾患である。慢性HBV感染症は、肝炎および黄疸を特徴としており、未処置のままの場合は肝硬変を引き起こすことがあり、肝硬変は進行して肝細胞がんを形成することがある。しかし、現在使用されている抗ウイルス薬は、慢性HBV感染症に対する低い有効性を示す。慢性HBV感染症を有する患者の血清および肝臓ホモジネートは、アルギニンレベルの減少およびアルギナーゼ活性の増大を示す。さらに、感染患者では、アルギナーゼ活性の増大は、IL-2産生およびCD3z発現の減少を伴う細胞毒性Tリンパ球(CTL)応答の低下に相関している。

【0274】

しかし、血清アルギニンを生理学的に許容されるレベルまで補充することでCD3zおよびIL-2の発現が回復され、慢性HBV感染症の処置における潜在的治療薬としてのアルギナーゼ阻害剤の役割が示唆された。

【0275】

投与経路および投薬レジメン

アルギナーゼ阻害と各種疾患および状態の治療とを関連づける豊富なエビデンスにもかかわらず、アルギナーゼ活性を阻害可能な化合物は限られた数しか知られていない。したがって、本発明は、上記でより一般的に記載のそのような疾患または状態に罹患する対象を処置する上で有用な化合物およびそれらの薬学的組成物を提供する。

【0276】

本発明の化合物は上記のように調剤することができ、任意の数の方法での対象への治療有効量での投与に好適である。本発明の化合物の治療有効量は、使用される賦形剤の量および種類、剤形での有効成分の量および具体的種類、ならびに、化合物をそれによって患者に投与すべき経路に依存し得る。しかし、本発明の典型的な剤形は、化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、異性体もしくはプロドラッグを含む。

【0277】

本発明の化合物の典型的な投与量レベルは、一般に1日当たり、患者の体重1kg当たり約

10

20

30

40

50

0.001～約100mgの範囲であり、これを単一用量または複数用量で投与することができる。例示的な投与量は1日当たり約0.01～約25mg/kg、または1日当たり約0.05～約10mg/kgである。他の態様では、投与量レベルは1日当たり約0.01～約25mg/kg、1日当たり約0.05～約10mg/kg、または1日当たり約0.1～約5mg/kgである。

【0278】

典型的には、用量は1日当たり約0.1mg～約2000mgの範囲であり、1日1回の単一用量として、あるいは1日を通じての分割用量として与えられ、場合によっては食物と共に摂取される。一態様では、一日量は、同等に分割された用量で1日2回投与される。一日量の範囲は1日当たり約5mg～約500mg、例えば1日当たり約10mg～約300mgであり得る。患者を管理する上で、治療をおそらくは1日当たり約1mg～約25mgといった比較的低い用量で開始することができ、必要であれば、患者の全般的応答に応じて単一用量または分割用量のいずれかとして1日当たり約200mg～約2000mgまで増大させることができる。

10

【0279】

処置すべき疾患、および対象の状態に応じて、本発明の化合物の薬学的に許容可能な組成物を経口、非経口(例えば筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射もしくは点滴、皮下注射、または埋め込み)、吸入、経鼻、経膈、直腸、舌下、あるいは局所(例えば経皮、局在)投与経路で投与することができる。化合物は、上記の慣行的な無毒の薬学的に許容される担体、補助剤および媒体を含有する、各投与経路に適した好適な単位剤形製剤で、単独でまたは一緒に調剤することができる。本発明はまた、有効成分が所定の期間にわたって放出されるデポー製剤での本発明の化合物の投与を想定する。

20

【0280】

アルギナーゼの阻害

公表されたプロトコールに記載のエキスピボアッセイにより証明されたように、本発明の化合物はヒトアルギナーゼI(ARG I)およびアルギナーゼII(ARG II)を阻害する(Baggio et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 290, 1409-1416)。このアッセイにより、アルギナーゼ活性を50%減少させるために必要な阻害剤の濃度(IC₅₀)を確定した。

【0281】

アッセイプロトコール

本発明の化合物によるアルギナーゼI(ARG I)およびアルギナーゼII(ARG II)の阻害を分光測定によって530nmで追跡する。キュベット中で、試験すべき化合物をその終濃度の50倍の初濃度でDMSOに溶解させる。130mM NaClを含有する0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)を含み、卵白アルブミン(OVA)が濃度1mg/mlで加えられたアッセイ緩衝液90μl中で、ストック溶液10μlを希釈する。OVA 1mg/mlを含有する100mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)中でアルギナーゼIおよびIIの溶液を調製することで、終濃度100ng/mlのアルギナーゼストック溶液を得る。

30

【0282】

96ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに酵素40μl、本発明の化合物10μlおよび酵素基質(L-アルギニン+硫酸マンガン)10μlを加える。正の対照として使用するウェルでは酵素およびその基質のみを加え、一方、負の対照として使用するウェルは硫酸マンガンのみを含有する。

40

【0283】

マイクロタイタープレートを37℃で60分間インキュベートした後、等しい割合(1:1)の試薬AおよびBを組み合わせ得られる尿素試薬150μlをマイクロタイタープレートの各ウェルに加えることで反応を停止させる。尿素試薬は、試薬A(1.8M硫酸中10mM o-フタルジアルデヒドおよび0.4%ポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル(w/v))と試薬B(3.6M硫酸中1.3mMプリマキンニリン酸塩、0.4%ポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル(w/v)、130mMホウ酸)とを組み合わせることで、使用直前に作製する。反応混合物を反応停止させた後、マイクロタイタープレートを室温でさらに10分間静置して発色させる。反応混合物の光学濃度(OD)を530nmで測定すること、および対照において観察される阻害パーセントに対してOD値を正規化することにより、アルギナーゼの阻害を計算する。次に、正規化ODを

50

使用することで、正規化OD値を対数[濃度]に対してプロットすることおよび回帰分析を使用して IC_{50} 値を計算することにより用量反応曲線を作成する。

【0284】

以下の表3は本発明の化合物の効力を1~5のスケールで格付けし、すなわち、最も強力な化合物を1と指定し、最も強力ではない化合物を5と指定する。したがって、効力値1は、0.1nM~25nMの範囲の IC_{50} 値を有する本発明の化合物を指し、効力値2は、26nM~100nMの範囲の IC_{50} 値を有する本発明の化合物を指し、効力値3を有する化合物は、101nM~500nMの範囲の IC_{50} 値を示し、501nM~1500nMの範囲の IC_{50} 値を有する本発明の化合物は、効力値4が割り当てられ、1501nM超の IC_{50} 値を有する化合物は、効力値5が割り当てられる。

【0285】

10

表3はまた、CHOK細胞に対する例示的アルギナーゼ阻害剤の IC_{50} 値を示す。 IC_{50} 値は、ヒトアルギナーゼ-1を安定的に形質移入したCHOK細胞中での尿素の産生を測定することで決定した。

【0286】

簡潔に説明すると、CHOK細胞にヒトアルギナーゼ-1を安定的に形質移入した。本発明の化合物の IC_{50} 値を決定するために、親CHOK細胞、およびアルギナーゼ-1が安定的に形質移入された細胞を96ウェルプレートにプレーティングした。完全成長培地200 μ lを使用して細胞をプレーティングし、37℃で終夜インキュベートした。

【0287】

細胞を含む各ウェルから培地を最初に除去し、アルギニン濃度5mMで補充した成長培地を各ウェルに加えた。試験化合物をPBS緩衝液に所望の濃度まで溶解させ、適切なウェルに加えた。次にプレートを37℃で24時間インキュベートした。24時間後、プレートを3000RPMで5分間スピンドウンし、培地50 μ lを新たなプレートに移した。

20

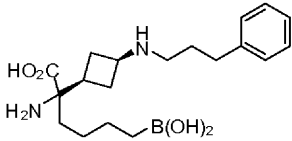
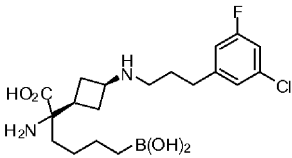
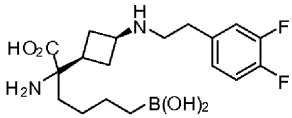
【0288】

o-フタルアルデヒド、Brij、硫酸、プリマキンニリン酸塩およびホウ酸の水溶液を各ウェルに加え、プレートを10~15分間インキュベートした。各ウェル中の尿素濃度は、520~530ナノメートルでの光学濃度を測定し検量線を使用して決定した。 IC_{50} 値は、対照ウェル中の尿素濃度に関連する値を減算した後に本発明のアルギナーゼ阻害剤の各種濃度での尿素産生を測定することで計算した。

【0289】

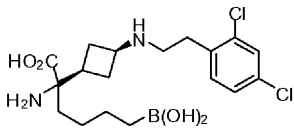
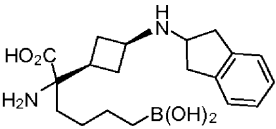
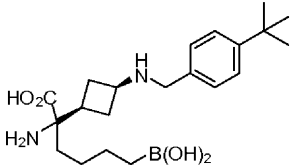
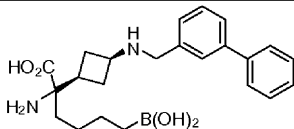
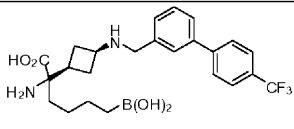
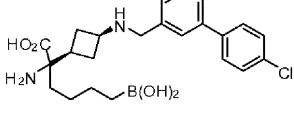
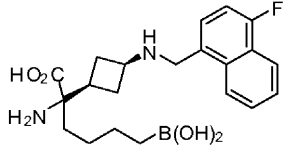
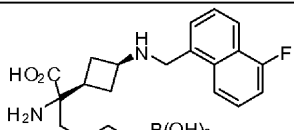
30

(表3)

実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
1		1	2	nd
2		2	1	nd
3		2	2	nd

10

20

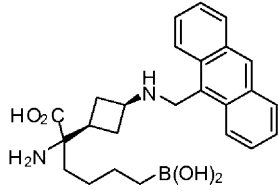
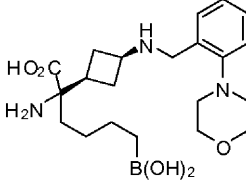
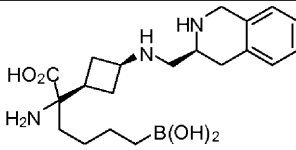
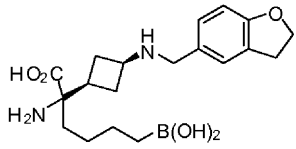
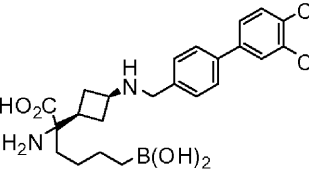
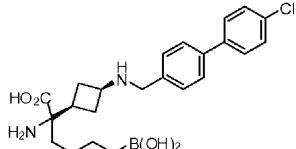
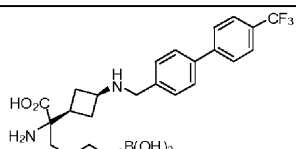
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
4		2	2	nd
5		1	2	1
6		2	2	2
7		2	2	nd
8		1	1	1
9		1	1	2
10		1	1	1
11		1	2	1

10

20

30

40

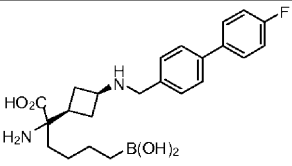
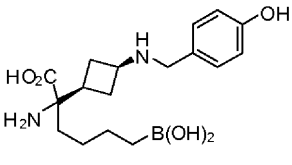
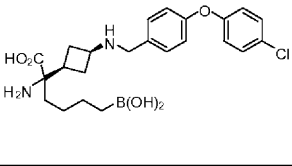
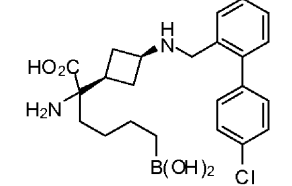
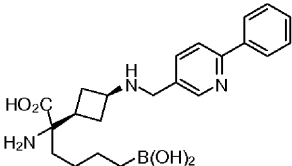
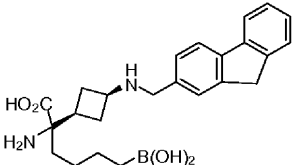
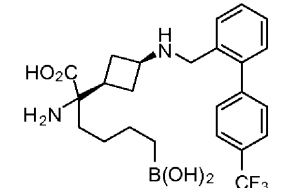
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
12		2	1	2
13		2	2	2
14		2	2	nd
15		2	2	1
16		1	1	1
17		1	1	1
18		1	1	1

10

20

30

40

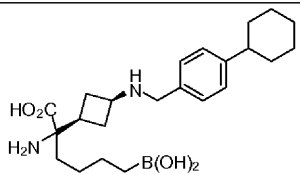
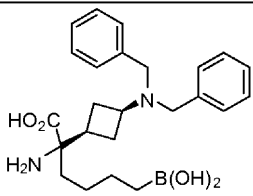
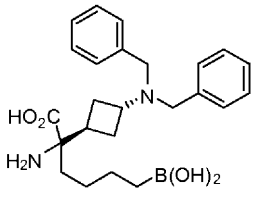
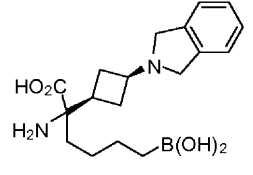
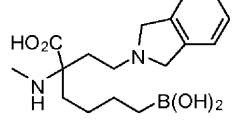
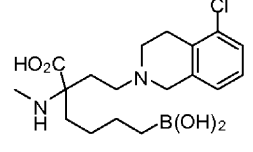
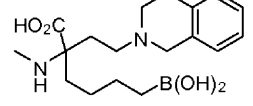
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK細胞 ^b
19		1	2	2
20		2	2	nd
21		1	1	2
22		2	2	2
23		2	1	1
24		1	1	2
25		2	2	2

10

20

30

40

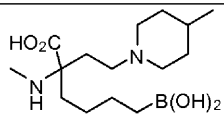
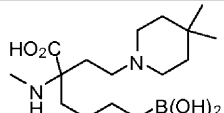
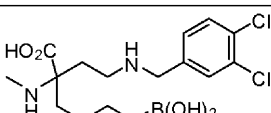
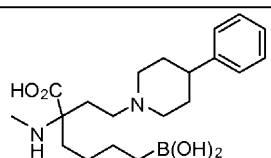
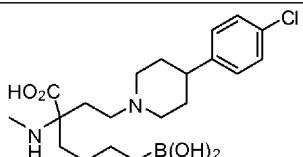
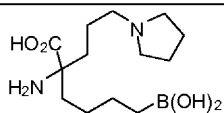
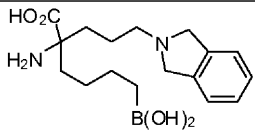
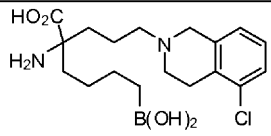
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
26		1	2	2
27		3	4	2
28		5	5	nd
29		3	3	nd
30		3	3	1
31		3	3	nd
32		3	3	nd

10

20

30

40

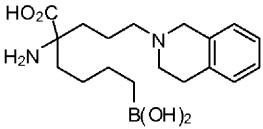
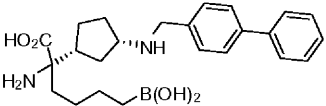
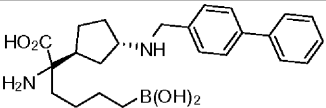
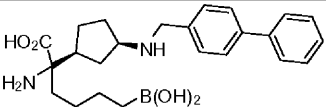
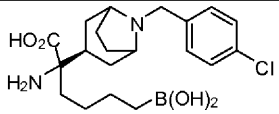
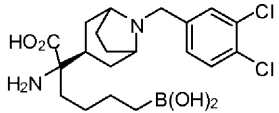
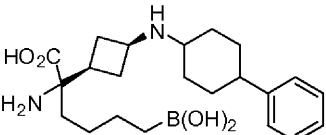
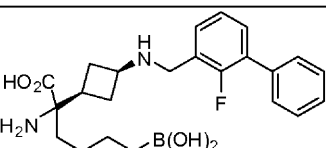
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
33		3	3	2
34		3	3	nd
35		3	3	2
36		3	3	1
37		3	3	nd
38		3	3	nd
39		2	3	1
40		2	3	1

10

20

30

40

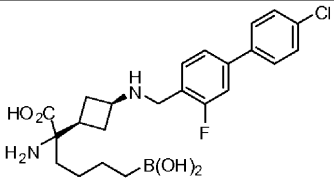
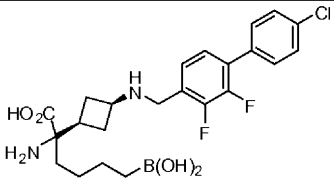
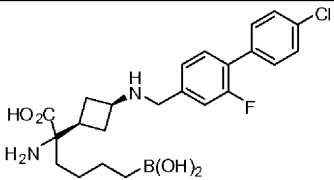
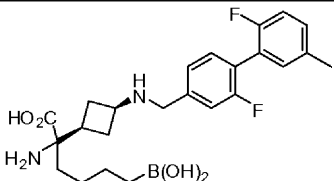
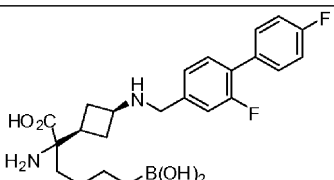
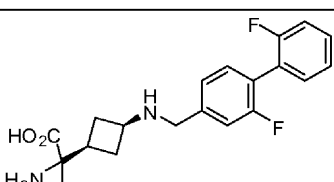
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
41		3	3	1
42		2	2	nd
43		2	2	2
44		2	2	2
45		1	2	1
46		1	1	1
47		2	1	2
48		2	1	2

10

20

30

40

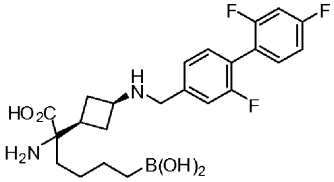
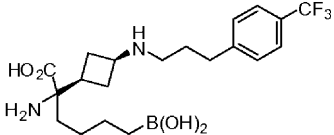
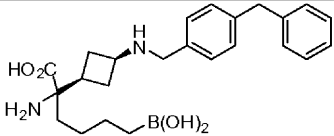
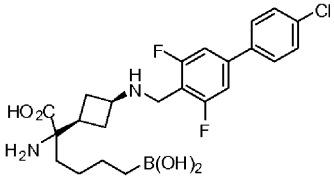
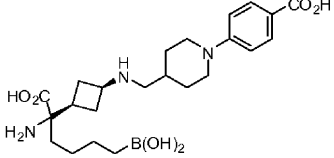
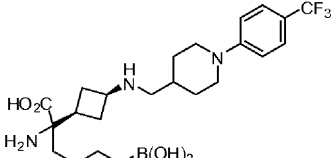
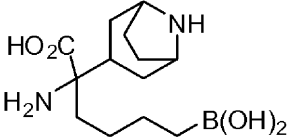
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
49		1	1	1
50		1	2	1
51		2	1	2
52		1	1	1
53		1	2	2
54		2	2	2

10

20

30

40

実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
55		2	2	2
56		1	2	2
57		2	2	2
58		2	2	1
59		2	2	nd
60		1	2	2
61		2	2	1

10

20

30

40

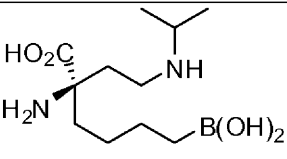
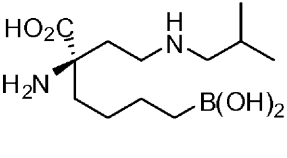
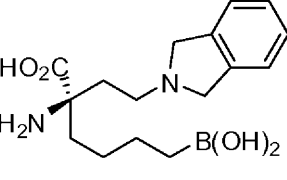
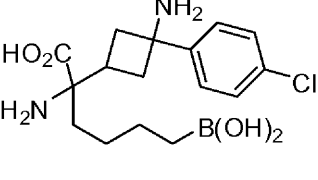
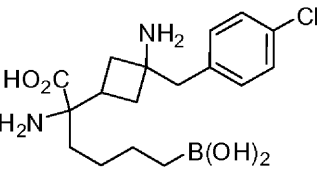
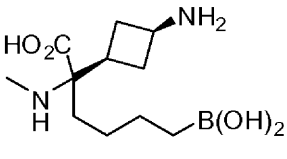
実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK 細胞 ^b
62		1	2	1
63		1	2	1
64		2	2	2
65		2	1	nd
66		3	3	nd
67		4	3	1
68		3	3	1
69		3	3	nd

10

20

30

40

実施例番号	構造	効力 (ARG I) ^a	効力 (ARG II) ^a	CHOK細胞 ^b
70		2	3	nd
71		3	3	nd
72		3	4	nd
73		4	3	nd
74		3	3	nd
75		3	3	nd

^a 効力の順序 (最高 - 最低): 1 = 0.1nM ~ 25nM; 2 = 26nM ~ 100nM; 3 = 101nM ~ 500nM; 4 = 501nM ~ 1500nM; および 5 = 1501nM 超。

^b 効力の順序 (最高 - 最低): CHOK細胞: 1 = 1 μM ~ 25 μM; 2 = 26 μM ~ 100 μM; および 「nd」 = 未決定。

【 0 2 9 0 】

前述の例は本発明の特定の態様を例示するように意図されており、本発明は以下の特許請求の範囲によって完全に規定される。さらに、本明細書に引用されるすべての刊行物は、本明細書に完全に記載されているかのように参照により組み入れられる。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
	A 6 1 P 11/04	
	A 6 1 P 25/20	

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ヴァン ザント マイケル
アメリカ合衆国 バージニア州 マクレーン エルム ストリート 6 8 8 5 マーズ インコー
ポレイテッド内
- (72)発明者 ゴレビオウスキ アダム
アメリカ合衆国 バージニア州 マクレーン エルム ストリート 6 8 8 5 マーズ インコー
ポレイテッド内
- (72)発明者 ジ ミン クー
アメリカ合衆国 バージニア州 マクレーン エルム ストリート 6 8 8 5 マーズ インコー
ポレイテッド内
- (72)発明者 ホワイトハウス ダレン
アメリカ合衆国 バージニア州 マクレーン エルム ストリート 6 8 8 5 マーズ インコー
ポレイテッド内
- (72)発明者 ライダー トッド
アメリカ合衆国 バージニア州 マクレーン エルム ストリート 6 8 8 5 マーズ インコー
ポレイテッド内
- (72)発明者 ベケット レイモンド ポール
アメリカ合衆国 バージニア州 マクレーン エルム ストリート 6 8 8 5 マーズ インコー
ポレイテッド内

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 国際公開第2010/085797(WO, A1)
国際公開第2012/091757(WO, A1)
国際公開第2011/133653(WO, A1)
ILIES, Monica et al, Binding of , -Disubstituted Amino Acids to Arginase Suggests N
ew Avenues for Inhibitor Design, Journal of Medicinal Chemistry, 2011年, Vol.54, N
o.15, p.5432-5443

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07F, A61K
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)