



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 09 227 T2 2006.08.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 399 468 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 09 227.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/05937**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 743 128.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/096933**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.12.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 5/06 (2006.01)**
A61K 31/69 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0113096	30.05.2001	GB
0129394	07.12.2001	GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

**FURET, Pascal, F-68800 Thann, FR; GUAGNANO,
Vito, CH-4054 Basel, CH; IMBACH, Patricia,
CH-4303 Kaiseraugst, CH; LANG, Marc, F-68200
Mulhouse, FR**

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(54) Bezeichnung: **2-((N-(2-AMINO-3-(HETEROARYL- ODER -ARYL)PROPIONYL)AMINOACYL)AMINO)-ALKYLBO-
RONSÄUREDERIVATE**

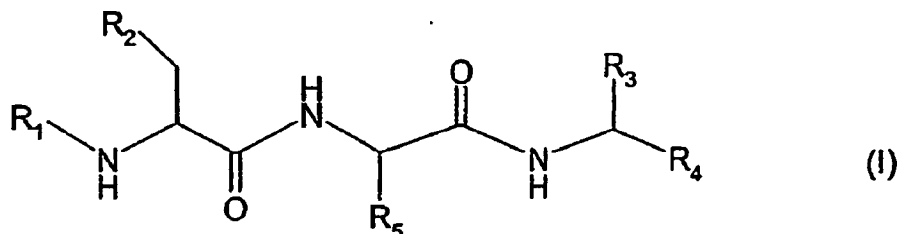
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft 2-((N-2-Amino-3-(heteroaryl oder aryl)propionyl)amino)alkylborsäure-derivate, Verfahren zur Herstellung hiervon, pharmazeutische Präparationen, die die Verbindungen enthalten und die Verwendung hiervon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur therapeutischen Behandlung von Warmblütern, einschließlich dem Menschen.

[0002] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

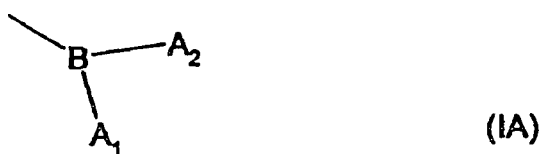
R_1 steht für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, Arylalkylcarbonyl, worin der Arylteil unsubstituiert oder substituiert ist, für unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl oder Heterocyclylalkylcarbonyl, worin der Heterocyclylteil unsubstituiert oder substituiert ist,

R_2 für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl steht,

R_3 für Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Alkyl steht, das unsubstituiert oder substituiert ist durch

- unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, oder
- unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, das zumindest ein Stickstoffatom umfasst,

R_4 für einen Rest der Formel IA steht



worin A_1 und A_2 für Hydroxy oder substituiertes Hydroxy stehen oder zusammen mit dem bindenden Boratom und den zwei bindenden Sauerstoffatomen einen Ring der Formel IA* bilden



worin W für Alkylen, substituiertes Alkylen, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkylen, unsubstituiertes oder substituiertes Bicycloalkylen oder unsubstituiertes oder substituiertes Tricycloalkylen steht, und R_5 für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl steht, oder Salze hiervon.

[0003] Um die vorliegende Erfindung in ihren Zusammenhang zu stellen sollten die folgenden Literaturangaben erwähnt werden. Die US 5 106 948 A beschreibt Borsäurepeptidanaloga, die zur Behandlung verschiedener Krebsformen brauchbar sein sollen. Die US 5 780 454 A beschreibt Borsäureester und Säureverbindungen als Inhibitoren der Proteasomfunktion. Adams et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1998), 8 (4), 333–338 beschreiben Peptidylborsäuren als Proteasominhibitoren. Christie et al., *Journal of Neurochemistry* (1999), 73 (1), 195–204 beschreiben Verbindungen, die zur Hemmung des Proteasoms brauchbar sind.

[0004] Innerhalb des Zusammenhangs der vorliegenden Beschreibung haben die allgemeinen Ausdrücke, die vorher und nacher beschrieben sind, die folgenden Bedeutungen:

Aryl weist vorzugsweise ein Ringsystem mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen, speziell nicht mehr als 12 Kohlenstoffatomen auf, ist vorzugsweise mono-, bi- oder tricyclisch und unsubstituiert oder substituiert, vorzugsweise jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder (speziell 1- oder 2-) Naphthyl, wobei ein

oder mehrere Substituenten vorzugsweise unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus einem aliphatischen Rest, freiem, verethertem oder verestertem Hydroxy, freiem oder verestertem Carboxy, Formyl, Alkanoyl, unsubstituiertem, mono- oder disubstituiertem Amino, Mercapto, Sulfo, Alkylthio, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl, N,N-Dialkylcarbamoyl, Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl, speziell Pyridyl, Cyano und Nitro, bevorzugter ausgewählt aus Alkyl, beispielsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, Alkoxy, beispielsweise Methoxy oder Ethoxy, disubstituiertem Amino, beispielsweise Dimethylamino, Halogen, beispielsweise Chlor oder Brom, Halogenalkyl, beispielsweise Trifluormethyl und Phenyl, (speziell 1- oder 2-)Naphthyl und Heterocyclyl, wie dies speziell unten definiert ist, speziell Pyridyl, beispielsweise 3-, 4- oder speziell 2-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren, speziell bis zu 3 Substituenten, speziell unabhängig ausgewählt aus den anderen gerade erwähnten Arylsubstituenten. Aryl R₁ steht bevorzugter für Biphenyl, speziell 2-, 4- oder vorzugsweise 3-Biphenyl, Pyridylphenyl, speziell 4-, 3- oder vor allem 2-Pyridyl-(2-, 4- oder vorzugsweise 3-)phenyl oder Niederalkylphenyl, speziell Propylphenyl, wie 2-, 4- oder speziell 3-Isopropylphenyl. Arylalkylcarbonyl R₁ (mit unsubstituiertem oder vorzugsweise substituiertem Aryl) steht vorzugsweise für Arylniederalkylcarbonyl mit einem wie oben definierten Aryl, bevorzugter Phenylniederalkyloxyphenylniederalkylcarbonyl, speziell 2-, 4- oder vorzugsweise 3-Benzoyloxyphenylacetyl oder -propionyl, Pyridylniederalkoxyphenylniederalkylcarbonyl, speziell 2-, 4- oder vorzugsweise 3-(Pyridin-2-, -4- oder vorzugsweise -3-)acetyl oder -propionyl oder Phenylniederalkylcarbonyl, speziell Phenyl-2- oder vorzugsweise 3-Phenylpropionyl oder Phenylacetyl, worin Phenyl unsubstituiert oder durch ein bis drei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Niederalkoxy, speziell Methoxy, halogen, speziell Fluor oder Chlor oder Halogenniederalkyl, wie Trifluormethyl. Unsubstituiertes oder substituiertes Aryl-R₂ oder (unabhängig) R₃ steht vorzugsweise für mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, das speziell mit bis zu 4 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus den oben für Aryl erwähnten Substituenten ausgewählt sind, speziell aus Hydroxy, Niederalkoxy (am bevorzugtesten), vorzugsweise Methoxy, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor und Halogenniederalkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, speziell Phenyl, das mit bis zu 3 Niederalkoxysubstituenten, vorzugsweise Methoxy-substituenten oder im Fall von R₃ für unsubstituiertes Phenyl oder ferner unsubstituiertes oder substituiertes Naphthyl, speziell 1- oder 2-Naphthyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch vier Substituenten, die unabhängig aus den für Aryl erwähnten Substituenten ausgewählt sind, speziell aus Hydroxy, Niederalkoxy (am bevorzugtesten), vorzugsweise Methoxy, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor und Halogenniederalkyl, vorzugsweise Trifluormethyl.

[0005] Unsubstituiertes Heterocyclyl steht vorzugsweise für einen heterocyclischen Rest, der ungesättigt, gesättigt oder teilweise gesättigt im Bindungsring ist und ist vorzugsweise ein monocyclischer oder in einem breiteren Sinn bicyclischer oder tricyclischer Ring, hat 3 bis 24, bevorzugter 4 bis 16 Ringatome, worin zumindest im Bindungsring an den Rest des Moleküls der Formel I ein oder mehrere, vorzugsweise ein bis vier, speziell ein oder zwei Kohlenstoffatome eines entsprechenden Arylrests durch ein Heteroatom substituiert sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei der Bindungsring vorzugsweise 4 bis 12, speziell 5 bis 7 Ringatome aufweist, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist durch einen oder mehrere, speziell 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus den oben als Substituenten des substituierten Aryls definiert sind und speziell ein Heteroarylrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Imidazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyranyl, Thianthrenyl, Isobenzofuranyl, Benzofuranyl, Chromenyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Pyranoyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Piperidyl, Piperazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Indolizinyll, Isoindolyl, 3H-Indolyl, Indolyl, Indazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Purinyl, 4H-Chinolinzinyll, Isochinolyl, Chinolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Decahydrochinolyl, Octahydroisochinolyl, Benzofuranyl, Benzothioophenyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyll, Chinnolinyll, Pteridinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyll, Phenanthridinyl, Acridinyl, Perimidinyl, Phenanthrolinyll, Furazanyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Isochronmanyl und Chromanyl, wobei jeder dieser Reste unsubstituiert oder substituiert ist durch einen oder zwei Reste, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Niederalkyl, speziell Methyl oder tert-Butyl, Niederalkoxy, speziell Methoxy und Halogen, speziell Brom oder Chlor, Pyridyl, speziell 2- oder 3-Pyridyl oder Indolyl, das besonders bevorzugt ist, in einem breiteren Aspekt Niederalkylpyridyl, Pyrimidinyl oder Niederalkylpyrimidinyl, Halogenniederalkylpyridyl, Niederalkoxypyridyl, Diniederalkylpyridyl oder Halogenpyridyl. Heterocyclyl ist unsubstituiert oder substituiert durch einen oder mehrere, vorzugsweise bis zu 3 Substituenten, die unabhängig aus denen ausgewählt sind, die oben für Aryl erwähnt sind (worin Heterocyclyl als Substituent von Heterocyclyl keinen weiteren Heterocyclylsubstituenten als Pyridyl oder Indolyl aufweist) und aus wie oben definiertem Aryl, speziell Phenyl, wobei speziell die oben erwähnten bevorzugt sind. Unsubstituiertes Heterocyclyl ist bevorzugt.

[0006] In Heterocyclylalkylcarbonyl R₁ ist der Heterocyclylrest vorzugsweise substituiertes oder speziell unsubstituiertes Heterocyclyl, wie dies oben erwähnt ist, wobei substituiertes oder vorzugsweise unsubstituiertes

Heterocyclniederalkyl bevorzugt ist, speziell mit terminal substituiertem oder vorzugsweise unsubstituiertem Heterocycl, wobei Heterocycl wie oben beschrieben ist, wobei Pyridyniederalkylcarbonyl bevorzugt ist, wie -acetyl oder -propionyl.

[0007] Als R_1 ist unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder substituiertes Arylniederalkylcarbonyl gegenüber allen anderen Bedeutungen bevorzugt.

[0008] Heteroaryl R_2 steht vorzugsweise für unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, wie dies oben erwähnt ist, speziell Indolyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch einen oder mehrere, speziell bis zu 3 Substituenten, die unabhängig aus denen ausgewählt sind, die oben für substituiertes Aryl erwähnt sind, speziell aus Hydroxy, Niederalkoxy (am bevorzugtesten), vorzugsweise Methoxy, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor und Halogenniederalkyl, vorzugsweise Trifluormethyl.

[0009] R_2 steht vorzugsweise für substituiertes Aryl.

[0010] Ein aliphatischer Rest hat vorzugsweise bis zu 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 7 Kohlenstoffatome, am bevorzugtesten bis zu 4 Kohlenstoffatome und ist ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der sozusagen ein unsubstituierter oder substituierter Alkynyl-, Alkenyl- oder vorzugsweise Alkylrest ist, bevorzugter Niederalkyl, speziell Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

[0011] Alkyl, das verzweigt oder linear sein kann, hat bis zu 12 Kohlenstoffatome und ist vorzugsweise Niederalkyl. Alkyl R_3 steht vorzugsweise für Niederalkyl, speziell Isobutyl.

[0012] Die Vorsilbe "Nieder" steht für einen Rest mit bis zu und einschließlich 7, vorzugsweise bis zu und einschließlich 4 Kohlenstoffatomen.

[0013] Niederalkyl ist vorzugsweise n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, vorzugsweise Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Isopropyl, Ethyl oder Methyl, am bevorzugtesten Isopropyl, Ethyl oder Methyl.

[0014] Veretheretes Hydroxy ist beispielsweise Alkoxy, speziell Niederalkoxy, wie Ethoxy oder Methoxy, Aryloxy, speziell Phenyloxy, Arylniederalkoxy, speziell Phenylniederalkoxy, Heterocyclyloxy, speziell Pyridyloxy oder Heterocyclniederalkoxy, speziell Pyridyniederalkoxy (Aryl- und Heterocycl haben vorzugsweise die oben angegebenen Bedeutungen).

[0015] Verestertes Hydroxy ist vorzugsweise Hydroxy, das durch eine organische Carbonsäure verestert ist, wie eine Alkansäure, beispielsweise Niederalkanoyloxy.

[0016] Verestertes Carboxy steht beispielsweise für Alkoxycarbonyl, speziell Niederalkoxycarbonyl, wie beispielsweise Methoxycarbonyl.

[0017] Mono- oder disubstituiertes Amino ist vorzugsweise N-Alkylamino oder N,N-Dialkylamino, speziell N-Niederalkylamino oder Nieder-N,N-diniederalkylamino, wie N-Methylamino oder N,N-Dimethylamino.

[0018] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom.

[0019] Unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl hat vorzugsweise bis zu 12, bevorzugter 3 bis 8 Ring-carbonylatome und ist einmal oder mehrmals, speziell bis zu dreimal substituiert, wobei die Substituenten unabhängig aus denen ausgewählt sind, die für substituiertes Aryl erwähnt sind, oder ist vorzugsweise unsubstituiert. Vorzugsweise ist es Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

[0020] In Alkyl R_3 , das mit unsubstituiertem oder substituiertem Cycloalkyl substituiert ist, ist Alkyl vorzugsweise wie oben definiert, bevorzugter Niederalkyl, speziell Isopropyl und ist (vorzugsweise terminal) durch Cycloalkyl substituiert, wie dies oben definiert ist.

[0021] In Alkyl R_3 , das mit unsubstituiertem oder substituiertem Aryl substituiert ist, ist Alkyl vorzugsweise wie im letzten Abschnitt beschrieben definiert und Aryl ist wie oben definiert und ist durch ein oder mehrere, speziell bis zu drei Substituenten substituiert, die unabhängig aus denen ausgewählt sind, die für substituiertes Aryl erwähnt sind, oder ist unsubstituiert, wobei vor allem Aryl für Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, speziell bis zu drei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus Halogen, speziell Fluor, Hydroxy oder Nie-

deralkoxy, speziell Methoxy ausgewählt sind, oder für unsubstituiertes Phenyl.

[0022] In Alkyl R_3 , das mit unsubstituiertem oder substituiertem Heterocyclyl substituiert ist, ist Alkyl vorzugsweise wie für Alkyl R_3 definiert, das mit Cycloalkyl substituiert ist, und Heterocyclyl ist wie oben definiert und ist durch einen oder mehrere, speziell bis zu 3 Substituenten substituiert, die unabhängig aus denen ausgewählt sind, die für substituiertes Heterocyclyl erwähnt sind, oder ist unsubstituiert.

[0023] Falls A_1 und A_2 jeweils für substituiertes Hydroxy stehen, dann steht substituiertes Hydroxy vorzugsweise für Alkyloxy, speziell Niederalkyloxy, Aryloxy, speziell mit unsubstituiertem oder substituiertem Aryl, wie dies oben definiert ist, oder für Cycloalkyloxy mit unsubstituiertem oder substituiertem Cycloalkyl, wie dies oben definiert ist.

[0024] Falls A_1 und A_2 zusammen mit dem bindenden Boratom und den Sauerstoffatomen einen Ring der oben gezeigten Formel IA* bilden, dann trägt W vorzugsweise die zwei an das Boratom gebundenen Sauerstoffatome an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen, die räumlich nahe oder benachbarte Kohlenstoffatome sind, speziell in benachbarter ("1,2"-) oder in "1,3"-Position (relativ zueinander).

[0025] Alkylen steht vorzugsweise für einen unverzweigten C_2 - C_{12} -, vorzugsweise C_2 - C_7 Alkylenrest, beispielsweise Ethylen oder Propylen, in einem breiteren Aspekt Butylen, Pentylen oder Hexylen, das über zwei unterschiedliche Kohlenstoffatome gebunden ist, wie dies vorher beschrieben ist, vorzugsweise benachbart oder in "1,3"-Position. Eines oder mehrere, speziell eines der Kohlenstoffatome, die nicht an die Sauerstoffatome gebunden sind, die an das Boratom gebunden sind, kann durch ein Heteroatom ersetzt werden, das aus O, S oder vorzugsweise N ausgewählt ist (das die jeweils erforderliche Anzahl an H-Atomen) trägt, beispielsweise in 1,5-(3-Azapentyl).

[0026] Substituiertes Alkylen steht vorzugsweise für einen unverzweigten Niederalkylenrest wie er oben definiert ist, der unsubstituiert oder substituiert ist durch einen oder mehrere, speziell bis zu 3 Substituenten, die vorzugsweise unabhängig aus Niederalkyl ausgewählt werden, wie Methyl oder Ethyl, beispielsweise in 1-Methylethylen, 1,2-Dimethylethylen, Hydroxy, beispielsweise in 2-Hydroxypropylen oder Hydroxyniederalkyl, wie Hydroxymethyl, beispielsweise 1-Hydroxymethylethylen.

[0027] Unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkylen ist vorzugsweise C_3 - C_{12} Cycloalkylen, bevorzugter C_3 - C_8 Cycloalkylen, das über zwei unterschiedliche Kohlenstoffatome gebunden ist, wie dies für W beschrieben ist, vorzugsweise benachbart oder in "1,3"-Position, wie Cyclohexylen oder Cyclopentylen, worin eines oder mehrere, speziell eines der Kohlenstoffatome, die nicht an die Sauerstoffatome gebunden sind, die an das Boratom gebunden sind, durch ein Heteroatom ersetzt werden kann, das ausgewählt ist aus O, S oder N (das jeweils die erforderliche Anzahl an H Atomen trägt), beispielsweise in Tetrahydrofurylen oder Tetrahydropyrylen, und unsubstituiert oder substituiert sein kann durch einen oder mehrere, speziell bis zu 3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Niederalkyl, wie Methyl oder Ethyl, Hydroxy, Hydroxyniederalkyl, wie Methoxy oder Mono- oder Oligosaccharidyl, das über ein Sauerstoffatom gebunden ist ("Oligosaccharidyl" umfasst vorzugsweise bis zu 5 Saccharidylreste).

[0028] Unsubstituiertes oder substituiertes Bicycloalkylen ist vorzugsweise C_5 - C_{12} Bicycloalkylen, das über zwei unterschiedliche Kohlenstoffatome gebunden ist, wie dies für W beschrieben ist, vorzugsweise benachbart oder in "1,3"-Position, worin eines oder mehrere, speziell eines der Kohlenstoffatome, die nicht an die Sauerstoffatome gebunden sind, die an das Boratom gebunden sind, durch ein Heteroatom ersetzt werden kann, das ausgewählt ist aus O, S oder N (das jeweils die erforderliche Anzahl an H Atomen trägt), und unsubstituiert oder substituiert sein kann durch einen oder mehrere, speziell bis zu 3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Niederalkyl, wie Methyl oder Ethyl, Hydroxy und Hydroxyniederalkyl, wie Methoxy. Bevorzugt ist Pinanylen (2,3-(2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptan).

[0029] Unsubstituiertes oder substituiertes Tricycloalkylen steht vorzugsweise für C_8 - C_{12} Tricycloalkylen, das über zwei unterschiedliche Kohlenstoffatome gebunden ist, wie dies für W beschrieben ist, vorzugsweise benachbart oder in "1,3"-Position, worin eines oder mehrere, speziell eines der Kohlenstoffatome, die nicht an die Sauerstoffatome gebunden sind, die an das Boratom gebunden sind, durch ein Heteroatom ersetzt werden kann, das ausgewählt ist aus O, S oder N (das jeweils die erforderliche Anzahl an H Atomen trägt), und unsubstituiert oder substituiert sein kann durch einen oder mehrere, speziell bis zu 3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Niederalkyl, wie Methyl oder Ethyl, Hydroxy und Hydroxyniederalkyl, wie Methoxy.

[0030] Am bevorzugtesten steht R_4 für $-B(OH)_2$ oder 2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyc-

lo-[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl, speziell (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl.

[0031] In unsubstituiertem oder substituiertem Alkyl R₅ hat Alkyl, das verzweigt oder linear sein kann vorzugsweise bis zu 12 Kohlenstoffatome und ist vorzugsweise Niederalkyl. Alkyl R₅ steht vorzugsweise für Niederalkyl, speziell Isopropyl. Substituenten, von denen einer oder mehrere, speziell bis zu 2 vorhanden sein können, werden unabhängig aus unsubstituiertem oder substituiertem Aryl (speziell Phenyl oder Hydroxyphenyl), unsubstituiertem oder substituiertem Heterocyclyl (speziell Imidazolyl oder Indolyl), unsubstituiertem oder substituiertem Cycloalkyl, wie dies jeweils oben definiert wurde, Hydroxy (bevorzugt), Carboxy (bevorzugt), Carbamoyl, Mercapto, Niederalkylthio, beispielsweise Methylthio, Phenyl, Hydroxyphenyl, Indolyl, Imidazolyl, Amino, Triniederalkylamino, beispielsweise Trimethylamino, Niederalkanoylamino, beispielsweise Acetylamino, Guanidino, N-Niederalkylguanidino, beispielsweise N-Methylguanidino oder jedem anderen Substituenten, der eine Aminosäure vervollständigt, die R₅ umfasst. Vorzugsweise kann R₅ für Methyl, Isopropyl, Isobutyl, sek-Butyl, Mercaptomethyl, 2-Methylthioethyl, Phenylmethyl, Hydroxyphenylmethyl, Indol-3-ylmethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 4-Aminobutyl, 3-Guanidinopropyl, 5-Imidazolylmethyl, Carboxymethyl oder 2-Carboxyethyl stehen.

[0032] Asymmetrische Kohlenstoffatome einer Verbindung der Formel I, die vorkommen können, können in der (R)-, (S)- oder (R,S)-Konfiguration vorkommen, vorzugsweise in der (R)- oder (S)-Konfiguration, am bevorzugtesten in der Konfiguration, die unten in Formel I* angegeben ist. Substituenten an einer Doppelbindung oder einem Ring können in cis- (= Z-) oder trans (= E-) Form vorkommen. Die Verbindungen können daher als Isomerengemisch oder vorzugsweise als reine Isomere vorkommen. Salzbildende Gruppen in einer Verbindung der Formel I sind Gruppen oder Reste, die basische oder saure Eigenschaften haben. Verbindungen mit mindestens einer basischen Gruppe oder zumindest einem basischen Rest, beispielsweise Amino oder eine sekundäre Aminogruppe, die keine Peptidbindung oder einen Pyridylrest bildet, können Säureadditionssalze bilden, beispielsweise mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder einer Phosphorsäure oder mit geeigneten organischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, beispielsweise aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, wie Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Hydroxymaleinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Oxalsäure oder Aminosäuren, wie Arginin oder Lysin, aromatischen Carbonsäuren, wie Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, aromatisch aliphatischen Carbonsäuren, wie Mandelsäure oder Zimtsäure, heteroaromatischen Carbonsäuren, wie Nicotinsäure oder Isonicotinsäure, aliphatischen Sulfonsäuren, wie Methan-, Ethan- oder 2-Hydroxyethansulfonsäure, oder aromatischen Sulfonsäuren, beispielsweise Benzol-, p-Toluol- oder Naphalin-2-sulfonsäure. Wenn mehrere basische Gruppen vorkommen, können Mono- oder Polysäureadditionssalze gebildet werden.

[0033] Verbindungen der Formel I mit sauren Gruppen, beispielsweise einer freien Borsäuregruppe (-B(OH)₂, das heißt in Formel IA* stehen A₁ und A₂ jeweils für Hydroxy) oder eine Carboxygruppe, können Metall- oder Ammoniumsalze bilden, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze oder Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wie tertiären Monoaminen, beispielsweise Triethylamin oder Tri(2-hydroxyethylamin) oder heterocyclischen Basen, beispielsweise N-Ethylpiperidin oder N,N'-Dimethylpiperazin. Salzgemische sind möglich.

[0034] Die Verbindungen der Formel I, die sowohl saure als auch basische Gruppen besitzen, können innere Salze bilden.

[0035] Zum Zweck der Isolierung oder Reinigung und auch in dem Fall, in dem die Verbindungen als Zwischenprodukte weiterverwendet werden, ist es auch möglich, pharmazeutisch nicht annehmbare Salze zu verwenden, beispielsweise die Picrate. Es werden jedoch nur die pharmazeutisch annehmbaren, nicht-toxischen Salze therapeutisch verwendet und diese Salze sind daher bevorzugt.

[0036] In Anbetracht der nahen Verwandtschaft zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze, auch einschließlich der Salze, die als Zwischenprodukte verwendet werden können, beispielsweise zur Reinigung der neuen Verbindungen, um diese Verbindungen zu identifizieren, soll jeder Bezug vorher und nachher auf die freien Verbindungen auch die entsprechenden Salze umfassen, wo dies geeignet und zweckmäßig ist.

[0037] Wenn Verbindungen oder Salze erwähnt sind, meint dies auch den Singular (eine Verbindung oder Salz).

[0038] Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können bei-

spielsweise als Arzneimittel zur Behandlung proliferativer Erkrankungen verwendet werden.

[0039] Die Verbindungen der Formel I hemmen die Proteasomaktivität. Es ist bekannt, dass Proteine, die für den Abbau durch den multikatalytischen Proteasomkomplex vorgesehen sind, unter anderem Funktionen bei der Zellzykluskontrolle (beispielsweise Cycline, p21, p27) und Apoptose (beispielsweise p53) (M. Rolfe, I. M. Chiu und M. Pagano, The ubiquitin-mediated proteolytic pathway as therapeutic area. *J. Mol. Med.* 75, 1997, 5–17) haben. Inhibitoren des Proteasoms sind daher für die Behandlung von proliferativen Erkrankungen geeignet, die auf die Hemmung der Proteasomaktivität ansprechen. Proliferative Erkrankungen, wie Psoriasis und Tumoren, insbesondere solide Tumoren, wie Kolontumor, Brusttumor, Lungentumor und Prostata tumor gehören zu den hierin erwähnten Erkrankungen. Andere proliferative Erkrankungen, die behandelt werden können, sind Psoriasis oder Restenose. Es können auch weitere Erkrankungen in einem breiteren Aspekt der Erfindung behandelt werden, beispielsweise Muskelproteinabbau oder andere Erkrankungen, die mit dem intrazellulären Proteinabbau oder der negativen Stickstoffbalance zusammenhängen, beispielsweise bei Patienten, die an Sepsis, Verbrennungen, Trauma, Krebs, chronischen oder systemischen Infektionen, neuromotorisch degenerativen Erkrankungen, beispielsweise Muskeldystrophie, Acidose, Rückenmark- oder Nervenverletzungen leiden, während einer Corticosteroidbehandlung, oder dergleichen, Erkrankungen, die mit einer Antigenpräsentation auf Zellen zusammenhängen, Erkrankungen, die mit einer Zelladhäsion zusammenhängen oder dergleichen, speziell insoweit, als die Proteasomhemmung wirksam ist.

Hemmung des 20S Proteasoms

[0040] Die Verbindungen der Formel I hemmen das 20S Proteasom, insbesondere die Chymotrypsin-ähnliche Aktivität mit hoher Selektivität.

[0041] Der multikatalytische Proteasomkomplex ist für die ATP-abhängige Proteolyse der meisten zellulären Proteine verantwortlich. Obwohl das 20S Proteasom den proteolytischen Kern enthält, kann es in vivo keine Proteine abbauen, bis es nicht mit den 19S Kappen an einem Ende der Struktur versehen wird, die selbst mehrere ATPase Aktivitäten enthält. Die größere Struktur ist als 26S Proteasom bekannt und baut schnell die Proteine ab, die zum Abbau durch die Anfügung von mehreren Molekülen des 8,5 kDa Polypeptids Ubiquitin vorgesehen sind. Wie oben erwähnt, haben Proteine, die für den Proteasomenabbau vorgesehen sind, Funktionen im Zellzyklus. Die Verbindungen der Formel I sind daher zur Behandlung von Erkrankungen sehr geeignet, die auf die Hemmung der Aktivität des 20S Proteasoms ansprechen, was für die proliferativen Erkrankungen (oder ferner der anderen Erkrankungen), die oben erwähnt sind, der Fall ist.

[0042] Die Hemmung der Chymotrypsin-ähnlichen Aktivität des 20S Proteasoms kann durch das folgende Experiment gezeigt werden. Es basiert auf der Hydrolyse des fluorogenen Peptids Suc-LLVY-AMC (Succinyl-Leucin-Leucin-Valin-Tyrosin-7-amino-4-methyl-Coumarin), das ausschließlich an der Y-AMC Bindung durch das 20S Proteasom gespalten wird. Die Hydrolyse dieses Peptids wird von einer Zunahme der Fluoreszenzintensität (λ_{ex} (Anregungswellenlänge): 355 nm, λ_{em} (Emissionswellenlänge): 460 nm aufgrund der intern gelöschten 2-Aminobenzoylfluoreszenz begleitet, die mit der Diffusion vom Hydrolyseprodukt Suc-LLVY weg einhergeht.

[0043] 2 μl einer 1 mM Lösung einer Testverbindung in DMSO (Dimethylsulfoxid, 20 μM Endkonzentration in der Vertiefung) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur in schwarzen Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen zusammen mit einem Gemisch aus 1 μl gereinigtem 20S Proteasom aus der humanen Plazenta (Diabetes Forschungsinstitut, Düsseldorf, Deutschland, etwa 100 ng Proteasom in Abhängigkeit der Proteasomenpräparation) und 47 μl Ca-Puffer (5 mM CaCl_2 , 20 mM Tris/HCl (Tris(hydroxymethyl)aminomethanhydrochlorid) pH 8,0) vorinkubiert. 3 μl einer 2,67 mM Lösung an Suc-LLVY-AMC (Bachem, Schweiz) in DMSO (80 μM Endkonzentration in der Vertiefung) und 47 μl Ca-Puffer werden gemischt und zugegeben. Das entstehende Gemisch wird für 3–24 Stunden bei 37°C inkubiert. Falls gewünscht, kann die Proteolyse des Substrats durch die Zugabe von 50 μl Stopplösung gestoppt werden (100 mM Monochloressigsäure, 130 mM NaOH, 100 mM Essigsäure, pH = 4,3). Die Fluoreszenz wird mit einem FLUOROSCAN ASCENT® Mikrotiterplattenlesegerät verfolgt.

[0044] Für jede Messreihe werden 2 Kontrolleexperimente ausgeführt:

- 1) 0% Wert: 2 μl DMSO werden im oben beschriebenen Test anstelle von 2 μl einer 1 mM Lösung einer Testverbindung in DMSO und 48 μl Ca-Puffer anstelle eines Gemisches aus 47 μl Ca-Puffer und 1 μl gereinigtem Proteasom verwendet.
- 2) 100% Wert: Im oben beschriebenen Test werden 2 μl DMSO anstelle von 2 μl einer 1 mM Lösung der Testverbindung in DMSO verwendet.

Berechnung

(Wert mit Verbindung - 0 % Wert)

$$\text{Prozent verbleibende Aktivität} = \frac{\text{---}}{\text{(100 \% Wert - 0 \% Wert)}} \times 100 \%$$

[0045] Der HK_{50} Wert ist als die Konzentration einer Verbindung definiert, bei der die verbleibende Aktivität 50% verglichen mit der 0% Kontrolle beträgt. Die Verbindungen der Formel I zeigen einen HK_{50} Wert für die Hemmung der Chymotrypsin-ähnlichen Aktivität des 20S Proteasoms im Bereich zwischen 0,3 nM und 1 μM , speziell zwischen 0,5 nM und 200 nM.

[0046] Andererseits sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Chymotrypsin-ähnliche Aktivität hoch spezifisch.

[0047] Die Hemmung der Trypsin-ähnlichen Aktivität (TrpL) und der Peptidoglutamylhydrolysierenden Aktivität (PGPH) des 20S Proteasoms können durch Verfolgen der Hydrolyse der fluorogenen Peptide Boc-LRR-AMC (Boc-Leucin-Arginin-Aginin-7-amino-4-methyl-Coumarin) für die TrpL Aktivität und die Hydrolyse von Z-LLE-AMC (Z-Leucin-Leucin-Glutamat-7-amino-4-methyl-Coumarin) für die PGPH Aktivität gezeigt werden. Die Peptide werden ausschließlich an der Aminosäure-AMC Bindung durch die entsprechende proteolytische Aktivität des 20S Proteasoms gespalten. Die Hydrolyse der Peptide wird durch eine Zunahme der Fluoreszenzintensität ($\lambda_{\text{ex}} = 355 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$) begleitet, das durch die Freisetzung der intern gelöschten Aminobenzoylfluoreszenz verursacht wird, wie dies bereits beschrieben ist.

[0048] 2 μl einer 1 mM Lösung einer Testverbindung in DMSO (Dimethylsulfoxid, 20 μM Endkonzentration in der Vertiefung) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur in schwarzen Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen zusammen mit einem Gemisch aus 1 μl humanem 20S Proteasom (etwa 100 ng Proteasom, das aus humanen Erythrozyten gereinigt wurde, wie dies von Dahlmann et al., Biochem. J. 309, 195–202 (1995) und McGuire et al., Biochim. Biophys. Acta 995 (2), 181–186 (1989) beschrieben wurde) und 47 μl Ca-Puffer (5 mM CaCl_2 , 20 mM Tris/HCl (Tris(hydroxymethyl)aminomethanhydrochlorid) pH 8,0) vorinkubiert. 3 μl einer 2,67 mM Lösung an Suc-LLVY-AMC (Bachem, Schweiz) in DMSO (80 μM Endkonzentration in der Vertiefung) und 47 μl Ca-Puffer werden zusammengemischt und zum Testen der ChyL Aktivität zugegeben. 3 μl einer 1,67 mM Lösung an Boc-LRR-AMC (Affinity, Mamhead, UK) in DMSO (50 μM Endkonzentration in der Vertiefung) oder 3 μl einer 3,67 mM Lösung an Z-Ile-AMC (Calbiochem/Juro Supply AG, Luzern, Schweiz) in DMSO (80 μM Endkonzentration in der Vertiefung) und 47 μl Ca-Puffer werden gemischt und jeweils zum Testen der TryL oder PGPH Aktivität zugegeben. Das entstehende Gemisch wird für 3 bis 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Falls gewünscht, kann die Proteolyse des Substrats durch die Zugabe von 50 μl Stopplösung (100 mM Monochloressigsäure, 130 mM NaOH, 100 mM Essigsäure, pH = 4,3) gestoppt werden. Die Fluoreszenz wird mit einem FLUOROSKAN ASCENT® Mikrotiterplattenlesegerät verfolgt.

[0049] Zu jeder Messserie müssen zwei Kontrollexperimente ausgeführt werden:

- 1) 0% Wert: 2 μl DMSO werden im oben beschriebenen Test anstelle von 2 μl einer 1 mM Lösung einer Testverbindung in DMSO und 48 μl Ca-Puffer anstelle eines Gemisches aus 47 μl Ca-Puffer und 1 μl gereinigtem Proteasom verwendet.
- 2) 100% Wert: Im oben beschriebenen Test werden 2 μl DMSO werden anstelle von 2 μl einer 1 mM Lösung der Testverbindung in DMSO verwendet.

Berechnung

(Wert mit Verbindung - 0 % Wert)

$$\text{Prozent verbleibende Aktivität} = \frac{\text{---}}{\text{(100 \% Wert - 0 \% Wert)}} \times 100 \%$$

[0050] Der HK_{50} Wert wird als die Konzentration einer Verbindung definiert, bei der die verbleibende Aktivität 50% beträgt.

[0051] In diesen Testsystemen ist die Selektivität der Verbindungen der Formel I für die Chymotrypsin-ähnliche Aktivität mehr als 20 fach, vorzugsweise 50 bis 3000 fach höher als die für die Trypsin-ähnliche oder Peptidoglutamyl-hydrolysierende Aktivität, wobei diese Selektivität ein weiterer Vorteil der Verbindungen der Formel I ist.

[0052] Die antiproliferative Aktivität der Verbindungen der Formel I kann in vitro gegen beispielsweise der humanen Brustcarcinomzelllinie MDA-MB435 (HTB-129) gezeigt werden, die von der American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, USA) erhalten wurde. Routinemäßig wird der "CellTiter96[®]" Proliferationstest (Promega, Madison MI) gemäß dem vom Lieferanten empfohlenen Verfahren verwendet. Dieser Test wird in Platten mit 96 Vertiefungen ausgeführt, die für eine Gewebekultur hergestellt wurden. Die Zellen werden in einer Dichte von $2,5 \times 10^4$ pro Vertiefung in 50 µl vollständigem MEM [Minimal Essential Medium] (Gibco-Life Technologies) angeimpft, das mit 10% fetalem Kälberserum, 100 E/ml PenStrep, 1 mM Natriumpyruvat, 4 mM L-Glutamin, 20 mM HEPES und nicht-essentiellen Aminosäuren supplementiert ist. Die Zellen werden für 24 Stunden bei 37°C in einer befeuchteten Atmosphäre inkubiert, die mit 5% CO₂ äquilibriert ist. Die Testverbindungen werden zum Zellüberstand als serielle Verdünnungen in 50 µl vollständigem MEM pro Vertiefung gegeben. Die Zellen werden für mindestens 48 Stunden bei 37°C in einer befeuchteten Atmosphäre inkubiert, die mit 5% CO₂ äquilibriert ist. Der Tetrazoliumfarbstoff MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) wird zum Zellüberstand in einem Volumen von 15 µl pro Vertiefung gegeben und die Zellkulturen werden für 4 Stunden inkubiert. Danach wird die Reaktion durch die Zugabe von 100 µl Stopplösung pro Vertiefung gestoppt und die Platten werden für eine weitere Stunde inkubiert. Die Umwandlung des Tetrazoliumfarbstoffs durch metabolisch aktive Zellen ergibt lösliches Formazan. Die Absorption des blau gefärbten Zellüberstands ist proportional zur Menge an lebensfähigen Zellen. Die Absorption wird bei der Wellenlänge von 550 nm und 630 nm mittels eines Mikrotiterplattenlesegeräts (Dynatech MR5000) verfolgt.

[0053] Es werden serielle Verdünnungen der Verbindung hergestellt, indem man zuerst die 10 mM Stammlösung der Verbindung (in DMSO) in eine 60 µM Testlösung in vollständigem MEM verdünnt, wonach 9 aufeinanderfolgende 1:3 Verdünnungen in vollständigem MEM stattfinden. Vertiefungen, die vollständiges MEM enthalten, dienen als Negativkontrolle oder Hintergrund (0%). Vertiefungen, die Zellen und MEM/0,6% DMSO enthalten, dienen als positive Kontrolle (100%). Die prozentual verbleibende Aktivität wird durch die Berechnung bestimmt, wie sie oben für die Hemmung der Chymotrypsin-ähnlichen Aktivität des 20S Proteasoms beschrieben ist. Der HK₅₀ Wert wird als die Konzentration einer Verbindung definiert, bei der die verbleibende Aktivität 50% beträgt.

[0054] Die Verbindungen der Formel I zeigen einen HK₅₀ Wert für die antiproliferative Aktivität im Bereich zwischen 0,5 nM und 1 µM, speziell zwischen 1 nM und 200 nM.

[0055] Die Antitumorwirkung der Verbindungen der Formel I kann auch in vivo gezeigt werden:

In vivo Evaluierung der Antitumorwirkung bei Nacktmäusen mittels humaner Tumorexotransplantate

[0056] Weibliche oder männliche BALB/c nu/nu Mäuse (Novartis Tierfarm, Sisseln, Schweiz oder Bomholtgaard, Kopenhagen, Dänemark) mit subkutan implantierten humanen Tumoren werden zur Evaluierung der Antitumorwirkung der Verbindungen der Formel I gegen Zelllinien getestet, die von den vier Tumortypen stammen: Brusttumor MCF-7, Lungentumor NCI H 596, Kolontumor HCT 116 und Prostata tumor PC3.

Materialien:

[0057] Humanes Koloncarzinom HCT 116 (ATCC CCL 247), humanes, squamöses Lungencarcinom NCI H 596 (ATCC HTB 178), Östrogen-abhängiges Brustcarcinom MCF-7 (ATCC HTB 22) und die humane Prostatakrebslinie PC 3 werden von der American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, USA) erhalten. Die Zellen werden bei 37°C in einer Atmosphäre mit 5% V/V CO₂ und 80% relativer Luftfeuchtigkeit in den folgenden Medien inkubiert: NCI H 596: RPMI 1640, 20% V/V FBS (fetales Rinderserum), 1 G/V Glutamin, HCT-116: McCoy's 5A, 10% V/V FBS, 1% G/V Glutamin, PC 3: RPMI 1640, 20% V/V FBS, 1% G/V Glutamin, MCF-7, RPMI 1640, 20% V/V FBS, 1% G/V Glutamin. Alle diese Zelllinien sind adhären und können durch Waschen mit Hank's Balanced Salt und einer Behandlung mit 0,25% G/V Trypsin freigesetzt werden. Alle diese Zellen werden als Masterzellbänke hergestellt (in Kulturmedien, die so supplementiert werden, dass sie 20% V/V FBS und 7% V/V DMSO enthalten) und bei -125°C (flüssiger Stickstoffnebel) gelagert. Die Arbeitszellbänke werden aus den Masterzellbänken durch Auftauen und Vermehren der Zellen über 3 Passagen hergestellt, die dann auf Röhrchen verteilt und eingefroren werden. Die Lebensfähigkeit (Trypanblauausschlusstest mittels 0,5% G/V Trypanblau) vor dem Einfrieren beträgt > 90% für alle Zelllinien.

Etablierung von soliden Tumoren in Nacktmäusen:

[0058] Mäuse werden unter kontrollierten Bedingungen (Optimale Hygienebedingungen, [OHC]) mit freiem Zugang zu sterilem Futter und Wasser gehalten. Die Tumoren werden nach einer subkutanen Injektion der Zel-

len (minimal 2×10^6 Zellen in 100 μ l PBS (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung) oder Medium) in Trägermäusen (4 bis 8 Mäuse pro Zelllinie) etabliert. Die Injektionen werden s.c. in die linke Flanke der Maus in der Mitte zwischen Schwanz und Kopf gemacht. Die entstehenden Tumoren werden seriell für mindestens drei aufeinanderfolgende Transplantationen vor dem Beginn der Behandlung passagiert. Die Tumoren werden transplantiert, wenn der Tumor ein Volumen von 800 bis 1000 mm^3 erreicht.

Transplantation von soliden Tumoren in Nacktmäuse:

[0059] Die Spendermäuse werden betäubt (Forene[®], Abbott, Schweiz) und durch eine Enthauptung getötet. Die Haut wird desinfiziert und der Tumor wird durch Herausschneiden entfernt. Die äußeren Enden der Tumormasse werden mit einem Skalpell entfernt und die entstehende Masse wird in Stücke mit einer Höhe von etwa 3–4 mm geschnitten. Abschnitte mit 3–4 mm^2 werden ausgeschnitten und in sterile 0,9% G/V NaCl gegeben. Abschnitte der Tumoren, die nekrotisch sind, werden nicht verwendet.

[0060] Die Tumorfragmente werden s.c. in die linke Flanke der Empfängermaus implantiert. Die Empfängermause werden betäubt (Forene[®], Abbott, Schweiz) und die Haut und der gesamte Rücken und die Seiten der Mäuse werden desinfiziert. Die Haut 0,5 cm bis 1 cm über dem Schwanz wird angehoben und es wird ein einzelner 1 cm bis 1,5 cm langer Schnitt gemacht. Die Tumorabschnitte werden in eine Trocarnadel mit 13 Gauge geschoben. Die Trocarnadel wird in die Öffnung der Haut geschoben und unter der Haut zu einem Punkt zwischen dem Kopf und dem Schwanz gebracht. Das Tumorfragment wird durch Verschieben des Trocars abgelegt. Die Wunde wird mittels ein oder zwei Metallclips genäht.

[0061] Im Fall von Östrogen-abhängigen Brusttumoren werden Östrogenpellets (17 β -Östradiol, 5 mg/Pellet, was eine anhaltende Freisetzung über 60 Tage ergibt, wird von Innovative Research of America, Sarasota, USA erhalten) subkutan in die andere Flanke platziert.

[0062] Die Tumoren können dann wachsen bis die Größe 100 bis 150 mm^3 beträgt, bevor die Behandlung gestartet wird. Die Tumoren werden dann gemessen und in 2 Gruppen (normalerweise $n = 6$ bis 8) eingeteilt, die gemäß der mittleren Größe und dem Bereich der Tumorumfänge ausgeglichen werden. Die Gruppen werden zufällig den Behandlungsgruppen zugeordnet.

Herstellung und Anwendung von Testverbindungen:

[0063] Stammlösungen mit 40 mg/ml der Verbindung werden in 100% DMSO gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, bis man eine klare Lösung erhält. Vor jeder Verabreichung werden 10% Tween[®] 80 (Fluka, Buchs, Schweiz, Polyoxyethylensorbitanmonostearat, Tween[®] ist ein Handelsname von ICI Americas Inc. USA) zu der Stammlösung gegeben und dann 1:20 (V/V) mit steriler 0,9% G/V NaCl oder Wasser verdünnt. Die Lösungen und Verdünnungen werden täglich vor der Anwendung hergestellt. Die Anwendungen werden 7 Tage pro Woche verabreicht (p.o., i.p., s.c. oder i.v.). Die Volumina der Anwendungen sind: p.o. 25 ml/kg, i.p. 25 ml/kg, s.c. 10 ml/kg, i.v. 10 ml/kg.

[0064] Messung der Tumorumfänge: Das Tumorstadium wird einmal, zweimal oder dreimal wöchentlich (in Abhängigkeit der Wachstumsrate und der Tumorkategorie) und 24 Stunden nach der letzten Behandlung durch Messen der senkrechten Durchmesser verfolgt. Es werden Schublehren verwendet, die zur Bestimmung von mm Abständen fähig sind. Die Tumorumfänge werden gemäß der Formel $L \times D^2 \times \pi/6$ (L: Länge, D: Durchmesser) berechnet. Die Antitumoraktivität wird als T/C % ausgedrückt (mittlere Zunahme der Tumorumfänge von behandelten Tieren geteilt durch die mittlere Zunahme der Tumorumfänge von Kontrolltieren multipliziert mit 100). Die Tumorregression (%) repräsentiert das kleinste mittlere Tumorumfang im Vergleich zum mittleren Tumorumfang zu Beginn der Behandlung. Das Delta (Δ) bei den Tumorumfängen vergleicht die Veränderung im Tumorumfang während der Dauer des Experiments (Volumen am letzten Behandlungstag minus dem Volumen am ersten Behandlungstag). Alle Tiere, bei denen der Tumor eine Größe erreicht, die etwa 1500 bis 2000 mm^3 erreicht, werden getötet.

Zusätzliche Messungen:

[0065] Die Körpergewichte und die Überlebensdaten werden ebenfalls gesammelt. Das Delta (Δ) bei den Körpergewichten wird als Indikation für eine Tolerierbarkeit der Behandlung berechnet (Gewicht am letzten Behandlungstag – Gewicht am ersten Behandlungstag). Ein statistisch signifikanter Körpergewichtsverlust oder Mortalitäten werden als Indikatoren einer schlechten Tolerierbarkeit der Behandlung betrachtet. Zusätzlich werden die Mäuse ein- oder zweimal täglich auf die allgemeine Gesundheit untersucht.

Statistische Analysen:

[0066] Der grundsätzliche Ansatz für statistische Analysen ist die Verwendung von Tests für multiple Vergleiche, um die statistische Signifikanz von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen und die Unterschiede innerhalb einer Gruppe zu bestimmen, falls die Behandlung eine stabile Erkrankung oder Tumorrogressionen induziert. Da die subkutanen Tumorzelllinien nicht immer normal verteilt sind, werden Unterschiede bei den subkutanen Tumorzelllinien zwischen den Behandlungsgruppen mittels des nicht-parametrischen Kruskal-Wallis Einweg ANOVA Tests mit bewerteten Daten bestimmt und die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen wird mittels des Dunnett Tests bestimmt. Paarweise Vergleiche zwischen allen Gruppen werden mittels des Student-Newman-Keuls (SNK) Verfahrens ausgeführt. Falls nur 2 Gruppen verglichen werden, wird der Rank Summentest verwendet. Die Tierkörpergewichte sind normal verteilt und die Veränderungen in den Körpergewichten innerhalb einer Gruppe werden durch gepaarte t-Tests analysiert und Unterschiede zwischen den Gruppen werden mit einem Einweg ANOVA analysiert und paarweise Vergleiche werden mittels des Tukey-Tests ausgeführt. Für alle Tests wird die Signifikanzgrenze auf $p < 0,05$ gesetzt.

[0067] Mittels derselben Verfahren kann anstelle der erwähnten Tumorzelllinien auch die Östrogen-unabhängige Brusttumorzelllinie MDA-MB435 (HTB-129) verwendet werden, die von der American Type Culture Collection erhältlich ist. Die Kultur dieser Zelllinie erfolgt in MEM, 10% V/V FBS und 1% G/V Glutamin, wobei die Haftung und Freisetzung wie oben für die anderen Zelllinien beschrieben ist.

[0068] Ein weiterer in vivo Test zur Bestimmung der Antitumorwirkung der Verbindungen der Formel I ist der folgende Hohlfasertest:

Hohlfasertest: Evaluierung der Antitumorwirkung in Nacktmäusen

[0069] In diesem Test werden 4 verschiedene humane Tumoren, die in Hohlfasern verkapselt sind, subkutan und/oder intraperitoneal in Nacktmäuse implantiert (weibliche Inzuchtnacktmäuse ohne Thymus (Mcr nu/nu)). Die Tiere werden dann mit einer Testverbindung behandelt, die in einem geeigneten Träger formuliert wird, während die Kontrolltiere mit dem Vehikel alleine behandelt werden. Am Ende des Experiments werden die Fasern gewonnen und die Anzahl an lebenden Zellen wird mittels eines metabolischen Tests gemessen (MTT, 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid). Die Aktivität der Testverbindung wird durch den Vergleich des Wachstums der Zellen in den Experimentaltieren (T) mit dem Wachstum der Zellen in den Kontrolltieren, die nur mit Träger behandelt wurden, verglichen und als % T/C ausgedrückt.

Materialien:

[0070] Die humanen Kolonkarzinome SW 620 und LS 174T und das Brustcarzinom MDA-MB-435S werden von der American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, USA) erhalten. Das Kolonkarzinom MIP 101, das große Mengen an pgp-1 exprimiert, wurde ursprünglich von einem Patienten beim Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA etabliert. Alle Zelllinien werden gemäß Standardkulturtechniken in RPMI 1640 angezogen, das die folgenden Zusätze enthält: 5% FBS (fetales Rinderserum), 5 mg/ml Insulin, 5 mg/ml Transferrin, 5 ng/ml selenige Säure, 1 nM β -Östradiol, 1 nM Testosteron.

Testdesign:

[0071] Die humanen, soliden Tumorzelllinien werden in PVDF (Polyvinylidenfluorid) Hohlfasern verkapselt, die für Moleküle $> 500\,000$ Dalton permeabel sind und die einen inneren Durchmesser von 1 mm aufweisen (Biopore, Spectrum Medical, CA, USA). Nach der Verkapselung und vor der Implantierung in Tiere können sich die Zellen an die innere Oberfläche der Faser durch die Inkubation im Gewebekulturmedium für 24 Stunden anlagern. Die Hohlfasern werden dann in ein Tier intraperitoneal oder subkutan implantiert. Im experimentellen Ansatz werden 4 bis 6 Tiere pro Gruppe verwendet und das Experiment besteht aus minimal 3 Gruppen.

- 1: "Zeit 0 Gruppe"
2. Kontrollgruppe (Plazebo)
3. "Behandelte" Gruppe (getestete Verbindung)

[0072] Die Behandlung beginnt 24 Stunden nach der Implantierung der Fasern. Die Tiere werden einmal am Tag an den Tagen 1, 3 und 5 behandelt. Gleichzeitig zu Behandlungsbeginn werden die Tiere der "Zeit 0" Gruppe getötet, die Fasern werden entnommen und die Anzahl an lebenden Zellen wird zu Beginn des Experiments bestimmt (T_0). Am Tag 7 nach der Implantierung werden alle Tiere getötet, die Fasern werden entnommen und

die Anzahl an lebenden Zellen wird für die Kontrolle (C_v) und für die "behandelten" (T_v) Gruppen bestimmt. Dann wird % T/C gemäß der folgenden Formel berechnet:

$$\% T/C = (T_v - T_0)/(C_v - T_0) \times 100\%$$

Verkapselung der Tumorzellen in Hohlfasern

[0073] Die Fasern werden in die gewünschte Länge geschnitten und für mindestens 72 Stunden in 70% Ethanol gequollen. Danach werden die Fasern und die Instrumente für die Verkapselung sterilisiert. Die humane solide Tumorzelllinie, die in Gewebekultur angezogen wird, wird mit Trypsin behandelt, in einer kleinen Menge an Gewebekulturmedium suspendiert und in die Fasern mittels einer Spritze überführt. Die Fasern werden mit Hitze verschmolzen und bei 37°C für 24 Stunden in einer Atmosphäre inkubiert, die 5% CO₂ enthält. Die Fasern werden dann subkutan und/oder intraperitoneal in die Nacktmäuse implantiert.

Bestimmung von lebensfähigen Zellen in Hohlfasern:

[0074] 1 g MTT wird zu 200 ml PBS (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung) gegeben, für 20 Minuten gerührt und filtriert (0,22 µm Filter). 10 ml dieser Lösung werden mit 40 ml RPMI 1640 mit Additiven unter Bildung der MTT Arbeitslösung gemischt. Die entnommenen Fasern werden in 5 ml RPMI 1640 für 30 Minuten bei 37°C in 5% CO₂ zur Stabilisierung inkubiert. 0,5 ml der MTT Arbeitslösung werden zu jeder Vertiefung der Probenplatte gegeben. Die Platten werden bei 37°C in 5% CO₂ für 4 Stunden inkubiert. Das MTT wird aus jeder Platte in die Probenplatte gesaugt. 2 ml einer wässrigen 2,5% Protaminsulfatlösung werden zu jeder Vertiefung der Probenplatte gegeben. Die Platten werden bei 4°C für 24 Stunden inkubiert. Das Protaminsulfat wird aus jeder Vertiefung in der Probenplatte abgesaugt. 2 ml Protaminsulfat werden zu jeder Vertiefung gegeben und die Platten werden bei 4°C für weitere 2 bis 4 Stunden inkubiert. Jede Faser wird in eine Platte mit 24 Vertiefungen überführt. Die Fasern werden so kurz geschnitten, dass sie auf dem Boden der Vertiefungen liegen können und werden über Nacht getrocknet. Dann werden 250 µl DMSO zu jeder Vertiefung gegeben. Die Platten werden für 4 Stunden auf einen Rundschüttler mit einer Abdeckung gestellt, die das MTT vor dem Licht schützt. 150 µl jeder Probe werden in die geeignete Vertiefung in einer Platte in 96 Vertiefungen gegeben. Die Platten werden dann bei 540 nm mittels DMSO als Nullwertvertiefung ausgelesen.

[0075] Die Bioverfügbarkeit nach einer oralen Verabreichung der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise in folgenden Test gezeigt werden: Für eine perorale Verabreichung wird eine Lösung der Testsubstanz (25 mg/ml) in einem geeigneten Lösemittel wie Cremophor RH40®/Maisine®/Propylenglycol/Ethanol (38/32/15/15) hergestellt. Weibliche Balb/c Mäuse lässt man 24 Stunden vor dem Start fasten und während des Experiments wird Wasser zur freien Verfügung verabreicht. Zu verschiedenen Zeiten werden nach der Arzneimittelverabreichung Blutproben durch Töten der Tiere unter Betäubung erhalten, indem man die Vena jugularis durchtrennt und die Tiere enthauptet. Die Proben werden in heparinisierte Röhrchen (typischerweise 0,4–0,6 ml) gegeben. Für eine Probenanalyse werden Festphasenextraktion und HPLC verwendet. Die Arzneimittelkonzentration in den Proben wird durch lineare Regressionsanalyse mit Mindestquadraten des Peakflächenverhältnisses (Inhibitor/interner Standard) der versetzten Blutstandards gegen die Konzentration berechnet. Aus der Konzentration gegen die Zeit Daten wird der Wert der "Fläche unter der Kurve" (AUC) durch die Trapezoidregel berechnet.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung:

[0076] In den folgenden bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung können allgemeine Definitionen oder Ausdrücke einzeln unabhängig durch mehrere oder alle vollständig mit spezifischeren Definitionen ersetzt werden, die oben angegeben sind, falls nichts anderes angegeben ist, und somit sogar noch bevorzugtere Ausführungsformen der Erfindung definieren.

[0077] Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, worin
 R_1 entweder für substituiertes Arylniederalkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl steht,
 R_2 für substituiertes Aryl oder unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl steht,
 R_3 für Niederalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Niederalkyl steht, das durch unsubstituiertes oder substituiertes Aryl substituiert ist,
 R_4 für einen Rest der oben angegebenen Formel IA steht, worin A_1 und A_2 für Hydroxy, Niederalkyloxy, Aryloxy mit unsubstituiertem oder substituiertem Aryl oder Cycloalkyloxy mit unsubstituiertem oder substituiertem Cycloalkyl stehen, oder worin A_1 und A_2 zusammen mit dem bindenden Boratom und den zwei bindenden Sauerstoffatomen einen Ring der oben angegebenen Formel IA* bilden, worin W für unsubstituiertes oder substi-

tuiertes Niederalkylen steht, das über zwei unterschiedliche Kohlenstoffatome gebunden ist, die räumlich nahe oder benachbart, speziell benachbart liegen oder relativ zueinander in "1,3"-Position stehen, und R_5 für Niederalkyl steht, oder Salze hiervon.

[0078] Bevorzugter sind Verbindungen der Formel I, worin

R_1 steht für Phenyloxyphenylniederalkylcarbonyl, Phenylniederalkoxyphenylniederalkylcarbonyl, Pyridyloxyphenylniederalkylcarbonyl, Phenylniederalkylcarbonyl, das substituiert ist durch Niederalkoxy, speziell Methoxy, Halogen, speziell Fluor oder Chlor oder Halogenniederalkyl, speziell Trifluormethyl, oder vorzugsweise für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl, worin in beiden Fällen die Substituenten, falls sie vorhanden sind, unabhängig ein oder mehrere, speziell 1 bis 3 Substituenten sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Formyl, Niederalkanoyl, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Mercapto, Sulfo, Niederalkylthio, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Cyano und Nitro, bevorzugter Niederalkoxyalkoxy, speziell Methoxy oder Ethoxy,

R_2 für Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, speziell 1 bis 3 Reste substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Hydroxy, Niederalkoxy, speziell Methoxy, Halogen, speziell Fluor oder Chlor, und Halogenniederalkyl, speziell Trifluormethyl,

R_3 steht für Niederalkyl, speziell Isobutyl, für Phenyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere, speziell bis zu drei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Hydroxy, Niederalkoxy, speziell Methoxy, Halogen, speziell Fluor oder Chlor, und Halogenniederalkyl, speziell Trifluormethyl,

R_4 für $-B(OH)_2$ (besonders bevorzugt) oder 2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl, speziell (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl steht, und

R_5 für Niederalkyl, speziell Isopropyl steht, oder Salze hiervon.

[0079] Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R_1 steht für Phenylloxyphenylacetyl, Benzylloxyphenylacetyl, Pyridylloxyphenylacetyl, Biphenyl, Pyridylphenyl, Niederalkylphenyl oder substituiertes Phenylpropionyloxy, worin die Phenylsubstituenten bis zu 3 Substituenten sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Methoxy, Fluor, Chlor und Trifluormethyl,

R_2 für Phenyl steht, das mit bis zu 3 Methoxysubstituenten substituiert ist, speziell 2,3,4-Trimethoxyphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl,

R_3 für Isobutyl oder Phenyl steht, das unsubstituiert oder mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus Hydroxy, Fluor und Methoxy ausgewählt sind,

R_4 für (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl oder speziell $-B(OH)_2$ steht, und

R_5 für Isopropyl steht, oder Salze hiervon.

[0080] Ferner sind speziell die Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin

R_1 für Biphenyl, Niederalkylphenyl, Phenylniederalkylcarbonyl, Phenoxyphenylniederalkylcarbonyl, Phenylniederalkoxyphenylniederalkylcarbonyl oder Pyridylphenyl steht,

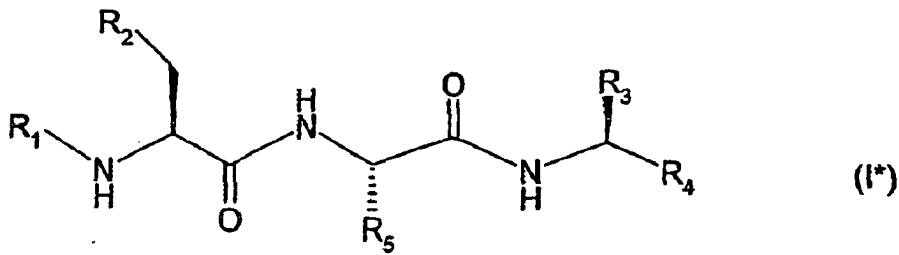
R_2 entweder für Phenyl, das mit 1 bis 3 Niederalkoxyresten substituiert ist, oder für Phenylniederalkoxyphenyl steht,

R_3 für Niederalkyl oder Phenylniederalkyl steht,

R_4 für 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl, (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl oder $-B(OH)_2$ steht, und

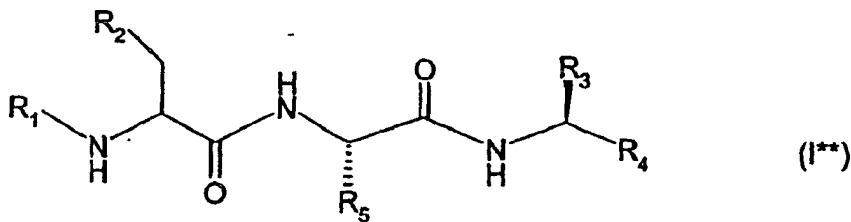
R_5 für Niederalkyl steht, oder Salze hiervon.

[0081] Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I oder Salze hiervon, worin die Stereochemie wie in Formel I* angegeben ist



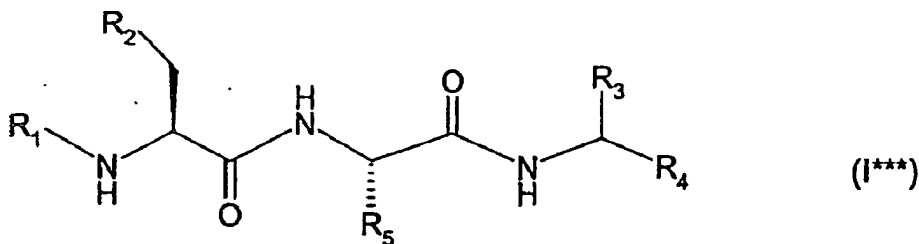
worin die gezeigte Konfiguration die absolute Konfiguration darstellt und worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die für eine Verbindung der Formel I definierte Bedeutungen haben, speziell die Bedeutungen, die hierin vorher als bevorzugt beschrieben wurden.

[0082] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I oder Salze hiervon, worin die Stereochemie vorliegt, wie sie in Formel I** gezeigt ist



worin die gezeigte Konfiguration die absolute Konfiguration darstellt und worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die für eine Verbindung der Formel I definierten Bedeutungen haben, speziell die Bedeutungen, die vorher als bevorzugt beschrieben wurden.

[0083] Ferner bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I oder Salze hiervon, einschließlich Gemische von Diastereomeren, worin die Stereochemie vorliegt, wie sie in Formel I*** gezeigt ist

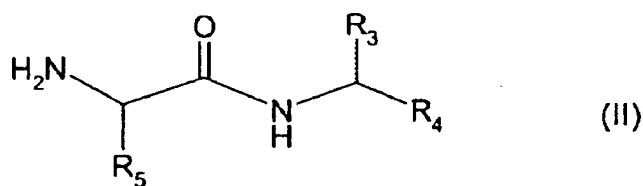


worin die gezeigte Konfiguration die absolute Konfiguration darstellt und worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die für eine Verbindung der Formel I definierten Bedeutungen aufweisen, speziell die Bedeutungen, die vorher als bevorzugt beschrieben wurden.

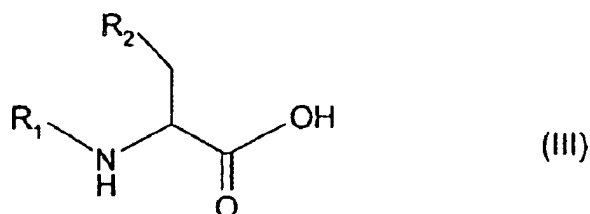
[0084] Am bevorzugtesten sind die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon.

[0085] Die Verbindungen der Formel I oder die Salze hiervon werden gemäß an sich bekannter Verfahren hergestellt, obwohl diese vorher nicht zur Herstellung der Verbindungen der Formel I beschrieben wurden. Die Verfahren umfassen vorzugsweise

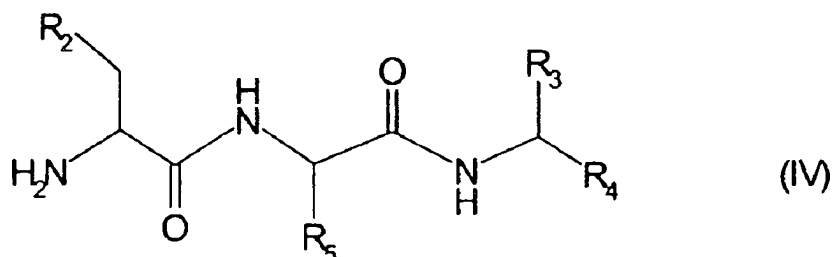
a) Umsetzung eines Dipeptidanalogs der Formel II



worin R_3 , R_4 und R_5 die für Formel I definierten Bedeutungen haben, mit einer Aminosäure der Formel III



oder eines reaktiven Derivats hiervon, worin R_1 und R_2 die in Formel I definierten Bedeutungen haben, wobei funktionelle Gruppen, die in einer Verbindung der Formel II und/oder III vorhanden sind, mit Ausnahme der Gruppen, die an der Reaktion teilnehmen, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden und Entfernung aller vorhandenen Schutzgruppen, oder b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 für Arylalkylcarbonyl oder Heterocyclalalkylcarbonyl steht und die anderen Reste R_2 bis R_5 die in Formel I definierten Bedeutungen aufweisen, Umsetzung einer Aminoverbindung der Formel IV



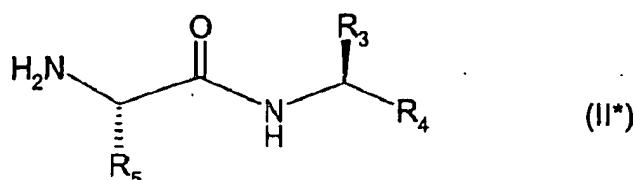
worin R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die in Formel I definierten Bedeutungen haben, mit einer Kohlensäure der Formel V



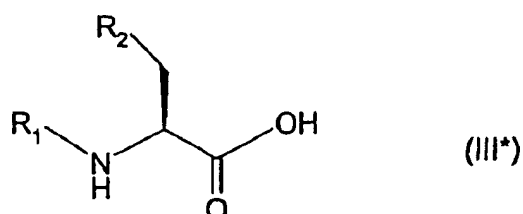
oder eines reaktiven Derivats hiervon, worin R_1 für Arylalkylcarbonyl oder Heterocyclalalkylcarbonyl steht, wobei funktionelle Gruppen, die in einer Verbindung der Formel IV und/oder V vorhanden sind, mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden und Entfernung aller vorhandenen Schutzgruppen, und erforderlichenfalls Umwandlung einer durch Verfahren a) oder b) erhaltenen Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I, Umwandlung einer erhaltenen freien Verbindung der Formel I in ein Salz, Umwandlung eines erhaltenen Salzes einer Verbindung der Formel I in ein unterschiedliches Salz oder in die freie Form und/oder Trennung eines Gemisches der isomeren Verbindungen der Formel I in die einzelnen Isomere.

[0086] Die unterschiedlichen möglichen Stereoisomere der Verbindungen der Formel I können unter Verwendung von Edukten mit der geeigneten Konfiguration hergestellt werden. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel I* oder Salze hiervon, hergestellt werden durch

a) Umsetzung eines Dipeptidanalogs der Formel II*



worin R_3 , R_4 und R_5 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Aminosäure der Formel III*



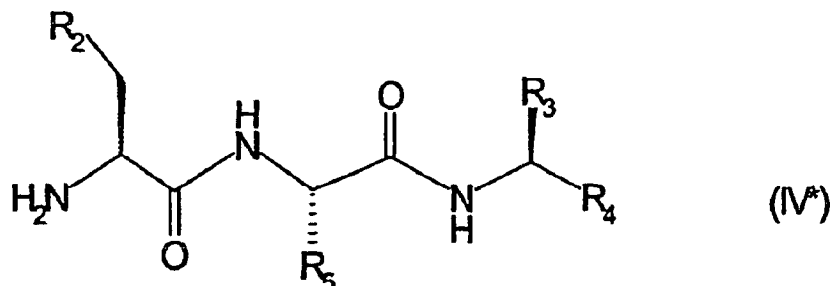
oder eines reaktiven Derivats hiervon, worin R_1 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen ha-

ben,

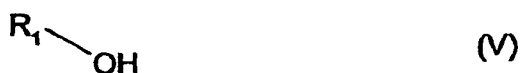
funktionelle Gruppen, die in einer Verbindung der Formel II* und/oder III* vorkommen, mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden und alle vorkommenden Schutzgruppen entfernt werden,

oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I*, worin R_1 für Arylalkylcarbonyl oder Heterocyclalalkylcarbonyl steht und die anderen Reste R_2 bis R_5 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben, Umsetzung einer Aminoverbindung der Formel IV*



worin R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die für Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Kohlensäure der Formel V



oder einem reaktiven Derivat hiervon, worin R_1 für Arylalkylcarbonyl oder Heterocyclalalkylcarbonyl steht, funktionelle Gruppen, die in einer Verbindung der Formel IV* und/oder V vorkommen, mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden und alle vorkommenden Schutzgruppen entfernt werden, und erforderlichenfalls Umwandlung einer durch Verfahren a) oder b) erhaltenen Verbindung der Formel I* in eine andere Verbindung der Formel I*, Umwandlung einer erhaltenen freien Verbindung der Formel I* in ein Salz oder Umwandlung eines erhaltenen Salzes einer Verbindung der Formel I* in ein unterschiedliches Salz oder in die freie Form.

Allgemeine Bemerkungen:

[0087] Die Endprodukte der Formel I können Substituenten enthalten, die auch als Schutzgruppen in Ausgangsmaterialien zur Herstellung von anderen Endprodukten der Formel I verwendet werden können, beispielsweise im Fall von R_4 anstelle von $-B(OH)_2$. Daher wird in diesem Text nur eine leicht entfernbare Gruppe, die nicht Bestandteil des gewünschten Endprodukts der Formel I ist, als "Schutzgruppe" bezeichnet, falls nichts anderes angegeben ist.

[0088] Der Schutz von funktionellen Gruppen durch solche Schutzgruppen, die Schutzgruppen selbst und die Reaktionen für ihre Entfernung sind beispielsweise in Standardwerken beschrieben, wie J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London und New York 1973, in T. W. Greene und P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. Ausgabe Wiley New York, 1999, in "The Peptides", Band 3 (Herausgeber: E. Gross und J. Meienhofer), Academic Press, London und New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. Ausgabe, Band 15/I, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974 und in H.-D. Jakubke und H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach und Basel 1982 und in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

[0089] Ein Charakteristikum von Schutzgruppen ist, dass sie leicht entfernt werden können (das heißt ohne dem Vorkommen von unerwünschten Sekundärreaktionen) beispielsweise durch Solvolyse, Reduktion, Photolyse oder alternativ dazu unter physiologischen Bedingungen (beispielsweise enzymatische Spaltung).

[0090] Die Entfernung einer Schutzgruppe für die $-B(OH)_2$ Gruppe (um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, worin R_4 für $-B(OH)_2$ steht) findet vorzugsweise mit einer Säure, beispielsweise Chlorwasserstoff, in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise einem Niederalkanol, wie Methanol, oder einem Niederalkan, wie Hexan oder einem Gemisch hiervon bei Temperaturen von 0 bis 50°C beispielsweise bei Raumtemperatur statt.

Verfahren a)

[0091] Die Umsetzung wird ausgeführt durch Lösen der Verbindungen der Formeln II und III in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, Methylchlorid oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren solchen Lösemitteln und der Zugabe einer geeigneten Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin (DIEA) oder N-Methylmorpholin und eines geeigneten Kupplungsmittels, das ein bevorzugtes reaktives Derivat der Carbonsäure der Formel III in situ bildet, beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol (DCC/HOBT), O-(1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TPTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC). Bezüglich einer Zusammenfassung anderer möglicher Kupplungsmittel siehe Klauser, Bodansky, Synthesis 1972, 453–463. Das Reaktionsgemisch wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen etwa -20°C und 50°C , speziell zwischen 0°C und Raumtemperatur unter Bildung einer Verbindung der Formel I gerührt. Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Inertgas ausgeführt, beispielsweise Stickstoff oder Argon.

Verfahren b)

[0092] Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Bedingungen ausgeführt, die zu denen für Verfahren a) beschriebenen analog sind.

[0093] Salze einer Verbindung der Formel I mit einer salzbildenden Gruppe können auf eine an sich bekannte Weise hergestellt werden. Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können daher durch eine Behandlung mit einer Säure oder mit einem geeigneten Anionenaustauscherreagenz erhalten werden.

[0094] Salze können gewöhnlich in freie Verbindungen umgewandelt werden, beispielsweise durch die Behandlung mit geeigneten basischen Mitteln, beispielsweise mit Alkalimetallcarbonaten, -hydrogencarbonaten oder -hydroxiden, typischerweise Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid.

[0095] Stereoisomeregemische, beispielsweise Diastereomeregemische, können in ihre entsprechenden Isomere auf eine an sich bekannte Weise durch geeignete Trennverfahren getrennt werden. Diastereomeregemische können beispielsweise in ihre einzelnen Diastereomeren durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie, Lösemittelverteilung und ähnliche Verfahren getrennt werden. Die Trennung kann auf jeder beliebigen Stufe der Ausgangsverbindungen oder bei einer Verbindung der Formel I an sich stattfinden. Enantiomere können durch die Bildung von diastereoisomeren Salzen, beispielsweise durch Salzbildung mit einer enantiomerenreinen chiralen Säure oder durch Chromatographie, beispielsweise durch HPLC mittels chromatographischer Substrate mit chiralen Liganden getrennt werden.

[0096] Die Verbindungen der Formel I, worin R_4 für etwa anderes als $-\text{B}(\text{OH})_2$ steht, können gemäß Standardverfahren in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, worin R_4 für $-\text{B}(\text{OH})_2$ steht, beispielsweise mittels Isobutylborsäure ($i\text{-BuB}(\text{OH})_2$) in Gegenwart einer Säure, speziell Halogenwasserstoffsäure in einem Wasser/Methanol/Hexan-Gemisch bei Temperaturen, die vorzugsweise von 0°C bis 50°C reichen, beispielsweise bei Raumtemperatur.

[0097] In beiden Verfahren a) und b) können zur Umwandlung oder zur Synthese der Zwischenprodukte oder des Ausgangsmaterials, wie dies speziell im folgenden beschrieben ist, die Lösemittel, aus denen ausgewählt werden, die für die in Frage kommende Reaktion geeignet sind, einschließlich beispielsweise Wasser, Ester, typischerweise. Niederalkylniederalkanoate, beispielsweise Diethylacetat, Ether, typischerweise aliphatische Ether, beispielsweise Diethylether oder cyclische Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran, flüssige aromatische Kohlenwasserstoffe, typischerweise Benzol oder Toluol, Alkohole, typischerweise Methanol, Ethanol oder 1- oder 2-Propanol, Nitrile, typischerweise Acetonitril, halogenierte Kohlenwasserstoffe, typischerweise Dichlormethan, Säureamide, typischerweise Dimethylformamid, Basen, typischerweise heterocyclische Stickstoffbasen, beispielsweise Pyridin, Carbonsäuren, typischerweise Niederalkancarbonsäuren, beispielsweise Essigsäure, Carbonsäureanhydride, typischerweise Niederalkansäureanhydride, beispielsweise Essigsäureanhydrid, cyclische, lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffe, typischerweise Cyclohexan, Hexan oder Isopentan oder Gemische dieser Lösemittel, beispielsweise wässrige Lösungen, falls nichts anderes in der Beschreibung des Verfahrens angegeben ist. Solche Lösemittelgemische können bei der Aufarbeitung verwendet werden, beispielsweise durch Chromatographie oder Verteilung.

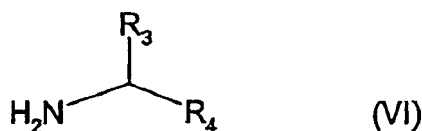
[0098] Neue Ausgangsmaterialien und/der Zwischenprodukte, wie auch Verfahren zur Herstellung hiervon sind auch Gegenstand der Erfindung. In der bevorzugten Ausführungsform werden solche Ausgangsmateria-

lien verwendet und die Reaktionsbedingungen werden so ausgewählt, dass sie die Herstellung der bevorzugten Verbindungen erlauben.

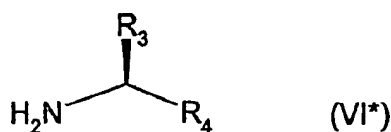
[0099] Die Ausgangsmaterialien der Formeln II–V oder ihre Vorläufer sind bekannt, können gemäß bekannter Verfahren hergestellt werden oder sind im Handel erhältlich, wobei sie insbesondere mittels Verfahren hergestellt werden können, die zu denen in den Beispielen beschriebenen identisch oder analog sind.

[0100] Eine Verbindung der Formel II, worin die Substituenten wie oben unter Formel I definiert sind, wird beispielsweise durch die folgenden Reaktionen erhalten:

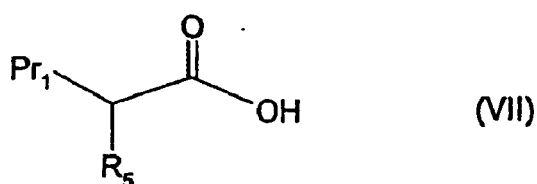
Zuerst wird ein Borsäureanalogon einer Aminosäure der Formel VI



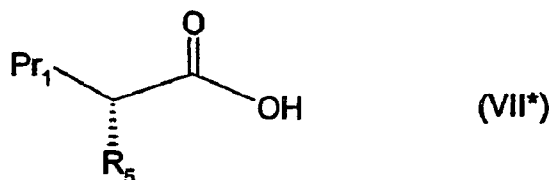
das beispielsweise die wie in Formel VI* angegebene Konfiguration umfasst



worin R_3 die oben für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen hat und R_4 die oben für die Verbindungen der Formel I erwähnten Bedeutungen außer $-B(OH)_2$ hat, speziell (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl oder ein Säureadditionssalz hiervon ist, speziell das Salz hiervon mit Trifluoressigsäure, mit einer Aminosäure der Formel VII kondensiert

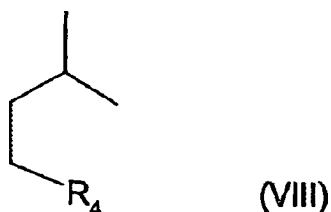


die beispielsweise die in Formel VII* angegebene Konfiguration aufweist

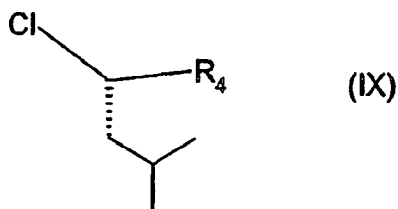


oder einem reaktiven Derivat hiervon, worin R_5 die oben für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen hat und Pr_1 für eine geschützte Aminogruppe steht, vorzugsweise tert-Butoxycarbonylamino, unter Reaktionsbedingungen, die zu denen für die obige Reaktion a) analog sind (auch eine Kondensationsreaktion, vorzugsweise auch mit einer in situ Bildung der aktiven Carbonsäurederivate), wobei eine Verbindung der Formel II in N-geschützter Form entsteht, die dann am Stickstoff von der Schutzgruppe befreit wird, beispielsweise unter Bedingungen, die in den oben erwähnten Lehrbüchern erwähnt sind, im Fall von tert-Butoxycarbonylamino beispielsweise mit Chlorwasserstoffsäure in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise Dioxan und/oder Methylenchlorid unter Bildung der Verbindung der Formel II, die direkt im Verfahren a) eingesetzt werden kann.

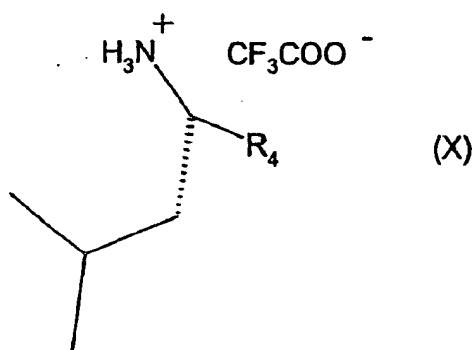
[0101] Die Borsäuren der Formel VI sind bekannt, im Handel erhältlich und/oder können gemäß bekannter Verfahren synthetisiert werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel VI, worin R_3 für Niederalkyl, speziell Isobutyl steht und R_4 wie für die Verbindungen der Formel VI beschrieben ist, vorzugsweise (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl, hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII,



worin R_4 die direkt oben beschriebenen Bedeutungen hat, in einem geeigneten Lösemittel beispielsweise Methylchlorid, mit n-Niederalkyllithium, speziell n-Butyllithium und anschließend mit Zinkchlorid, unter Bildung einer Verbindung der Formel IX



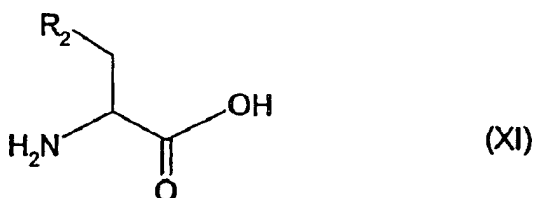
worin R_4 die oben unter Formel VI angegebenen Bedeutungen hat. Die Verbindung wird dann mit $\text{LiN}(\text{SiCH}_3)_2$ umgesetzt und die entstehende Verbindung der Formel wird dann in Gegenwart von Trifluoressigsäure unter Bildung des Salzes der Formel X umgesetzt



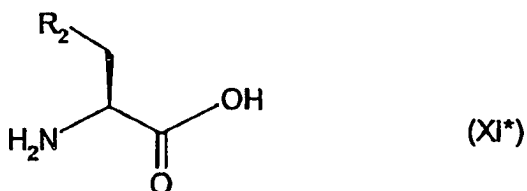
worin R_4 die für Formel VI angegebenen Bedeutungen hat, die eine Verbindung der Formel VI ist und kann dann direkt zur Umsetzung mit der Verbindung der Formel VII verwendet werden, wie dies oben gezeigt ist.

[0102] Eine Verbindung der Formel III ist bekannt, im Handel erhältlich und/oder kann gemäß Standardverfahren erhalten werden.

[0103] Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel III, worin R_1 für Aryl steht, speziell Biphenyl, hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XI



die beispielsweise die in Formel XI* angegebene Konfiguration aufweist



worin R_2 die oben für eine Verbindung der Formel I angegebenen Bedeutungen hat, welche im Handel erhältlich ist oder durch Standardverfahren erhalten werden kann, mit einer Verbindung der Formel XII

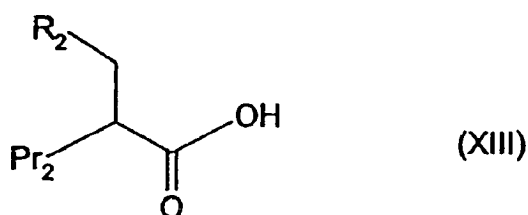
R₁-X

(XII)

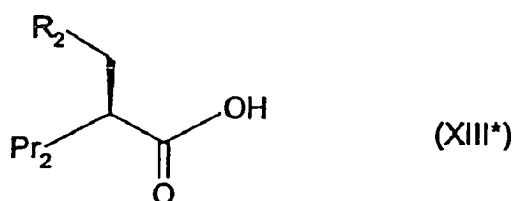
worin R₁ für Aryl steht und X für Halogen, speziell Brom steht, in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise in Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, speziell einem Alkalimetallcarbonat, beispielsweise Kaliumcarbonat, bei Temperaturen zwischen 50°C und 100°C, beispielsweise bei 90°C, vorzugsweise unter Inertgas, beispielsweise Stickstoff oder Argon. Dies führt direkt zur entsprechenden Verbindung der Formel III.

[0104] Aminosäurederivate der Formel VII sind bekannt, im Handel erhältlich oder gemäß Standardverfahren erhältlich. Sie werden vorzugsweise in der aminogeschützten Form, beispielsweise mit tert-Butoxycarbonylamino, anstelle der freien Aminogruppe verwendet.

[0105] Die Verbindungen der Formel IV können beispielsweise erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II, die beispielsweise die für die Formel II* angegebene Konfiguration aufweist, wie dies in Verfahren a) definiert ist, mit einer N-geschützten Aminosäure der Formel XIII



die beispielsweise die Konfiguration aufweist, wie sie in Formel XIII* angegeben ist



oder einem reaktiven Derivat hiervon, worin R₂ wie für Formel I definiert ist und Pr₂ für geschütztes Amino, speziell tert-Butoxycarbonylamino steht, unter bevorzugten Kondensationsreaktionsbedingungen, wie dies oben unter Verfahren a) beschrieben ist. Aus der entstehenden Verbindung, nämlich einer Verbindung der Formel IV, worin die N-terminale Aminogruppe in geschützter Form vorliegt, wird dann die N-terminale Schutzgruppe entfernt, beispielsweise im Fall von tert-Butoxycarbonylamino mit Chlorwasserstoff in Dioxan.

Pharmazeutische Präparationen und Verwendungen:

[0106] Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Hemmung des multikatalytischen Proteasomkomplexes bei Warmblütern, insbesondere dem Menschen.

[0107] Wirksame Dosen, beispielsweise Tagesdosen mit etwa 0,05 g bis etwa 10 g, vorzugsweise etwa 0,1 g bis etwa 5 g, beispielsweise etwa 0,15 g bis 1,5 g einer Verbindung der Formel I werden einem Warmblüter mit etwa 70 kg Körpergewicht gemäß der Spezies, dem Alter, dem einzelnen Zustand, dem Verabreichungsweg und dem individuellen Syndrom verabreicht.

[0108] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon (Wirkstoff), speziell eine wirksame Menge, vor allem eine wirksame Menge zur Prävention oder Behandlung einer der oben erwähnten Erkrankungen des Wirkstoffs zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern enthalten, die zur topischen, enteralen, beispielsweise oralen oder rektalen oder parenteralen Verabreichung geeignet sind und diese können anorganisch oder organisch und fest oder flüssig oder jede Kombination hiervon sein. Es werden zur oralen Verabreichung speziell Tabletten oder Gelatine kapseln verwendet, die den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln enthalten, beispielsweise Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Glycerin und/oder Gleitmittel, beispielsweise Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure und Salze hiervon, typischerweise Magnesiumstearat oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycol. Die Tabletten können auch Bindemittel enthalten, beispielsweise Magnesiumaluminiumsilicat, Stärkearten, wie Mais-, Weizen- oder Reisstärke, Gelatine, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und falls erwünscht Zerfallshilfsstoffe, bei-

spielsweise Stärkearten, Agar, Alginsäure oder ein Salz hiervon, wie Natriumalginat und/oder sprudelnde Gemische oder Adsorbionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßstoffe. Die pharmakologischen Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung können ferner in Form von Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung oder als Infusionslösungen verwendet werden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, die vor der Verwendung zubereitet werden können, beispielsweise im Fall von lyophilisierten Präparationen, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem Träger enthalten, wie Mannit. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können sterilisiert werden und/oder können Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Netzmittel und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer. Die vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen, die erforderlichenfalls andere pharmakologisch wirksame Substanzen, wie Antibiotika enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Granulier-, Konfektionier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren. Die Konzentrationen der Wirkstoffe variieren natürlich in Abhängigkeit der verwendeten Verbindung der Formel I, der gewünschten Behandlung und der vorliegenden Form. Die vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen etwa 1% bis 100%, speziell etwa 1% bis etwa 20% Wirkstoffe.

[0109] Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können beispielsweise durch die Formulierung einer Verbindung der Formel I mit einem Trägermedium erhalten werden, das eine hydrophile Phase, eine lipophile Phase und ein oberflächenaktives Mittel enthält. Vorzugsweise liegt die Zusammensetzung in Form eines "Mikroemulsionspräkonzentrats" oder "Emulsionspräkonzentrats" vor, insbesondere des Typs, der O/W (Öl in Wasser) Mikroemulsionen oder Emulsionen bereitstellt. Die Zusammensetzung kann jedoch in Form einer Mikroemulsion oder einer Emulsion vorliegen, die zusätzlich eine wässrige Phase enthält, vorzugsweise Wasser. Ein "Mikroemulsionspräkonzentrat" ist eine Formulierung, die in einem wässrigen Medium spontan eine Mikroemulsion bildet, beispielsweise in Wasser oder in Magensäften nach einer oralen Verabreichung. Eine "Mikroemulsion" ist eine nicht-trübe oder im wesentlichen nicht-trübe kolloidale Dispersion, die spontan oder im wesentlichen spontan gebildet wird, wenn ihre Komponenten in Kontakt gebracht werden. Eine Mikroemulsion ist thermodynamisch stabil. Ein "Emulsionspräkonzentrat" ist eine Formulierung, die in einem wässrigen Medium spontan eine Emulsion bildet, beispielsweise in Wasser oder in den Magensäften nach einer oralen Verabreichung. Die gebildete Emulsion ist trüb und thermodynamisch stabil. Die lipophile Phase kann etwa 10 bis 85 Gewichtsprozent des Trägermediums umfassen, wobei das oberflächenaktive Mittel etwa 5 bis 80 Gewichtsprozent des Trägermediums umfasst und die hydrophile Phase etwa 10 bis 50 Gewichtsprozent des Trägermediums umfassen kann.

[0110] Die hydrophile Phase kann beispielsweise aus Transcutol® ($C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$), Glycofurol® (auch bekannt als Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykolether) und 1,2-Propylenglykol oder Gemischen hiervon ausgewählt sein und ist vorzugsweise 1,2-Propylenglycol. Sie kann ferner hydrophile Cokomponenten enthalten, beispielsweise C_1-C_5 Alkanole.

[0111] Bevorzugte Komponenten der lipophilen Phase sind Fettsäuretriglyceride mittlerer Kettenlänge, gemischte Mono-, Di- und Triglyceride und umgeesterte ethoxylierte Pflanzenöle.

[0112] Beispiele für geeignete oberflächenaktive Mittel sind:

- i) Reaktionsprodukte eines natürlichen oder hydrierten Rizinusöls und Ethylenoxid. Die unter dem Handelsnamen Cremophor® (BASF AG, Deutschland) erhältlichen Öle sind speziell geeignet. Besonders geeignet sind Cremophor RH40® (entsteht aus einem 1:40 bis 1:45 Verhältnis von hydriertem Rizinusöl zu Ethylenoxid während der Synthese) und Cremophor RH60® (entsteht aus einem 1:60 Verhältnis von hydriertem Rizinusöl zu Ethylenoxid während der Synthese). Ebenfalls geeignet sind Polyethylenglycolrizinusöle, wie die, welche unter dem Handelsnamen Cremophor EL® erhältlich sind (entsteht aus einem 1:35 bis 1:40 Verhältnis von Rizinusöl zu Ethylenoxid während der Synthese). Ähnliche oder identische Produkte, die auch verwendet werden können, sind unter den Handelsnamen Nikkol®, Mapeg®, Incrocas® (Croda Inc. USA) und Tagat® (Th. Goldschmidt, Deutschland) erhältlich.
- ii) Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, beispielsweise Ester des bekannten und unter dem Handelsnamen Tween® (ICI Americas, Inc., USA) erhältlichen Typs.
- iii) Polyoxyethylenfettsäureester, beispielsweise Polyoxyethylenstearinsäureester des bekannten und unter dem Handelsnamen Myrj® (ICI Americas, Inc., USA) erhältlichen Typs.
- iv) Polyoxyethylenpolyoxypropylencopolymere und Blockcopolymere, beispielsweise des bekannten und unter dem Handelsnamen Pluronic® (BASF AG, Deutschland), Emkalyx® und Poloxamer® erhältlichen Typs, wobei Pluronic F68® und Poloxamer 188® besonders bevorzugt sind,
- v) Dioctylsulfosuccinat oder Di-[2-ethylhexyl]succinat,
- vi) Phospholipide, insbesondere Lecithine,

vii) Propylenglycolmono- und -differettsäureester.

[0113] Das ausgewählte oberflächenaktive Mittel hat eine HLB (hydrophile/lipophile Balance) von mindestens 10. Die gesamten physikalischen Eigenschaften der hierin mit den Handelsnamen erwähnten Produkte können beispielsweise aus H. P. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und Angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, Deutschland, 3. überarbeitete und erweiterte Ausgabe (1989) erhalten werden.

[0114] Beispielsweise wird eine geeignete pharmazeutische Präparation aus einem 2:1 Gemisch aus Cremophor®/Ethanol für i.v. Injektionszwecke 1:4 (V/V) mit einer 5% Dextroselösung in Wasser verdünnt.

[0115] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch ferner Zusätze oder Inhaltsstoffe enthalten, beispielsweise Antioxidationsmittel. Sie zeigen vorteilhafte Eigenschaften, wenn sie oral verabreicht werden, beispielsweise in Bezug auf Konsistenz und einem hohem Maß an Bioverfügbarkeit, wie dies in Standardbioverfügbarkeitstests erhalten wird. Pharmakokinetische Parameter, beispielsweise Absorption und Blutspiegel werden überraschenderweise auch mehr und mehr vorhersehbar und die Probleme bei der Verabreichung mit einer fehlerhaften Absorption können eliminiert oder verringert werden. Zusätzlich ist die pharmazeutische Zusammensetzung wirksam mit Tensidmaterialien, beispielsweise Gallensalzen, die im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind.

[0116] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen Verwendung werden vorzugsweise in Einheitsdosierungsform hergestellt, beispielsweise durch Füllen in oral verabreichbare Kapselhüllen. Die Kapselhüllen können Weich- oder Hartgelatine kapselhüllen sein. Falls dies gewünscht ist, können jedoch die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer Trinklösungsform vorliegen und können Wasser oder jedes andere wässrige System umfassen, um Emulsions- oder Mikroemulsionssysteme bereitzustellen, die zum Trinken geeignet sind.

[0117] Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung, beispielsweise eines soliden Tumors.

Beispiele:

[0118] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, aber beschränken den Umfang hiervon in keiner Weise.

Abkürzungen:

abs.	absolut
i-BuB(OH) ₂	Isobutylborsäure
DIEA	N-Ethyl-diisopropylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
Äqu.	Äquivalente
ES-MS	Elektrospraymassenspektrometrie
EtOAc	Ethylacetat
h	Stunden
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
MeOH	Methanol
min	Minuten
Smp.	Schmelzpunkt
MPLC	Mitteldruckflüssigchromatographie
R _f	Verhältnis der Lauffronten, die durch TLC auf Silicagel 60 F254 (Merck, Darmstadt) erhalten werden
RT	Raumtemperatur
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat
TFA	Trifluoressigsäure
TLC	Dünnschichtchromatographie
t _R	Retentionszeit

[0119] Die Verhältnisse der Eluenten und der anderen Lösemittelgemische sind in Volumen pro Volumen

(V/V) angegeben, falls nichts anderes angegeben ist.

Visualisierung der TLC

[0120] Die TLC Flecken der Titelverbindungen der Zwischenprodukte die mittels UV Bestrahlung nicht detektierbar sind, werden mittels einer Kaliumpermanganatfärbelösung, gefolgt von einem Erhitzen der Platte sichtbar gemacht.

Zusammensetzung der Kaliumpermanganatfärbelösung:

2,5 g KMnO_4 (Kaliumpermanganat) (Fluka, Buchs, Schweiz) in 800 ml H_2O und 200 ml an 1 N H_2SO_4 .

Analytische HPLC Bedingungen:

System 1:

Linearer Gradient 2–100% CH_3CN (0,1% TFA) und H_2O (0,1% TFA) in 10 min + 2 min 100% CH_3CN (0,1% TFA), Detektion bei 215 nm, Flussrate 0,7 ml/min bei 25°C. Säule: Nucleosil 120-3 C18 (125 × 3,0 mm).

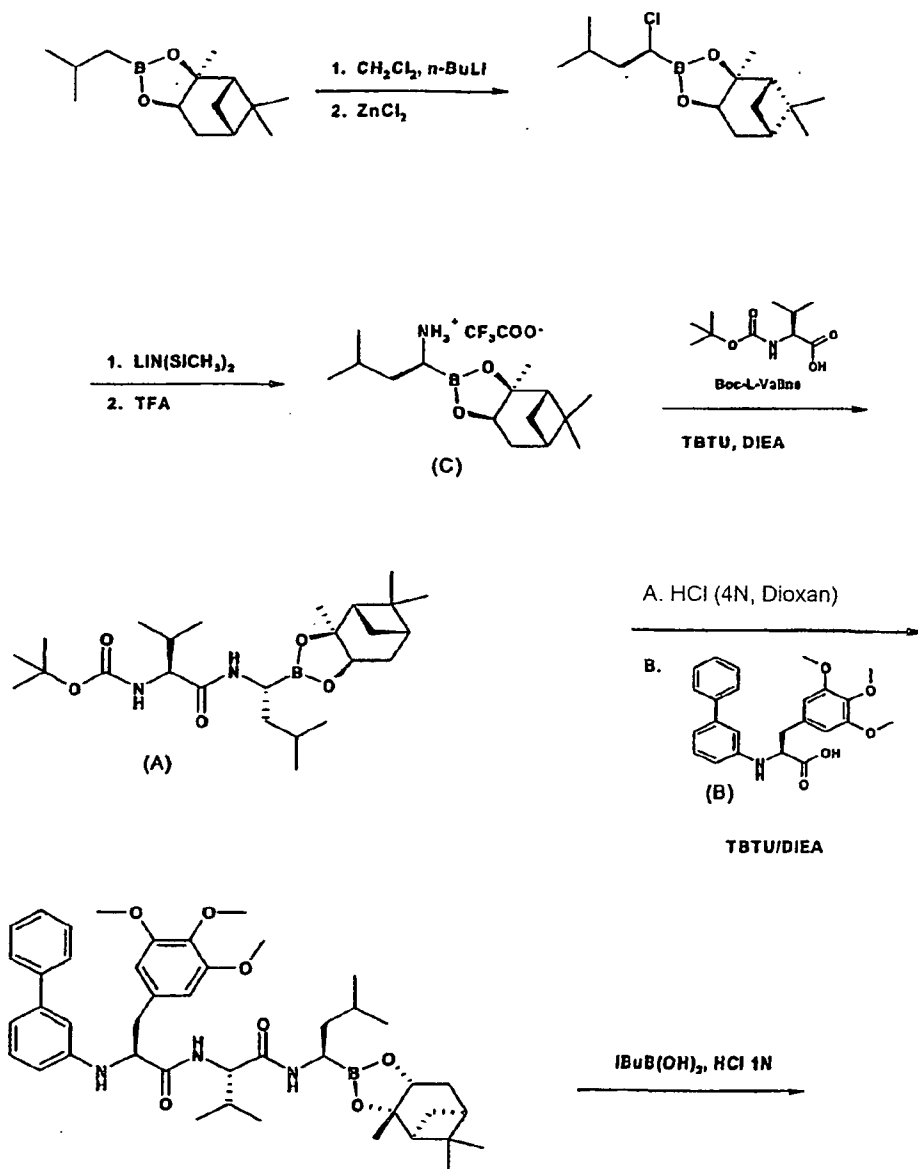
System 2:

Linearer Gradient 20–100% CH_3CN (0,1% TFA) und H_2O (0,1% TFA) in 7 min + 2 min 100% CH_3CN (0,1% TFA), Detektion bei 215 nm, Flussrate 1 ml/min bei 30°C. Säule: Nucleosil 100-3 C18HD (125 × 4 mm).

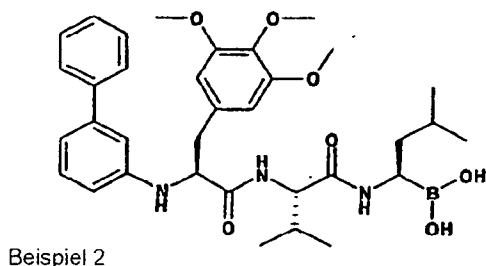
System 3:

Linearer Gradient 20–100% CH_3CN (0,1% TFA) und H_2O (0,1% TFA) in 7 min + 2 min 100% CH_3CN (0,1% TFA), Detektion bei 215 nm, Flussrate 1 ml/min bei 30°C. Säule: Nucleosil 100-3 C8HD (125 × 4 mm).

Syntheschema 1 (Beispiele 1 und 2):



Beispiel 1



Beispiel 1:

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyl]butylamid

Schritt A:

[0121] Eine 4 N Lösung an HCl in Dioxan (5,7 ml, 22,77 mmol, 30 Äquivalente) wird zu einer kalten (0°C) Lösung an
 {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)bu

tylcarbamoylethyl]propyl]carbaminsäure-tert-butylester ((A) in Syntheschema 1) (0,352 g, 0,759 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (5,5 ml) unter einer Argonatmosphäre gegeben. Das entstehende Gemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 10 min gerührt. Zusätzliche 4 N HCl (1,9 ml, 7,59 mmol, 10 Äquivalente) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 10 min gerührt und unter Bildung des rohen Hydrochlorids als gelber Schaum konzentriert.

Schritt B:

[0122] Abs. DIEA (0,72 ml, 4,14 mmol, 5 Äquivalente) wird tropfenweise (1,9 ml/min) zu einer kalten (0°C) Lösung des rohen Hydrochlorids (0,331 g, 0,828 mmol), (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure ((B) in Syntheschema 1) (0,518 g, 0,994 mmol, 1,2 Äquivalente) und TBTU (0,292 g, 0,910 mmol, 1,1 Äquivalente) in abs. DMF (3,0 ml) unter einer Argonatmosphäre gegeben. Das Reaktionsgemisch kann sich auf RT erwärmen, wird für 40 min gerührt und auf 0°C H_2O (45 ml) gegossen. Der entstehende Niederschlag wird durch Vakuumfiltration gesammelt, in EtOAc gelöst und mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird durch Silicagelsäulenchromatographie (25 g) ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), 90/10) unter Bildung der Titelverbindung als gelber Schaum gereinigt. Titelverbindung: ES-MS: 754,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC: Einzelpeak bei $t_R = 11,85$ min (System 1) $R_f = 0,72$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90/10).

[0123] Die Ausgangsmaterialien werden folgendermaßen hergestellt:

(a) (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (für Schritt B)

[0124] Die Titelverbindung wird durch Erhitzen einer Suspension an 3-Brombiphenyl (1,47 ml, 8,54 mmol, Aldrich 25, 538-6), (S)-2-Amino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure-(3,4,5- OCH_3 -Phe-OH) (3,27 g, 12,81 mmol), K_2CO_3 (1,18 g, 8,54 mmol) und CuI (163 mg, 0,854 mmol) in abs. DMF (10,6 ml) für 24 h bei 90°C unter einer Argonatmosphäre hergestellt. Das entstehende Gemisch kann sich auf RT abkühlen und wird dann im Vakuum konzentriert und mittels MPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$) unter Bildung der Titelverbindung gereinigt. Titelverbindung: ES-MS: 408,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, HPLC: Einzelpeak bei $t_R = 8,86$ min (System 1).

b) (S)-2-Amino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure-(L-3,4,5-trimethoxyphenylalanin)

[0125] Die Titelverbindung wird aus kommerziell erhältlichem 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und N-Acetylglycin gemäß dem Literaturverfahren (E. M. Oltz, R. C. Bruening, M. J. Smith, K. Kustin und L. Nakanishi in J. Am. Chem. 1998, 110 (18), 6162–6172) hergestellt. Die Auftrennung des razemischen N-Acetyl-3,4,5-trimethoxyphenylalaninmethylesters durch Enzym-katalysierte Hydrolyse des L-Esters wird mittels Alcalase® (Novo Nordisk) ausgeführt, wie dies in der Literatur beschrieben ist (J. J. Nestor, Jr., T. L. Ho, R. A. Simpson, B. L. Horner, G. H. Jones, G. I. McRae und B. H. Vickery in J. Med. Chem. 1982, 25 (7), 795–801, oder O. D. Tyagi & P. M. Boll in Indian J. Chem. 1992, Seiten 851–854). Titelverbindung: $[\alpha]_D^{20} = -18,9^\circ$ ($c = 1,025$, H_2O). ES-MS: 256,1 $8\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC: Einzelpeak bei $t_R = 2,08$ min (System 2).

(c)

{(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propyl]carbaminsäure-tert-butylester

[0126] Die Titelverbindung wird wie in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben hergestellt, aber unter Verwendung von (S)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylammoniumtrifluoracetat ((C) in Syntheschema 1) (zur Herstellung siehe C. A. Kettner und A. B. Shenvi, J. Biol. Chem. 1984, 259, Seiten 15106–15114 und D. S. Matteson und K. M. Sadhu, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, Seiten 5241–5242) (2,395 g, 6,32 mmol), Boc-L-Valin (1,373 g, 6,32 mmol), TBTU (2,23 g, 6,95 mmol, 1,1 Äquivalente), DIEA (3,3 ml, 18,95 mmol, 3,0 Äquivalente) und DMF (24 ml). Titelverbindung: ES-MS: 465,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, HPLC: Einzelpeak bei $t_R = 9,95$ min (System 1).

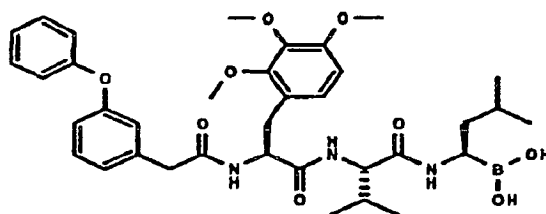
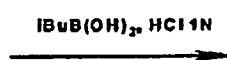
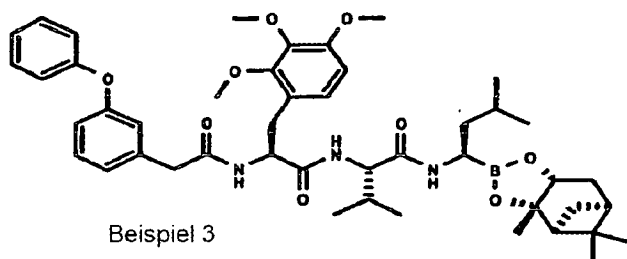
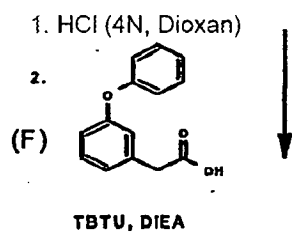
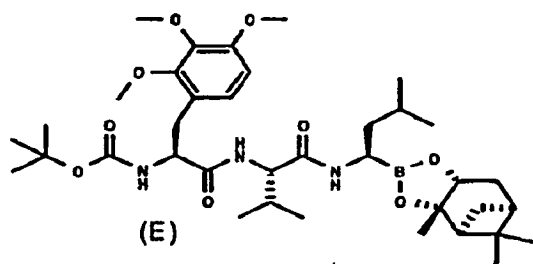
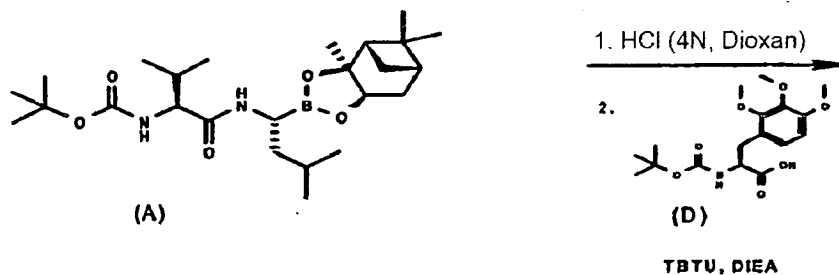
Beispiel 2

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure

[0127] Es wird $i\text{-BuB}(\text{OH})_2$ zu einem Gemisch aus

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxo-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid, Methanol (4,3 ml), Hexan (4,3 ml) und 1 N HCl (1,45 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei RT gerührt und dann mit Methanol (8 ml) und Hexan (8 ml) verdünnt. Die zwei Phasen werden getrennt. Die Methanolphase wird zweimal mit Hexan gewaschen, mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ gelöst und mittels Silicagelsäulenchromatographie (20 g) (CH₂Cl₂/MeOH, 80/20) unter Bildung der Titelverbindung als blassgelber Schaum gereinigt. Titelverbindung: ES-MS: 618,2 [M - H]⁻. R_f = 0,03 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Syntheschema 2 (Beispiele 3 und 4):



Beispiel 4

Beispiel 3

(S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]-2-[(S)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid

[0128] Die Titelverbindung wird aus {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoil]propyl}carbaminsäure-tert-butylester ((A) in Syntheschema 2) durch Wiederholung des in Beispiel 1 beschriebenen Zweischnittverfahrens (Schutzgruppenabspaltung/Kupplung) aber unter Verwendung von (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure ((D) in Syntheschema 2) und (3-Phenoxyphenyl)essigsäure ((F) in Syntheschema 2) (Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD, USA) als entsprechende Partner in jeder Kupplungsreaktion (Schritt B, Beispiel 1) hergestellt. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten.

Titelverbindung: ES-MS: 812,1 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,13 min (System 1). R_f = 0,41 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 3.1: (S)-2-Amino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure-(L-2,3,4-trimethoxyphenylalanin)

[0129] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-Amino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) beschrieben, hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 256,1 [M + H]⁺. HPLC: t_R = 2,54 min (System 2). [α]_D²⁰ = -18,5° (c = 0,99, H₂O).

Schritt 3.2: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure

[0130] Die Titelverbindung wird ausgehend von (S)-2-Amino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure gemäß einem in der Technik bekannten Verfahren (M. Bodanszky in Principles of Peptide Synthesis, Akad.-Verlag, 1984) synthetisiert.

Titelverbindung: ES-MS: 356,1 [M + H]⁺. HPLC: t_R = 5,35 min (System 1). [α]_D²⁰ = -2,5° (c = 0,985, MeOH).

Beispiel 4

(R)-3-Methyl-1-[(S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyrylamino}butylborsäure

[0131] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt.

ES-MS: 676,0 [M - H]⁻ R_f = 0,025 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 5

(S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]-2-[(S)-2-(3-phenylpropionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid

[0132] Die Titelverbindung wird aus {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoil]propyl}carbaminsäure-tert-butylester durch Wiederholung des in Beispiel 1 beschriebenen Zweischnittverfahrens (Schutzgruppenabspaltung/Kupplung) aber unter Verwendung von (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure und 3-Phenylpropionsäure (Fluka, Buchs, Schweiz) als entsprechende Partner in jeder Kupplungsreaktion (Schritt B, Beispiel 1) hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 734,1 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,25 min (System 1). R_f = 0,41 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 6

(R)-3-Methyl-1-[(S)-3-methyl-2-[(S)-2-(3-phenylpropionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyrylamino]butylborsäure

[0133] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt.

ES-MS: 598,2 [M - H]⁻. R_f = 0,025 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 7

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0134] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 694,4 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 12,01 min (System 1). R_f = 0,56 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 7.1: (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäure

[0135] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) beschrieben, aber unter Verwendung von O-Methyl-L-Tyrosin (Bachem), hergestellt. Eine Reinigung mittels MPLC (CH₃CN/H₂O/TFA) ergibt die Titelverbindung. ES-MS: 348,3 [M + H]⁺.

HPLC: Einzelpeak bei t_R = 9,52 min (System 1).

Beispiel 8

(R)-1-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino-3-methylbutylborsäure

[0136] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 558,0 [M – H][–]. HPLC: t_R = 6,47 min (System 3). R_f = 0,086 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 9

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0137] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure, hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 724,4 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,75 min (System 1). R_f = 0,41 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 9.1: (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure

[0138] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) beschrieben, aber unter Verwendung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-L-Alanin (Aldrich) hergestellt. Eine Reinigung gemäß MPLC (CH₃CN/H₂O/TFA) ergibt die Titelverbindung.

ES-MS: 378,2 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 9,10 min (System 1).

Beispiel 10

(R)-1-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino-3-methylbutylborsäure

[0139] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 588,2 [M – H][–]. R_f = 0,090 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 11

(S)-2-[(S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0140] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von (S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 720,4 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,85 min (System 1). R_f = 0,43 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 11.1: (S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure

[0141] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) beschrieben, aber unter Verwendung von 1-Brom-3-isopropylbenzol (Lancaster) hergestellt. Eine Reinigung gemäß MPLC (CH₃CN/H₂O/TFA) ergibt die Titelverbindung. ES-MS: 374,1 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 8,95 min (System 1).

Beispiel 12

(R)-1-{(S)-2-[(S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionylamino]-3-methylbutyrylamino}-3-methylbutyrborsäure

[0142] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt. ES-MS: 584,3 [M – H][–]. R_f = 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 13

(S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]-2-[(S)-2-(3-pyridin-2-yl-phenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid

[0143] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von (S)-2-(3-Pyridin-2-yl-phenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt. Titelverbindung: ES-MS: 755,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 9,97 min (System 1). R_f = 0,23 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 13.1: 2-(3-Bromphenyl)pyridin

[0144] Die Titelverbindung wird gemäß dem Literaturverfahren hergestellt: Zhang, Biliang, Breslow, Ronald, Ester Hydrolysis by a catalytic Cyclodextrin Dimer Enzyme Mimic with a Metallobipyridyl Linking Group. J. Am. Chem. Soc. (1997), 119 (7), 1676–1681. M. Van der Sluis, V. Beverwijk, A. Termaten, F. Bickelhaupt, H. Kooijman, A. L. Spek, Synthesis of Novel Phosphaalkene-Based Bidentate Ligands Mes*P: CH(3-R-Ar) (R = Pyridyl, Carbaldimino) and Formation of Three-Membered Palladacycles Mes*(Me)P-CH(3-R-Ar)-PdCl by Carbopalladation of the P:C Double Bond. Organometallics (1999), 18 (8), 1402–1407. Titelverbindung: ES-MS: 235,0 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 6,64 min (System 1). R_f = 0,17 (Hexan/Et₂O, 80/20).

Schritt 13.2: (S)-2-(3-Pyridin-2-yl-phenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure

[0145] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) beschrieben, aber unter Verwendung von 2-(3-Bromphenyl)pyridin hergestellt. Eine Reinigung gemäß MPLC (CH₃CN/H₂O/TFA) ergibt die Titelverbindung. ES-MS: 409,2 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 6,64 min (System 1).

Beispiel 14

(R)-3-Methyl-1-{(S)-3-methyl-2-[(S)-2-(3-pyridin-2-yl-phenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyrylamino}butyrborsäure

[0146] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt. ES-MS: 619,2 [M – H][–]. R_f = 0,044. (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 15

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0147] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben aber unter Verwendung von (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt. Titelverbindung: ES-MS: 754,4 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 12,08 min (System 1). R_f = 0,66. (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 15.1: (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure

[0148] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) aber unter Verwendung von (S)-2-Amino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt. Eine Reinigung durch MPLC (CH₃CN/H₂O/TFA) ergibt die Titelverbindung. ES-MS: 408,2 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 9,42 min (System 1).

Beispiel 16

(R)-1-((S)-2-((S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino)-3-methylbutyrylamino)-3-methylbutyrborsäure

[0149] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt. ES-MS: 618,3 [M – H][–]. R_f = 0,23 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 17

(S)-2-((S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(biphenyl-3-ylamino)propionylamino)-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0150] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von (S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(biphenyl-3-ylamino)propionsäure hergestellt. Titelverbindung: ES-MS: 770,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 12,45 min (System 1). R_f = 0,74 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 17.1: (S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(biphenyl-3-ylamino)propionsäure

[0151] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) beschrieben, aber unter Verwendung von (S)-2-Amino-3-(4-benzyloxyphenyl)propionsäure (O-Benzyl-L-Tyrosin) hergestellt. Eine Reinigung durch MPLC (CH₃CN/H₂O/TFA) ergibt die Titelverbindung. ES-MS: 424,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 10,40 min (System 1).

Beispiel 18

(R)-1-((S)-2-((S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(biphenyl-3-ylamino)-propionylamino)-3-methylbutyrylamino)-3-methylbutyrborsäure

[0152] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt. ES-MS: 633,9 [M – H][–]. R_f = 0,65 (CH₂Cl₂/MeOH, 90/10).

Beispiel 19

(R)-2-((S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino)-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0153] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt, aber unter Verwendung von {(R)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbonyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester. Titelverbindung: ES-MS: 754,1 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,73 min (System 1). R_f = 0,52 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 19.1:

{(R)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbonyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester

[0154] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1(c) beschrieben hergestellt, aber unter Verwendung von Boc-D-Valin (Fluka). Titelverbindung: ES-MS: 465,4 [M + H]⁺.

Beispiel 20

(R)-1-[(R)-2-[(S)-(2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino)-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutyrborsäure

[0155] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt.
ES-MS: 618,2 [M – H]⁻. R_f = 0,088 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 21

(S)-2-[(R)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0156] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von (R)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt.
Titelverbindung: ES-MS: 754,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,71 min (System 1). R_f = 0,67 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 21.1: (R)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure

[0157] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 1) beschrieben, aber unter Verwendung von (R)-2-Amino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure (3,4,5-OCH₃-Phe-OH), hergestellt.
Titelverbindung: ES-MS: 408,2 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 9,10 min (System 1)

[0158] Für die Synthese von (R)-2-Amino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure siehe Beispiel 1. Nach der enzymatischen Auftrennung wird der verbleibende D-Aminosäuremethylester hydrolysiert und mittels eines in der Technik bekannten Protokolls deacetyliert.
[α]_D²⁰ = +19,7° (c = 1,04, H₂O). ES-MS: 256,2 [M + H]⁺. Einzelpeak bei t_R = 2,11 min (System 2).

Beispiel 22

(R)-1-[(S)-2-[(R)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutyrborsäure

[0159] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 618,2 [M – H]⁻. R_f = 0,20 (CH₂Cl₂/MeOH, 90/10).

Beispiel 23

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[3-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)butyl]butyramid

[0160] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von {(S)-2-Methyl-1-(3-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)butylcarbamoylethyl)propyl}carbaminsäure-tert-butylester hergestellt.

[0161] Die Titelverbindung wird als rohes Produkt erhalten.
ES-MS: 702,3 [M + H]⁺. HPLC: t_R = 10,31 min (System 1).

Schritt 23.1: {(S)-2-Methyl-1-[3-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)butylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester

[0162] Die Titelverbindung wird analog zu der Synthese von {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 1(c)) hergestellt.
Titelverbindung: ES-MS: 413,3 [M + H]⁺.

Beispiel 24

1-((S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino)-3-methylbutyrborsäure

[0163] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 618,2 [M – H]⁻. R_f = 0,076 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5). HPLC: Zwei Peaks bei t_R = 6,23 min und 6,36 min (Verhältnis 1:1). (System 3).

Beispiel 25

(S)-2-((S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]propionylamino)-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]butyramid

[0164] Die Titelverbindung wird aus {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbonyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester durch Wiederholung des in Beispiel 1 beschriebenen Zweischrittverfahrens (Schutzgruppenabspaltung 1 Kupplung) aber unter Verwendung von Boc-L-3,4-dimethoxyphenylalanin (Synthetech) und (3-Phenoxyphenyl)essigsäure (Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD, USA) jeweils als Partner in jeder Kupplungsreaktion (Schritt B, Beispiel 1) hergestellt. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

ES-MS: 782,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,76 min (System 1). R_f = 0,61 (CH₂Cl₂/MeOH, 90/10).

Beispiel 26

(R)-1-((S)-2-[(S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]propionylamino]-3-methylbutyrylamino)-3-methylbutyrborsäure

[0165] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 646,2 [M – H]⁻. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 5,90 min (System 3). R_f = 0,12 (CH₂Cl₂/MeOH, 90/10).

Beispiel 27

(S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]-2-[(S)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid

[0166] Die Titelverbindung wird aus [(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbonyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester durch Wiederholung des in Beispiel 1 beschriebenen Zweischrittverfahrens (Schutzgruppenabspaltung/Kupplung) aber unter Verwendung von (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure und (3-Phenoxyphenyl)essigsäure (trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD, USA) als Partner jeweils in jeder Kupplungsreaktion (Schritt B, Beispiel 1) hergestellt. Die Titelverbindung wird als gelber Schaum erhalten.

ES-MS: 812,4 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,36 min (System 1). R_f = 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 27.1: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure

[0167] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 3) beschrieben, synthetisiert, aber ausgehend von (S)-2-Amino-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure.

Titelverbindung: ES-MS: 356 [M + H]⁺. HPLC: t_R = 4,83 min (System 2). Smp. = 76–80°C. [α]_D²⁰ = –13,4° (c = 1,01, Methanol).

Beispiel 28

(R)-3-Methyl-1-((S)-3-methyl-2-[(S)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyrylamino)butyrborsäure

[0168] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 676,2 [M – H]⁻. R_f = 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 29

(S)-2-((S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-[2-(3-benzyloxyphenyl)acetylamino]propionylamino)-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)-butyl]-butyramid

[0169] Die Titelverbindung wird aus {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester durch Wiederholung des in Beispiel 1 beschriebenen Zweischrittverfahrens (Schutzgruppenabspaltung/Kupplung) aber unter Verwendung von (S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionsäure und (3-Phenoxyphenyl)essigsäure (Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD, US) als entsprechende Partner in jeder Kupplungsreaktion (Schritt B, Beispiel 1) hergestellt. Die Titelverbindung wird als beiger Schaum erhalten.
ES-MS: 842,0 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 12,19 min (System 1), R_f = 0,37 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 29.1: (S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionsäure

[0170] Die Titelverbindung wird wie für (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure (Beispiel 3) beschrieben synthetisiert, aber ausgehend von O-Benzyl-L-Tyrosin (Fluka).
Titelverbindung: ES-MS: 370,1 [M – H][–]. HPLC: t_R = 9,23 min (System 1).

Beispiel 30

(R)-1-((S)-2-((S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-[2-(3-benzyloxyphenyl)acetylamino]propionylamino)-3-methylbutylamino)-3-methylbutylborsäure

[0171] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 705,8 [M – H][–]. R_f = 0,12 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 31

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentansäure-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]amid

[0172] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, aber unter Verwendung von {(S)-3-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester.
Titelverbindung: ES-MS: 768,2 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,79 min (System 1). R_f = 0,72 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 31.1:

{(S)-3-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester

[0173] Die Titelverbindung wird wie für {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 1(c)) beschrieben, aber unter Verwendung von Boc-L-Leucin hergestellt.
Titelverbindung: ES-MS: 479,2 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 10,05 min (System 1).

Beispiel 32

(R)-1-((S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentanoylamino)-3-methylbutylborsäure

[0174] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 632,2 [M – H][–]. R_f = 0,15 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 33

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentansäure-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]amid

[0175] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von {(S)-3-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl]butyl}carbaminsäure-tert-butylester und (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 738,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,76 min (System 1). R_f = 0,59 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 34

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentanoylamino]-3-methylbutylborsäure

[0176] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 602,2 [M – H][–]. R_f = 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 35

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentansäure-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]amid

[0177] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von {(S)-3-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl]butyl}carbaminsäure-tert-butylester und (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 708,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 12,03 min (System 1). R_f = 0,70 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 36

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentanoylamino]-3-methylbutylborsäure

[0178] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 572,1 [M – H][–]. R_f = 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH, 90/10).

Beispiel 37

(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-N-[(S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl]ethyl]-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionamid

[0179] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von {(S)-1-[(R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl]ethyl}carbaminsäure-tert-butylester hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 726,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,24 min (System 1). R_f = 0,41 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 37.1:

{(S)-1-[(R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl]ethyl}carbaminsäure-tert-butylester

[0180] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester (Schritt 1.1, Beispiel 1) aber unter Verwendung von Boc-L-Alanin (Fluka) hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 437,4 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 10,91 min (System 1).

Beispiel 38

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]propionylamino]-3-methylbutylborsäure

[0181] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 590,0 [M – H]⁻. R_f = 0,12 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 39

(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-N-[(S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionamid

[0182] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von [(S)-1-[(R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]carbaminsäure-tert-butylester und (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 726,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,71 min (System 1). R_f = 0,45 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 40

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]-propionylamino]-3-methylbutylborsäure

[0183] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 590,0 [M – H]⁻. R_f = 0,033 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 41

(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-N-[(S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propionamid

[0184] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von [(S)-1-[(R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]carbaminsäure-tert-butylester und (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 666,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,63 min (System 1). R_f = 0,46 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 42

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-propionylamino]-3-methylbutylborsäure

[0185] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 530,3 [M – H]⁻. R_f = 0,051 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 43

(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[(S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propionamid

[0186] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von [(S)-1-[(R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]carbaminsäure-tert-butylester und (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 696,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,39 min (System 1). R_f = 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 44

(R)-1-((S)-2-((S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino)-propionylamino)-3-methyl-butylborsäure

[0187] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 560,2 [M – H]⁻. R_f = 0,023 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 45

(S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-N-((S)-1-((R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl)ethyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionamid

[0188] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von ((S)-1-((R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl)ethyl)carbaminsäure-tert-butylester und (S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionsäure hergestellt.
Titelverbindung: ES-MS: 692,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,49 min (System 1). R_f = 0,24 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 46

(R)-1-((S)-2-((S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino)-propionylamino)-3-methyl-butylborsäure

[0189] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 560,2 [M – H]⁻. R_f = 0,22 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 47

(S)-N-((S)-1-((R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl)ethyl)-2-(3-phenylpropionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionamid

[0190] Die Titelverbindung wird aus ((S)-1-((R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoyl)ethyl)carbaminsäure-tert-butylester durch Wiederholung eines wie in Beispiel 1 beschriebenen Zweischrittverfahrens (Schutzgruppenabspaltung/Kupplung) aber unter Verwendung von (S)-2-Amino-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionsäure und 3-Phenylpropionsäure (Fluka) als entsprechende Partner in jeder Kupplungsreaktion (Schritt B, Beispiel 1) hergestellt.
Titelverbindung: ES-MS: 706,3 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 10,81 min (System 1). R_f = 0,32 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 48

(R)-3-Methyl-1-((S)-2-((S)-2-(3-phenylpropionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino)propionylamino)butylborsäure

[0191] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.
ES-MS: 570,3 [M – H]⁻. R_f = 0,22 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 49

(S)-2-((S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino)-3-methyl-N-((R)-2-phenyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)ethyl)butyramid

[0192] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von ((S)-2-Methyl-1-((R)-2-phenyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)ethyl)butylcarbamoyl)propyl)carbaminsäure-tert-butylester hergestellt.
Titelverbindung: ES-MS: 788,0 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,66 min (System 1). R_f = 0,79 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Schritt 49.1:

{(S)-2-Methyl-1-[(R)-2-phenyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)ethylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester

[0193] Die Titelverbindung wird analog zu der Synthese von {(S)-2-Methyl-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 1(c)) hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 499,1 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 10,78 min (System 1).

Beispiel 50

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-2-phenyl-ethylborsäure

[0194] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 652,2 [M – H][–]. R_f = 0,22 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 51

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-2-phenyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)ethyl]butyramid

[0195] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben, aber unter Verwendung von {(S)-2-Methyl-1-[(R)-2-phenyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)ethylcarbamoylethyl]propyl}carbaminsäure-tert-butylester und (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäure hergestellt.

Titelverbindung: ES-MS: 727,9 [M + H]⁺. HPLC: Einzelpeak bei t_R = 11,87 min (System 1). R_f = 0,73 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 52

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-butylamino]-2-phenyl-ethylborsäure

[0196] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt.

ES-MS: 591,8 [M – H][–]. R_f = 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5).

Beispiel 53

Hemmung der Chymotrypsin-artigen Aktivität des 20S Proteasoms

[0197] Die beispielhaften HK₅₀ Werte, die gemäß dem obigen Test für Verbindungen der Formel I bestimmt werden, sind unten aufgeführt (Tabelle 1).

Beispiel	HK ₅₀ [µM] (Ergebnisse von ein oder zwei Experimenten)	Beispiel	HK ₅₀ [µM] (Ergebnisse von ein oder zwei Experimenten)
1	0,0046 / 0,0024	28	0,0008
2	0,0028 / 0,0021	29	0,004
3	0,0017 / 0,0014	30	0,0059
4	0,0019 / 0,0015	31	0,0022
5	0,0013 / 0,0006	32	0,0037
6	0,0018 / 0,0019	33	0,0026
7	0,0029 / 0,0032	34	0,0013
8	0,0028 / 0,0045	35	0,0023
9	0,0017 / 0,0022	36	0,0023
10	0,0029 / 0,004	37	0,0013
11	0,0039	38	0,0017
12	0,0038	39	0,0019
13	0,0013	40	0,0022
14	0,0017	41	0,0012
15	0,0071	42	0,0019
16	0,0059	43	0,0018
17	0,0093	44	0,001
18	0,0015	45	0,0013
21	0,0015	46	0,0019
22	0,0017	47	0,0008
23	0,0021	48	0,0007
24	0,0021	50	0,0023
25	0,0008	51	0,0043
26	0,001	52	0,005
27	0,0003		

Beispiel 54

Zusammensetzung zur oralen Applikation

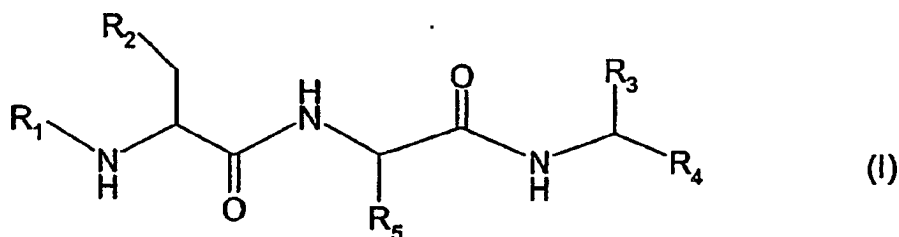
[0198] Es können 20,0 g einer Lösung zur oralen Applikation einer der Titelverbindungen die in den Beispielen 1 bis 6 angegeben sind, folgendermaßen hergestellt werden (% bedeutet Gewicht des Inhaltsstoffes/Gesamtgewichtlösung):

Cremophor RH 40®	9,6 g (48%),
Maisöl-mono-di-tri-glyceride	5,8 g (29%)
Propylenglycol	3,8 g (29%)
Verbindung der Formel I	0,8 g (4%)

[0199] Die Lösung wird vor der Verwendung frisch hergestellt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



worin

R_1 steht für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, Arylalkylcarbonyl, worin der Arylteil unsubstituiert oder substituiert ist, für unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl oder Heterocyclylalkylcarbonyl, worin der Heterocyclylteil unsubstituiert oder substituiert ist,

R_2 für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl steht,

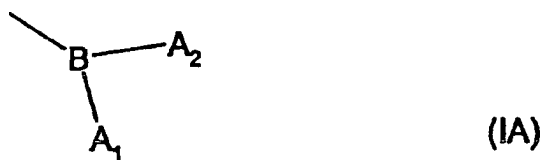
R_3 für Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Alkyl steht, das unsubstituiert oder substituiert ist durch

– unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl,

– unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, oder

– unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, das zumindest ein Stickstoffatom umfasst,

R_4 für einen Rest der Formel IA steht



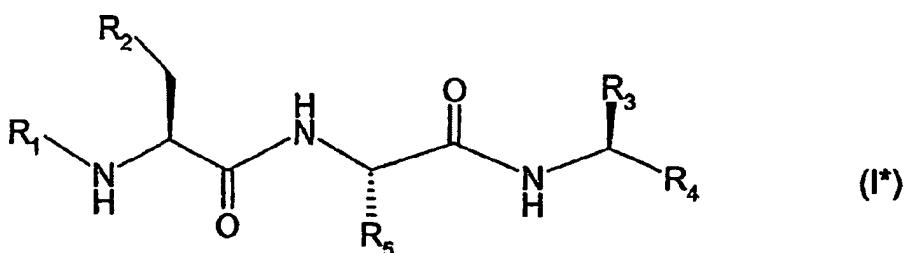
worin A_1 und A_2 für Hydroxy oder substituiertes Hydroxy stehen oder zusammen mit dem bindenden Boratom und den zwei bindenden Sauerstoffatomen einen Ring der Formel IA* bilden



worin W für Alkylen, substituiertes Alkylen, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkylen, unsubstituiertes oder substituiertes Bicycloalkylen oder unsubstituiertes oder substituiertes Tricycloalkylen steht,

und R_5 für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl steht, oder ein Salz hiervon.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin die Stereochemie vorliegt, wie sie in Formel I* gezeigt ist



worin die gezeigte Konfiguration die absolute Konfiguration darstellt und worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie für Formel I in Anspruch 1 definiert sind oder ein Salz hiervon.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin

R_1 entweder für substituiertes Arylniederalkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl steht,

R_2 für substituiertes Aryl oder unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl steht,

R_3 für Niederalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Niederalkyl steht, das durch unsubstituiertes oder substituiertes Aryl substituiert ist,

R_4 für einen Rest der oben angegebenen Formel IA steht, worin A_1 und A_2 für Hydroxy, Niederalkyloxy, Aryloxy mit unsubstituiertem oder substituiertem Aryl oder Cycloalkyloxy mit unsubstituiertem oder substituiertem Cy-

cloalkyl stehen, oder worin A_1 und A_2 zusammen mit dem bindenden Boratom und den zwei bindenden Sauerstoffatomen einen Ring der oben angegebenen Formel IA* bilden, worin W für unsubstituiertes oder substituiertes Niederalkylen steht, das über zwei unterschiedliche Kohlenstoffatome gebunden ist, die räumlich nahe oder benachbart, speziell benachbart liegen oder relativ zueinander in "1,3"-Position stehen, und R_5 für Niederalkyl steht, oder ein Salz hiervon.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin

R_1 steht für Phenyloxyphenylniederalkylcarbonyl, Phenylniederalkoxyphenylniederalkylcarbonyl, Pyridyloxyphenylniederalkylcarbonyl, Phenylniederalkylcarbonyl, das substituiert ist durch Niederalkoxy, speziell Methoxy, Halogen, speziell Fluor oder Chlor oder Halogenniederalkyl, speziell Trifluormethyl, oder vorzugsweise für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl, worin in beiden Fällen die Substituenten, falls sie vorhanden sind, unabhängig ein oder mehrere, speziell 1 bis 3 Substituenten sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Formyl, Niederalkanoyl, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Mercapto, Sulfo, Niederalkylthio, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Cyano und Nitro, bevorzugter Niederalkoxyalkoxy, speziell Methoxy oder Ethoxy, R_2 für Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, speziell 1 bis 3 Reste substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Hydroxy, Niederalkoxy, speziell Methoxy, Halogen, speziell Fluor oder Chlor, und Halogenniederalkyl, speziell Trifluormethyl, R_3 steht für Niederalkyl, speziell Isobutyl, für Phenyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere, speziell bis zu drei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Hydroxy, Niederalkoxy, speziell Methoxy, Halogen, speziell Fluor oder Chlor, und Halogenniederalkyl, speziell Trifluormethyl, R_4 für $-B(OH)_2$ (besonders bevorzugt) oder 2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl, speziell (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl steht, und R^5 für Niederalkyl, speziell Isopropyl steht, oder ein Salz hiervon.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin

R_1 steht für Phenyloxyphenylacetyl, Benzyloxyphenylacetyl, Pyridyloxyphenylacetyl, Biphenyl, Pyridylphenyl, Niederalkylphenyl oder substituiertes Phenylpropionyloxy, worin die Phenylsubstituenten bis zu 3 Substituenten sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Methoxy, Fluor, Chlor und Trifluormethyl, R_2 für Phenyl steht, das mit bis zu 3 Methoxysubstituenten substituiert ist, speziell 2,3,4-Trimethoxyphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl, R_3 für Isobutyl oder Phenyl steht, das unsubstituiert oder mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus Hydroxy, Fluor und Methoxy ausgewählt sind, R_4 für (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl oder speziell $-B(OH)_2$ steht, und R_5 für Isopropyl steht, oder ein Salz hiervon.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin

R_1 für Biphenyl, Niederalkylphenyl, Phenylniederalkylcarbonyl, Phenoxyphenylniederalkylcarbonyl, Phenylniederalkoxyphenylniederalkylcarbonyl oder Pyridylphenyl steht, R_2 entweder für Phenyl, das mit 1 bis 3 Niederalkoxyresten substituiert ist, oder für Phenylniederalkoxyphenyl steht, R_3 für Niederalkyl oder Phenylniederalkyl steht, R_4 für 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl, (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-Trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl oder $-B(OH)_2$ steht, und R_5 für Niederalkyl steht, oder ein Salz hiervon.

7. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus

(R)-1-((S)-2-((S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino)-3-methylbutyrylamino)-3-methylbutylborsäure,
 (R)-3-Methyl-1-((S)-3-methyl-2-((S)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyrylamino)butylborsäure und
 (R)-3-Methyl-1-((S)-3-methyl-2-((S)-2-(3-phenylpropionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]bu

tyrylamino}butylborsäure,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

8. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus

(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]-butyramid,
(S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]-2-[(S)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid, und
(S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-yl)butyl]-2-[(S)-2-(3-phenylpropionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

9. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus

(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-3-Methyl-1-[(S)-3-methyl-2-[(S)-2-(3-pyridin-2-yl-phenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyrylamino]butylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(biphenyl-3-ylamino)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(R)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(R)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-3-Methyl-1-[(S)-3-methyl-2-[(S)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylamino]-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyrylamino]butylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-[2-(3-benzyloxyphenyl)acetylamino]propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methylpentanoylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methylpentanoylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentanoylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]propionylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]propionylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-propionylamino]propionylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino]propionylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-(S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-propionylamino]-3-methylbutylborsäure,
(R)-3-Methyl-1-[(S)-2-[(S)-2-(3-phenylpropionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]propionylamino]butylborsäure,
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-2-phenylethylborsäure, und
(R)-1-[(S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methylbutyrylamino]-2-phenylethylborsäure,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

10. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)-butyl]butyramid,
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (S)-2-[(S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]-2-[(S)-2-(3-pyridin-2-yl-phenylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid,
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (S)-2-[(S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(biphenyl-3-ylamino)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (R)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (S)-2-[(R)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[3-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2)dioxaborolan-2-yl)butyl]butyramid,
 (S)-2-[(S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylaminopropionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (S)-3-Methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)-butyl]-2-[(S)-2-[2-(3-phenoxyphenyl)acetylaminopropionylamino]-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]butyramid,
 (S)-2-[(S)-3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-[2-(3-benzyloxyphenyl)acetylaminopropionylamino]-3-methyl-N-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]butyramid,
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentansäure-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]amid,
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentansäure-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]amid,
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-4-methyl-pentansäure-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butyl]amid,
 (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-N-((S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butylcarbamoyl]ethyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionamid,
 (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-N-((S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)-butylcarbamoyl]-ethyl)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionamid,
 (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-N-((S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)-butylcarbamoyl]ethyl)propionamid,
 (S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-((S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)-butylcarbamoyl]ethyl)propionamid,
 (S)-2-(3-Isopropylphenylamino)-N-((S)-1-[(R)-3-methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butylcarbamoyl]ethyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionamid,
 (S)-N-((S)-1-[(R)-3-Methyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)butylcarbamoyl]ethyl)-2-(3-phenyl-propionylamino)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propionamid,
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-2-phenyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)ethyl]butyramid, und
 (S)-2-[(S)-2-(Biphenyl-3-ylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propionylamino]-3-methyl-N-[(R)-2-phenyl-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-bora-tricyclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-yl)ethyl]butyramid,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

11. Pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

12. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

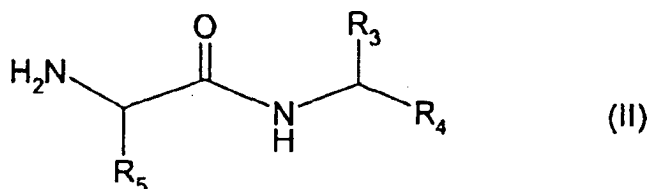
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung bei Warmblütern, einschließlich dem Menschen, die eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung in einer gegen die Erkrankung wirksamen Dosis zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

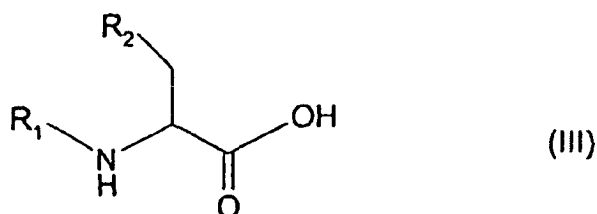
15. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder eines Salzes einer solchen Verbindung, das umfasst

a) Umsetzung eines Dipeptidanalogs der Formel II



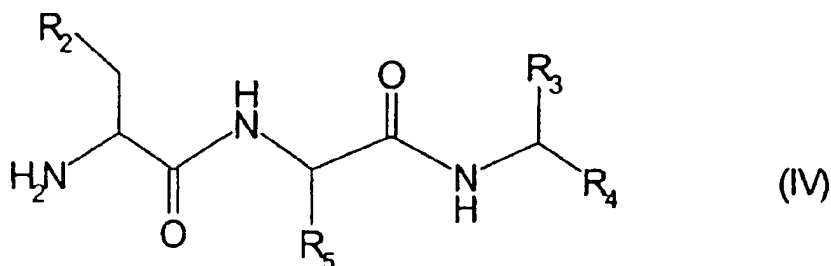
worin R_3 , R_4 und R_5 die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, mit einer Aminosäure der Formel III



oder eines reaktiven Derivats hiervon, worin R_1 und R_2 die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, wobei

funktionelle Gruppen, die in einer Verbindung der Formel II und/oder III vorhanden sind, mit Ausnahme der Gruppen, die an der Reaktion teilnehmen, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden und Entfernung aller vorhandenen Schutzgruppen,

oder b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 für Arylalkylcarbonyl oder Heterocyclalkylcarbonyl steht und die anderen Reste R_2 bis R_5 die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen aufweisen, Umsetzung einer Aminoverbindung der Formel IV



worin R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, mit einer Kohlensäure der Formel V



oder einem reaktiven Derivat hiervon, worin R_1 für Arylalkylcarbonyl oder Heterocyclalkylcarbonyl steht, wobei funktionelle Gruppen, die in einer Verbindung der Formel IV und/oder V vorhanden sind, mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden und Entfernung aller vorhandenen Schutzgruppen,

und erforderlichenfalls Umwandlung einer durch Verfahren a) oder b) erhaltenen Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I, Umwandlung einer erhaltenen freien Verbindung der Formel I in ein Salz, Umwandlung eines erhaltenen Salzes einer Verbindung der Formel I in ein unterschiedliches Salz oder in die freie Form und/oder Trennung eines Gemisches der isomeren Verbindungen der Formel I in die einzelnen Iso-

mere.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen