

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5360635号
(P5360635)

(45) 発行日 平成25年12月4日(2013.12.4)

(24) 登録日 平成25年9月13日(2013.9.13)

(51) Int.Cl.	F I
C07F 5/02 (2006.01)	C O 7 F 5/02 C S P C
A61K 31/69 (2006.01)	C O 7 F 5/02 F
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/69
A61P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A61P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
請求項の数 14 (全 86 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2006-317640 (P2006-317640)	(73) 特許権者	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(22) 出願日	平成18年11月24日(2006.11.24)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(65) 公開番号	特開2007-169272 (P2007-169272A)	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(43) 公開日	平成19年7月5日(2007.7.5)	(74) 代理人	100144794 弁理士 大木 信人
審査請求日	平成21年8月12日(2009.8.12)	(72) 発明者	御子柴 克彦 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人 理化学研究所内
(31) 優先権主張番号	特願2005-340864 (P2005-340864)	(72) 発明者	尾崎 庄一郎 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人 理化学研究所内
(32) 優先日	平成17年11月25日(2005.11.25)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
前置審査			最終頁に続く

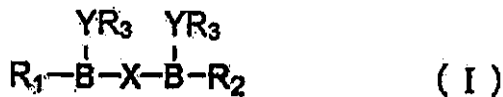
(54) 【発明の名称】 新規ビスホウ素化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



(式中、

Bは、ホウ素原子を表し、

Yは、酸素又は硫黄原子を表し、

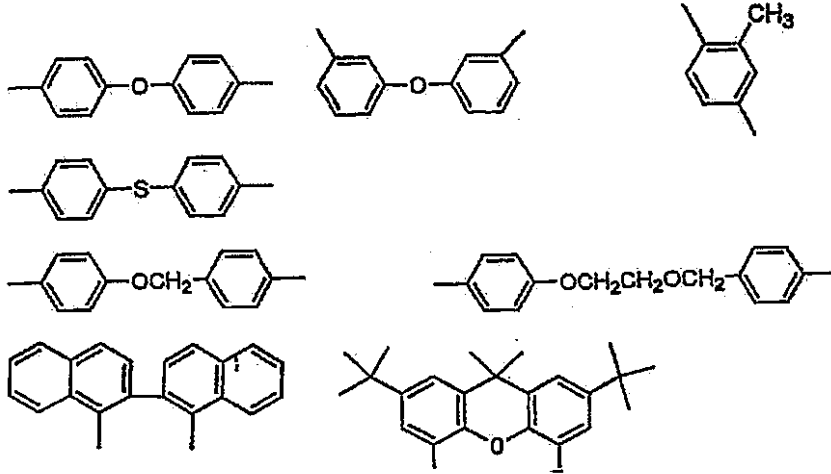
R₁及びR₂はそれぞれ独立に、単環式芳香族基、多環式芳香族基、或いは酸素、窒素及び硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む複素環式基を表し、

R₃は、水素原子；-(CH₂)₂-NR₄R₅(式中、R₄及びR₅は独立に水素原子、或いは、アミノ基、モノ若しくはジC1~C4アルキルアミノ基又はフェニル基で置換された又は未置換のC1~C4アルキルを表すか、或いは、R₄及びR₅が、それらが結合している窒素原子とともに五員若しくは六員のシクロ環を形成する)；-CO-(CH₂)_m-NR₄R₅(式中、mは1~4の整数を表し、R₄及びR₅は上記定義のとおりである)；-COCH(NH₂)R₆(式中、R₆はアミノ酸の炭素原子に結合す

るカルボキシル基及びアミノ基以外の側基、又は $-(CH_2)_nNH_2$ (ここで、 n は 1 ~ 3 の整数を表わす) を表す) ; $-CHR_7R_8$ (式中、 R_7 及び R_8 は、独立に、アミノ基、モノ若しくはジ(アミノ基で置換された若しくは未置換の C 1 ~ C 4 アルキル)アミノ基又はフェニル基で置換された或いは未置換の C 1 ~ C 4 アルキル、ピリジル、或いは、C 1 ~ C 3 アルコキシ基で置換されたフェニルを表す) ; $-CH_2CH(NH_2)-R_9$ (式中、 R_9 は、フェニル、又はフェニル基で置換された C 1 ~ C 4 アルキルを表わす) ; C 1 ~ C 4 アルキル基で置換されたキノリル又はイソキノリル ; 或いはピリジル基、ピペリジノ基又はピロリジニル基で置換された C 1 ~ C 4 アルキルを表し、

X は、

【化 2】



10

20

からなる群から選択される基であるか、あるいは、メタ-メタ、オルソ-オルソ、パラ-パラ、メタ-パラ、メタ-オルソ又はオルソ-パラ配向の、置換又は未置換のジフェニルエーテル、フェニルベンジルエーテル、またはフェノキシエチルベンジルエーテルである、細胞内カルシウム濃度を制御する活性を有するビスホウ素化合物又はその塩。

【請求項 2】

前記単環式芳香族基又は多環式芳香族基が、ハロゲン、ハロゲン化 C 1 ~ C 4 アルキル、シアノ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、ニトロ、モノ若しくはジ C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、カルボキシル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニルオキシ、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 2 ~ C 4 アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 アルキルチオ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、アリーール、アミド、及び C 1 ~ C 4 アルキルアミドからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基によって置換された、或いは未置換の、芳香族基である、請求項 1 に記載のビスホウ素化合物又はその塩。

30

【請求項 3】

前記複素環式基が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、ニトロ、モノ若しくはジ C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、カルボキシル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニルオキシ、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 2 ~ C 4 アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 アルキルチオ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、アリーール、アミド、及び C 1 ~ C 4 アルキルアミドからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基によって置換された、或いは未置換の、5 ~ 15 員の複素環式基である、請求項 1 に記載のビスホウ素化合物又はその塩。

40

【請求項 4】

前記 X が、メタ-メタ、オルソ-オルソ、パラ-パラ、オルソ-パラ、オルソ-メタ又はメタ-パラのいずれかの配向を有するジフェニルエーテルである、請求項 1 に記載のビスホウ素化合物又はその塩。

【請求項 5】

50

前記 X が、メタ - メタ、オルソ - オルソ又はパラ - パラ配向を有するジフェニルエーテルである、請求項 4 に記載のビスホウ素化合物又はその塩。

【請求項 6】

R₁ 及び R₂ が独立に、置換又は未置換のフェニル又はフェニレン基である、請求項 1 に記載のビスホウ素化合物又はその塩。

【請求項 7】

R₃ が水素原子又は 2 - アミノエチル基である、請求項 1 に記載のビスホウ素化合物又はその塩。

【請求項 8】

Y が酸素原子である、請求項 1 に記載のビスホウ素化合物又はその塩。

10

【請求項 9】

ビス(4,4' - (フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (フェニルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル；

5,5' - (フェニルヒドロキシボリル) - 2,2' - ジチオフェン；

5,5' - (フェニルアミノエトキシボリル) - 2,2' - ジチオフェン；

2,5 - ジ(フェニルヒドロキシボリル)トルエン；

2,2' - ジ(フェニルヒドロキシボリル) - 1,1' - ビナフチル；

2,2' - ジ(フェニルアミノエトキシボリル) - 1,1' - ビナフチル；

4,4' - (4 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニルエーテル；

4,4' - (4 - メチルフェニルアミノエトキシボリル)ジフェニルエーテル；

20

4,4' - ビス(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニルアミノエトキシボリル)フェニルエーテル；

(4 - フェニルヒドロキシボリルフェニル)(4' - フェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル；

(4 - フェニルアミノエトキシボリルフェニル)(4' - フェニルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル；

(4 - (2 - チオフェンアミノエトキシボリル)フェノキシエチル)(4' - (2 - チオフェンアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

(4 - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルフェニル)(4' - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル；

30

(4 - トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルフェニル)(4' - トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル；

4,5 - ジ(フェニルアミノエトキシボリル) - 2,7 - ジt - ブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン；

(4 - (フェニルヒドロキシボリル)フェノキシエチル)(4 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

(4 - (フェニルアミノエトキシボリル)フェノキシエチル)(4 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(2,5 - (フェニルヒドロキシボリル)フラン)；

ビス(2,5 - (フェニルアミノエトキシボリル)フラン)；

40

ビス(4,4' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (フェニル - グリシンボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (フェニル - グルタミンボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (フェニル - システインボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (フェニル - アスパラギンボリル)フェニル)エーテル；

(4 - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル；

(4 - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)(4' - (ヒドロ

50

- キシメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 (4 - (フェニル - グルタミン酸ボリル) フェニル) (4 ' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミン酸ボリル) フェニル) エーテル ;
 (4 - (フェニル - グルタミンボリル) フェニル) (4 ' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミンボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - N - アミノエチル - アミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 (4 - (フェニル - システインボリル) フェニル) (4 ' - (ヒドロキシメチルフェニル - システインボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェノキシフェニル - アミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ; 10
 (4 ' - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) - 4 - フェニル (4 ' - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) ベンジルエーテル ;
 (4 ' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) - 4 - フェニル (4 ' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) - 4 - ベンジルエーテル ;
 (4 - フェニル - N - メチルアミノエトキシボリルフェニル) 4 ' - (N - メチルアミノエトキシボリルベンジル) エーテル ;
 (4 - フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリルフェニル) 4 ' - (N,N - ジメチルアミノエトキシボリルベンジル) エーテル ; 20
 (4 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリルフェニル) (4 ' - フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリルベンジル) エーテル ;
 4 - (フェニル - p - メトキシフェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル) - フェニル 4 ' - (p - メトキシフェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル) ベンジルエーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - オルニチンボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸ボリル) フェニル) エーテル ;
 ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - リジンボリル) フェニル) エーテル ; 30
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - 2 - ピロリジンメトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (ナフチルヒドロキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (トリルヒドロキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (ナフチル - アミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (ナフチルジメチルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (ナフチル - 2 - ピリジルメトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (ナフチルグルタミンボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (ナフチル - 2 , 4 - ジアミノプロピオン酸ボリル) フェニル) エーテル ;
 ;
 ビス (4 , 4 ' - (トリルジメチルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ; 40
 ビス (4 , 4 ' - (トリルピペラジリエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (トリルグルタミンボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (トリルリジンボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' ' - (フェニル - 2 - メチル - 8 - キノリノオキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス (4 , 4 ' - (フェニル - 2 - ベンジル - 2 - アミノ - エトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 並びにそれらの塩からなる群から選択される、細胞内カルシウム濃度を制御する活性を有するビスホウ素化合物又はその塩。 50

【請求項 10】

ビス(3,3'-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル及びその塩である、細胞内カルシウム濃度を制御する活性を有するビスホウ素化合物又はその塩。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のビスホウ素化合物又はその塩を有効成分として含むことを特徴とする、細胞内カルシウム濃度を制御するための組成物。

【請求項 12】

細胞内カルシウム濃度の上昇に起因した疾患の予防、軽減又は治療のために使用される、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

内因性カルシウムの放出及び/又は容量性カルシウムの流入を抑制する、請求項 11 又は 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記疾患が、心臓または脳における虚血性疾患、心肥大、腎疾患、高血圧、脳血管れん縮、肺炎、喘息、免疫不全症、アレルギー疾患又はアルツハイマー病である、請求項 12 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞内カルシウム濃度を制御する活性を有する新規ビスホウ素化合物、及び、該化合物を有効成分として含む細胞内カルシウム濃度制御剤に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞は、神経伝達物質やホルモン、成長因子などの様々な外来刺激に应答して多彩な生理機能を示す。その際、カルシウムイオンは細胞内情報伝達のメッセンジャーとして重要な役割を果たしている。カルシウムの主な供給源は、細胞内カルシウムストアおよび細胞外液である。細胞内カルシウムストアからのカルシウムの放出には、セカンドメッセンジャーであるイノシトール-1,4,5-三リン酸(IP_3)レセプターを介したものと、 IP_3 には非感受性であるが、細胞内のカルシウム濃度の上昇によりカルシウムを放出するリアノジンレセプターを介したのものがある。

【0003】

IP_3 は細胞内のセカンドメッセンジャーとして、細胞内のカルシウムイオンプールからのカルシウムイオンの遊離を誘導する IP_3 誘発カルシウム放出(IP_3 -induced Ca release; $IICR$)を行なう。 IP_3 レセプターは、 IP_3 との結合で活性化される細胞内カルシウムイオン放出チャネルである。 IP_3 レセプターは遺伝子ファミリーを形成し、機能、組織・細胞特異的発現や細胞内局在においても多様性に富んでおり、生体機能に欠かせない重要な働きを担っている。

【0004】

IP_3 は、G蛋白質と共役した種々のレセプターを活性化する経路、またはチロシンキナーゼ活性と共役した種々のレセプターを活性化する経路で産生することが知られている。前記経路にて活性化されたホスホリパーゼCは、ホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸(PIP_2)を IP_3 とジアシルグリセロール(DG)の2つのセカンドメッセンジャーに分解する。 IP_3 は、細胞内カルシウムストアに存在する IP_3 レセプターに結合して、カルシウムを放出させる。一方、DGはこのカルシウムと共にプロテインキナーゼCを活性化して、種々の生理機能の制御にあたる。

【0005】

細胞外液からのカルシウムイオンの流入には、様々なチャネルが関与していることが知られている。大別すると、細胞膜の電位に応じて作動する電位依存性チャネルと、電位とは無関係に作動するチャネルに分類される。後者に属するチャネルとしては、カルシウム透過性の神経伝達物質レセプター(例えば、NMDAレセプター)が知られている。また

10

20

30

40

50

最近、注目されるようになったのはG蛋白質共役型レセプターやチロシンキナーゼ型レセプターの活性化により作動するカルシウム透過性チャネル、およびレセプター活性化カルシウムチャネル(receptor activated calcium channel; RACC)である。RACCとしては、容量性カルシウム流入(capacitative calcium entry; CCE)チャネル、セカンドメッセンジャー応答チャネル、G蛋白質応答チャネル等が挙げられる。

【0006】

CCEチャネルは、細胞内カルシウムストアからのカルシウムイオンの放出およびその枯渇により活性化し、細胞外からのカルシウムイオンを流入させ、細胞内カルシウムストアにカルシウムイオンを再充填させる機能を持つ。このことより、CCEチャネルはストア応答性カルシウム流入チャネル(store operated channel; SOC)とも言われる。

10

【0007】

このチャネルの存在は、主として免疫細胞、血管内皮細胞、血小板などの非興奮性の細胞において電気生理学的に明らかにされており、非興奮性細胞における主要なカルシウム流入経路であることは知られている。しかし、その分子的な実体は明らかにされていない。さらに、細胞内カルシウムストアの枯渇の認識や活性化の機序も不明である。

【0008】

しかし、容量性カルシウム流入、および先述の IP_3 が関与しておこる細胞内カルシウムストアからのカルシウム放出は、細胞の機能発現において重要な役割を果たしていることが、以下に挙げる実験等において確認されている。

20

【0009】

(1)血小板をトロンボキサン A_2 やトロンピン等で刺激すると、 IP_3 を介して凝集が起こり、血栓が形成され、心臓や脳における虚血性疾患につながる。その際、 IP_3 誘発のカルシウム放出(IICR)に引き続いて起こる、容量性カルシウム流入も血小板凝集には必須であることが知られている[非特許文献1;非特許文献2]。

【0010】

(2)Tリンパ球の中のサブセット1のヘルパーT細胞($Th1$)は、抗原提示細胞による活性化に伴って、インターロイキン2(IL-2)およびインターフェロン等のサイトカインを産生、分泌して、IL-2レセプターを発現する。この際IL-2遺伝子の転写開始には転写促進因子であるNF-ATが活性型となり、核へ移行することが必要である。このNF-ATが活性化するために容量性カルシウム流入による細胞内カルシウム濃度の上昇が必須であることが知られている[非特許文献3]。

30

【0011】

(3)ロイコトリエン D_4 ($LT D_4$)やアンジオテンシンII等の刺激によって IP_3 が産生され、カルシウムが放出されることによって、気管支平滑筋や血管平滑筋は収縮し、喘息、高血圧または脳血管れん縮等を引き起こす。その際、容量性カルシウム流入も必須であることが知られている[非特許文献4;非特許文献5;非特許文献6]。

【0012】

(4)膵外分泌細胞において、コレシストキニンやアセチルコリン等の刺激によって IP_3 を介して細胞内カルシウム濃度が上昇し、プロテアーゼの異常分泌が起こり、膵炎が引き起こされる。その際、容量性カルシウム流入も必須であることが知られている[非特許文献7;非特許文献8]。

40

【0013】

(5)好中球より産生されるロイコトリエン B_4 ($LT B_4$)は、 IP_3 を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させ、炎症部位への好中球遊走をおこし、炎症を進展させる[非特許文献9]。心筋梗塞においても $LT B_4$ 産生がその壊死層拡大に関与している[非特許文献10]。

【0014】

(6)腎において、アンジオテンシンIIやブラジキニン等の刺激で IP_3 産生と共に

50

メサンギウム細胞が増殖し、糸球体腎炎が引き起こされる。また、その他多くの腎疾患に、 IP_3 は影響している[非特許文献11]。

【0015】

また、上記のような非興奮性細胞だけでなく、近年は神経細胞においても容量性カルシウム流入は重要な機能を担っている可能性が明らかになってきた。例えば、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として知られているプレセニリンは、アミロイド前駆タンパク質を切断する - セクレターゼとしての働きを有することが知られている。家族性アルツハイマー病の患者において発見された点突然変異を導入したプレセニリンを培養細胞に発現させると、容量性カルシウム流入が異常になることが明らかにされた[非特許文献12]。また、プレセニリンの遺伝子を破壊したマウス由来の初代培養細胞を用いた実験においても、容量性カルシウム流入が異常になることが明らかにされた[非特許文献13]。

10

【0016】

以上のように、内因性カルシウムおよび容量性カルシウム流入は種々の疾患と非常に深い関連を有する。

【0017】

従って、内因性カルシウム放出抑制剤または容量性カルシウム流入抑制剤は、細胞内のカルシウム濃度の上昇を抑制する作用を有するため、血小板凝集、心臓または脳における虚血性疾患、免疫不全症、アレルギー疾患、気管支喘息、高血圧、脳血管れん縮、種々の腎疾患、膵炎またはアルツハイマー病等の疾患の予防および/または治療剤として有用であると考えられる。

20

【0018】

特許文献1には内因性カルシウムストアにおけるIICRおよびカルシウム誘発カルシウム放出(CICR)機構によるカルシウム放出の抑制作用を有する、(2-アミノエトキシ)ジフェニルボランおよびテトラフェニルジボロキサン(テトラフェニルジボロキド)が開示されている。

【0019】

また、(2-アミノエトキシ)ジフェニルボランが、 IP_3 レセプター阻害作用を介して、SOC阻害作用を有する旨の記載がある[非特許文献14]。

【0020】

さらに、特許文献2には、ビス-1-オキサキノリジジン、ゼストスポンジンC、ゼストスポンジンA、アラグスポンジンB等が、 IP_3 レセプターを介したカルシウムチャネル阻害剤として有用である旨の記載がある。

30

【0021】

このような状況の中で、 IP_3 レセプター活性化または容量性カルシウム流入により異常に高まった細胞内のカルシウム濃度を下げる薬剤を開発することができるならば、細胞内カルシウム濃度の上昇に起因した上記のような種々の疾患の予防または治療に有用であることが大いに期待できる。

【0022】

本発明者らは、先に、そのような目的を達成するために、(2-アミノエトキシ)ジフェニルボラン(2-APB)よりも強い活性をもつ、細胞内カルシウム濃度調節剤としてのある種の2-APB誘導体を見出し、国際出願した(特許文献3)。

40

【0023】

【特許文献1】日本特許第2987727号

【特許文献2】国際公開WO02/38140

【特許文献3】国際公開WO03/033002

【非特許文献1】*Biochimica et Biophysica Acta*, 1082, 219-238(1991)

【非特許文献2】*Platelets*, 11(4), 215-21(2000)

【非特許文献3】*J. Cell Biol.*, 131(3), 655-67(1995)

【非特許文献4】*J. Pharm. Exp. Ther.*, 244, 508-515(19

50

87)

【非特許文献5】蛋白質核酸酵素, 36, 885-895(1991)

【非特許文献6】J. Membr. Biol., 155(1), 61-73(1997)

【非特許文献7】Pharmacology & Toxicology, 68, 83-87(1991)

【非特許文献8】Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97(24), 13126-13131(2000)

【非特許文献9】ANN. NY. ACAD. Sci., 524, 187-195(1988)

【非特許文献10】J. Pharm. Exp. Ther., 228, 510-522(1983) 10

【非特許文献11】代謝, 27, 413-425(1990)

【非特許文献12】Neuron, 27(3), 561-72(2000)

【非特許文献13】J. Cell Biol., 149(4), 793-8(2000)

【非特許文献14】Science, 287, 1647-1651(2000)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明の目的は、細胞内の小胞体にあるIP₃レセプターを介するカルシウム放出に伴って生じる細胞外からのカルシウム流入、いわゆる容量性カルシウム流入(CCE)、を生理的レベルで抑制する細胞内カルシウム濃度制御化合物を提供することである。 20

【課題を解決するための手段】

【0025】

本発明者らは、2-APBなどのモノホウ素化合物と比べて、ある種のビスホウ素化合物がより強い細胞内カルシウム濃度制御活性をもつことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0026】

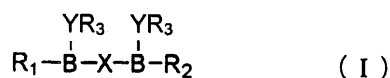
したがって、本発明は、要約すると、下記の特徴を有する。

【0027】

本発明は、第1の態様において、一般式(I)：

30

【化1】



(式中、

Bは、ホウ素原子を表し、

Yは、酸素又は硫黄原子を表し、

R₁及びR₂はそれぞれ独立に、単環式芳香族基、多環式芳香族基、或いは酸素、窒素及び硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む複素環式基を表し、 40

R₃は、水素原子；-(CH₂)_m-NR₄R₅(式中、mは1~4の整数を表し、R₄及びR₅は独立に水素原子、或いは、アミノ基、モノ若しくはジC1~C4アルキルアミノ基又はフェニル基で置換された又は未置換のC1~C4アルキルを表すか、或いは、R₄及びR₅が、それらが結合している窒素原子とともに五員若しくは六員のシクロ環を形成する)；-CO-(CH₂)_m-NR₄R₅(式中、m、R₄及びR₅は上記定義のとおりである)；-COCH(NH₂)R₆(式中、R₆はアミノ酸の残基、又は-(CH₂)_nNH₂(ここで、nは1~3の整数を表す)を表す)；-CHR₇R₈(式中、R₇及びR₈は、独立に、アミノ基、モノ若しくはジ(アミノ基で置換された若しくは未置換のC1~C4アルキル)アミノ基又はフェニル基で置換された或いは未置換のC1~C4アルキル、ピリジル、或いは、C1~C3アルコキシ基で置換されたフェニルを表 50

す) ; $-CH_2CH(NH_2)-R_9$ (式中、 R_9 は、フェニル、又はフェニル基で置換された C 1 ~ C 4 アルキルを表わす) ; C 1 ~ C 4 アルキル基で置換されたキノリル又はイソキノリル ; 或いはピリジル基、ピペリジノ基又はピロリジニル基で置換された C 1 ~ C 4 アルキルを表し、

X は、 R_1 及び R_2 と同じか又は異なる、単環式芳香族基、多環式芳香族基、複素環式基、或いは単結合、O、 CH_2 、S、 SO_2 、 CH_2OCH_2 、 OCH_2 、 $OCH_2CH_2OCH_2$ 、 $OCH_2OCH_2CH_2$ 、及び $CH_2OCH_2CH_2$ からなる群から選択される基を介してその両側に単環式芳香族基、多環式芳香族基又は複素環式基を結合してなる 2 官能性基を表す。)

によって表されるビスホウ素化合物又はその塩であって、但し、ビス[2-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル]エーテル、1,4-ビス(4-(ヒドロキシフェニルボリル)フェノキシ)ブタン、ビス[4-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル]エーテル、ビス[2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル]エーテル、ビス[4-((2-アミノエトキシ)フェニルボリル)ベンジル]エーテル、[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル、[2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル及びそれらの塩を除く、前記ビスホウ素化合物を提供する。

【0028】

その一の実施形態において、前記単環式芳香族基又は多環式芳香族基が、ハロゲン、ハロゲン化 C 1 ~ C 4 アルキル、シアノ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、ニトロ、モノ若しくはジ C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、カルボキシル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニルオキシ、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 2 ~ C 4 アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、C 1 ~ C 4 アルキルチオ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、アミド、及び C 1 ~ C 4 アルキルアミドからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基によって置換された、或いは未置換の、芳香族基、例えばフェニル、ジフェニル、テルフェニル、ナフチル、ピナフチル、アントリル、フェナントリル、インデニル、フルオレニルなどである。

【0029】

別の実施形態において、前記複素環式基が、置換又は未置換の 5 ~ 15 員の複素環式基、例えばチオフェニル(別称チエニル)、フリル、ピリジル、ジピリジル、トリアジニル、チアゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ピリミジル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピラジル、モルホリニル、モルホリノなどである。置換基は、存在する場合、例えばハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、ニトロ、モノ若しくはジ C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、カルボキシル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニル、C 1 ~ C 4 アルキルカルボニルオキシ、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 2 ~ C 4 アルキニル、C 1 ~ C 4 アルキルチオ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、アミド、C 1 ~ C 4 アルキルアミド、アリアル、シクロアルケニル及びシクロアルキルからなる群から選択される。

【0030】

別の実施形態において、前記 X が、下記の基 :

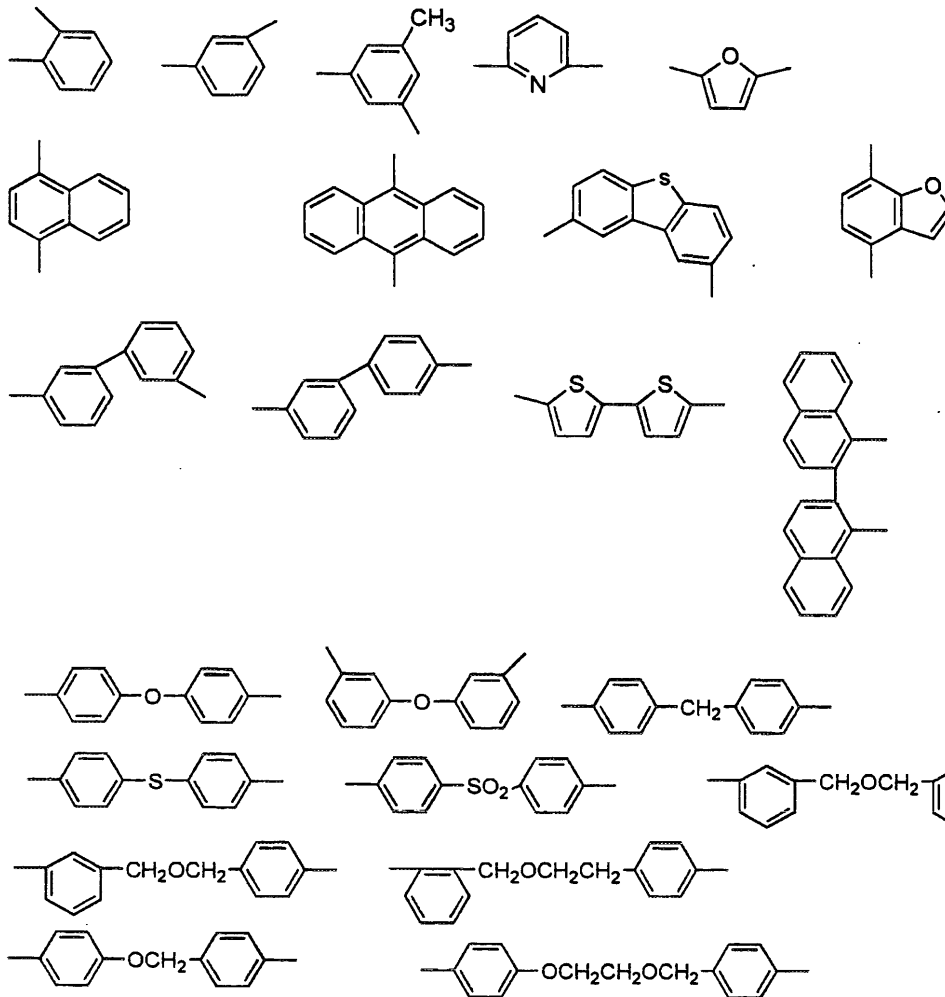
10

20

30

40

【化2】



10

20

からなる群から選択される基である。

30

【0031】

別の実施形態において、前記Xが、メタ-メタ、オルソ-オルソ、パラ-パラ、メタ-パラ、メタ-オルソ又はオルソ-パラ配向の、置換又は未置換のジフェニルエーテル、ジベンジルエーテル、フェニルベンジルエーテル、ベンジルフェネチルエーテル、フェノキシエチルベンジルエーテル又はジフェニルである。

【0032】

別の実施形態において、前記Xが、メタ-メタ、オルソ-オルソ、パラ-パラ、オルソ-パラ、オルソ-メタ又はメタ-パラのいずれかの配向を有するジフェニルエーテルである。

【0033】

別の実施形態において、前記Xが、メタ-メタ、オルソ-オルソ又はパラ-パラ配向を有するジフェニルエーテルである。

別の実施形態において、前記Xが、メタ-メタ、オルソ-パラ、オルソ-メタ又はメタ-パラのいずれかの配向を有するジベンジルエーテルである。

別の実施形態において、前記Xが、メタ-メタ配向を有するジベンジルエーテルである。

別の実施形態において、前記Xが、メタ-メタ、オルソ-オルソ、オルソ-メタ又はメタ-パラのいずれかの配向を有するベンジルフェネチルエーテルである。

別の実施形態において、前記Xが、メタ-メタ又はオルソ-オルソ配向を有するベンジルフェネチルエーテルである。

40

50

別の実施形態において、前記 R₁ 及び R₂ が独立に、置換又は未置換のフェニル又はフェニレン基である。

別の実施形態において、前記 R₃ が水素原子又は 2 - アミノエチル基である。

別の実施形態において、前記 Y が酸素原子である。

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、前記化合物が、

ビス(4,4' - (フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (フェニルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル；

ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

10

ビス(3,3' - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3,3' - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(4 - (4 - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(4 - (1 - ナフチルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(4 - (フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (4 - メトキシフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

(3 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

(2 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(3 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

20

(2 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

(3 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

(2 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(3 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

2 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

30

ビス(3 - (4 - フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (4 - フルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (3',4' - メチレンジオキシ - フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

(3 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

(3 - (3',4',5' - トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4 - (3',4',5' - トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

40

ビス(3 - (4 - メトキシフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；

(3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (4 - シアノフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (2' - チオフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (1' - ナフチルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(3 - (2' - チオフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

ビス(4 - (2 - メトキシ - 5 - フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；

50

- ビス(4-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (3-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(2-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(4-(3,4-ジフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (3-(3',4',5'-トリフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4-(3',4',5'-トリフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- 5,5'- (フェニルヒドロキシボリル) - 2,2' - ジチオフエン； 10
- 5,5'- (フェニルアミノエトキシボリル) - 2,2' - ジチオフエン；
- 3,5 - ジ(フェニルアミノエトキシボリル)トルエン；
- 2,5 - ジ(フェニルヒドロキシボリル)トルエン；
- 2,2' - ジ(フェニルヒドロキシボリル) - 1,1' - ビナフチル；
- 2,2' - ジ(フェニルアミノエトキシボリル) - 1,1' - ビナフチル；
- ビス(4-(4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(4-(4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- 4,4' - (4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ジフェニル；
- 4,4' - (4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニルエーテル；
- 4,4' - (4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ジフェニルエーテル； 20
- 4,4' - ビス(3-クロロ-4-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)フェニルエーテル；
- (2-(フェニルヒドロキシボリル)フェネチル)((2-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (2-(フェニルヒドロキシボリル)フェネチル)((2-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (4-フェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-フェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル；
- (4-フェニルアミノエトキシボリルフェニル)(4'-フェニルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル； 30
- (4-(2-チオフエンアミノエトキシボリル)フェノキシエチル)(4'-(2-チオフエンアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (4-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル；
- (4-トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルフェニル)(4'-トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル；
- 9,10 - ビス - (トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリル)アントラセン；
- 9,10 - ビス - (トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリル)アントラセン；
- ビス(3-(1-ナフチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- 4,5 - ジ(フェニルヒドロキシボリル) - 2,7 - ジt - プチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン； 40
- 4,5 - ジ(フェニルアミノエトキシボリル) - 2,7 - ジt - プチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン；
- (4-(フェニルヒドロキシボリル)フェノキシエチル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (4-(フェニルアミノエトキシボリル)フェノキシエチル)(4-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- 6,6' - (フェニルヒドロキシボリル) - 2,2' - ジピリジル；
- 6,6' - (フェニルアミノエトキシボリル) - 2,2' - ジピリジル；
- ビス(2,5-(フェニルヒドロキシボリル)フラン)； 50

- ビス(2,5 - (フェニルアミノエトキシボリル)フラン) ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - グリシンボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - グルタミンボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - システインボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - アスパラギンボリル)フェニル)エーテル ;
- (4 - (フェニル - N - メチルアミノエチルボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - N - メチルアミノエチルボリル)フェニル)エーテル ; 10
- (4 - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエチルボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエチルボリル)フェニル)エーテル ;
- (4 - (フェニル - グルタミン酸ボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミン酸ボリル)フェニル)エーテル ;
- (4 - (フェニル - グルタミンボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミンボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - アミノエチル - アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル ; 20
- (4 - (フェニル - システインボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - システインボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェノキシフェニル - アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - アミノエチル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- (4' - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) - 4 - フェニル(4' - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジリエーテル ;
- (4' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) - 4 - フェニル(4' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) - 4 - ベンジリエーテル ; 30
- ビス(3,3' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(3,3' - (フェニル - アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(3,3' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル ; 40
- ビス(4,4' - (フェニル - リジンボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - メトキシメチル - フェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ; 50

- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - 2,4 - ジアミノブチルサンボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル; 10
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - N - アミノエチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - 2 - ピペリジルメチルキシボリル)ベンジル)エーテル; 20
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- (4 - フェニル - N - メチルアミノエトキシボリルフェニル)4' - (N - メチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル;
- (4 - フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリルフェニル)4' - (N,N - ジメチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル; 30
- (4 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリルフェニル)(4' - フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリルベンジル)エーテル;
- 4 - (フェニル - p - メトキシフェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル) - フェニル4' (p - メトキシフェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)ベンジルーエーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - 3 - ピペリジルオキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - アミノ - 1 - フェニルエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - オルニチンボリル)フェニル)エーテル; 40
- ビス(4,4' - (フェニル - 2,3 - ジアミノプロピオン酸ボリル)フェニル)エーテル;
- ;
- ビス(4,4' - (フェニル - リジンボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピロリジンメトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (ナフチルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (トリルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (ナフチル - アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (ナフチルジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (ナフチル2 - ピリジルメトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (ナフチルグルタミンボリル)フェニル)エーテル; 50

- ビス(4,4' - (ナフチル2,4 - ジアミノプロピオン酸ボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (トリルジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (トリルピペラジルエトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (トリルグルタミンボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (トリルリジンボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - アミノ - 1 - フェニルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピロリジンメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2,4 - ジアミノラク酸ボリル)ベンジル)エーテル; 10
 ビス(4,4' - (フェニル - プチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - ベンジルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルピペリジン - メトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 1 - メチル - 2 - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 1 - ピペリジルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピロリジノメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル; 20
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - フェニル - 2 - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピペラジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 1 - メチル - 2 - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピペリジルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - アミノ - 1 - フェニルエトキシボリル)ベンジル)エーテル; 30
 ビス(3,3' - (フェニル - N - メチルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - N - アミノエチル - 1 - メチル - 3 - アミノプロポキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - グルタミンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2,4 - ジアミノ酪酸ボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - N - プチルアミノエチルボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - リジンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - オルニチンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - メチル - 8 - キノリノオキシボリル)フェニル)エーテル; 40
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ベンジル - 2 - アミノ - エトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ベンジル - 2 - アミノ - エトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ベンジル - 2 - アミノ - エトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - フェニル - 2 - アミノ - エトキシボリル)ベンジル)エーテル; 50

並びにそれらの塩からなる群から選択される化合物である。

【0035】

本発明はさらに、第2の態様において、一般式(I)で表される本発明のビスホウ素化合物又はその塩を有効成分として含むことを特徴とする、細胞内カルシウム濃度を制御するための組成物を提供する。

【0036】

ビスホウ素化合物は、上に定義し説明した本発明の範囲内のすべてのビスホウ素化合物を含むものとする。

【0037】

別の実施形態において、本発明の組成物は、細胞内カルシウム濃度の上昇に起因した疾患の予防、軽減又は治療のために使用されうる。

10

【0038】

ここで細胞内カルシウム濃度の制御とは、内因性カルシウムの放出及び/又は容量性カルシウムの流入を抑制すること、好ましくは、容量性カルシウムの流入を抑制することを指す。

【0039】

別の実施形態において、前記疾患が、心臓または脳における虚血性疾患、心肥大、腎疾患(例えば糸球体硬化症)、高血圧、脳血管れん縮、膵炎、(気管支)喘息、免疫不全症、アレルギー疾患、又はアルツハイマー病である。

【発明の効果】

20

【0040】

本発明のビスホウ素化合物は、細胞内カルシウム濃度の上昇を有意に抑制する。本発明の化合物の大部分が、容量性カルシウム流入(CCE)IC₅₀ 3 μM未満、そのいくつかは50 nM ~ 1 μMと極めて低い濃度で細胞内カルシウム濃度制御活性を示し、モノホウ素化合物(5 μM以上)と比べて優れた細胞内カルシウム濃度制御剤となりうる利点を有している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0041】

本発明のビスホウ素化合物は、上記一般式(I)

[式中、

30

Bは、ホウ素原子を表わし、

Yは、酸素又は硫黄原子を表わし、

R₁及びR₂はそれぞれ独立に、単環式芳香族基、多環式芳香族基、或いは酸素、窒素及び硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む複素環式基を表し、

R₃は、水素原子; -(CH₂)_m-NR₄R₅(式中、mは1~4の整数を表し、R₄及びR₅は独立に水素原子、或いは、アミノ基、モノ若しくはジC₁~C₄アルキルアミノ基又はフェニル基で置換された又は未置換のC₁~C₄アルキルを表すか、或いはR₄及びR₅が、それらが結合している窒素原子とともに五員若しくは六員のシクロ環を形成する);

-CO-(CH₂)_m-NR₄R₅(式中、m、R₄及びR₅は上記定義のとおりである);

-COCH(NH₂)R₆(式中、R₆はアミノ酸の残基、又は-(CH₂)_nNH₂(ここで、nは1~3の整数を表わす)を表わす); -CHR₇R₈(式中、R₇及びR₈は、独立に、アミノ基、モノ若しくはジ(アミノ基で置換された若しくは未置換のC₁~C₄アルキル)アミノ基又はフェニル基で置換された或いは未置換のC₁~C₄アルキル、ピリジル、或いは、C₁~C₃アルコキシ基で置換されたフェニルを表わす); -CH₂CH(NH₂)-R₉(式中、R₉は、フェニル、又はフェニル基で置換されたC₁~C₄アルキルを表わす); C₁~C₄アルキル基で置換されたキノリル又はイソキノリル; 或いはピリジル基、ピペリジノ基又はピロリジニル基で置換されたC₁~C₄アルキルを表わし、

40

Xは、R₁及びR₂と同じか又は異なる、単環式芳香族基、多環式芳香族基、複素環式基、或いは単結合、O、CH₂、S、SO₂、CH₂OCH₂、OCH₂、OCH₂CH

50

${}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、及び $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ からなる群から選択される基を介してその両側に単環式芳香族基、多環式芳香族基又は複素環式基を結合してなる2官能性基を表す。]

によって表される。

【0042】

但し、本発明のビスホウ素化合物には、本発明者らによる国際公開WO03/033002に開示される下記の化合物：

ビス[2-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル]エーテル；

1,4-ビス(4-(ヒドロキシフェニルボリル)フェノキシ)ブタン；

ビス[4-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル]エーテル；

ビス[2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル]エーテル；

ビス[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル]エーテル；

[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル；

[2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル；及び

それらの塩は包含されない。

【0043】

本発明者らは、国際公開WO03/033002に具体的開示がないうえで活性が不明な多数のビスホウ素化合物を合成し、それらの容量性カルシウム流入(CCE)抑制活性を測定し、新たに合成されたビスホウ素化合物の多くが μM オーダーの生理的レベル、好ましくは $3\mu\text{M}$ 未満、より好ましくは $1\mu\text{M}$ 以下、さらに好ましくは $0.5\mu\text{M}$ 以下、最も好ましくは $0.2\mu\text{M}$ 以下のCCE IC₅₀を有することを見出した。ここで、CCE IC₅₀は、容量性カルシウム流入を50%抑制する阻害性薬剤の濃度を意味する。

【0044】

本発明の化合物はまた、IP₃によるIP₃レセプターを介する小胞体からのカルシウム放出を抑制する活性も有する。本明細書中では、このようなカルシウム放出を内因性カルシウム放出という。この活性は、本発明の化合物によるIP₃レセプター活性の阻害に基づいている。

【0045】

本明細書中で用いる「細胞内カルシウム濃度制御」とは、細胞内カルシウム濃度の異常な上昇の抑制を意味する。具体的には、細胞内カルシウム濃度制御は、IP₃レセプターを介する小胞体からのカルシウム放出の抑制及びそれに伴う細胞外からのカルシウム流入の抑制であり、特異的にかつ生理的レベルでの抑制を意味する。本発明では、そのような抑制活性を細胞内カルシウム濃度制御活性と称する。

【0046】

本明細書中で用いる「単環式芳香族基」とは、置換又は未置換のフェニル或いはフェニレン基を意味する。フェニレン基には、o-、m-及びp-フェニレンが含まれる。置換基の例は、ハロゲン、ハロゲン化C₁~C₄アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁~C₄アルキル、スルファニル、アミノ、ニトロ、モノ若しくはジC₁~C₄アルキルアミノ、カルボキシル、C₁~C₄アルキルカルボニル、C₁~C₄アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、C₂~C₄アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、C₁~C₄アルキルチオ、C₁~C₄アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、アミド、及びC₁~C₄アルキルアミドからなる群から選択される少なくとも1つの置換基である。具体的には、置換フェニルには、例えばモノ、ジ又はトリフルオロフェニル、メトキシフェニル、トリル、キシリル、o-クロロトリル、トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、フェノキシフェニルなどが含まれるが、これらに限定されないものとする。置換フェニレンには、例えば5-メチル-m-フェニレン、5-メチル-p-フェニレンなどが含まれるが、これらに限定されないものとする。

10

20

30

40

50

【0047】

本明細書中で用いる「多環式芳香族基」とは、2～6個、好ましくは2～3個の5員及び/又は6員単環炭素環の縮合環からなる縮合多環炭化水素基を意味し、例えば置換又は未置換の、ナフチル、アントリル、フェナントリル、インデニル、フルオレニルなどが含まれるが、これらに限定されないものとする。ここで、置換基の例としては、上に列挙したものと同一置換基が挙げられる。

【0048】

本明細書中で用いる複素環式基とは、環中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む環状化合物を意味する。複素環式基は、置換又は未置換の5～15員の複素環式基が好ましく、例えばチオフェニル、フリル、ピリジル、ジピリジル、トリアジニル、チアゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ピリミジル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピラジル、モルホリニル、モルホリノ、キサンスレンなどが挙げられるが、これらに限定されないものとする。ここで、置換基の例としては、上に列挙したものと同一置換基が挙げられる。

10

【0049】

本明細書中で用いる「C1～C4アルキル」、「C1～C3アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性体を意味する。

【0050】

本明細書中で用いる「C1～C4アルコキシ」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびこれらの異性体を意味する。

20

【0051】

本明細書中で用いる「C1～C4アルキルチオ」とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオおよびこれらの異性体を意味する。

【0052】

本明細書中で用いる「異性体」には、構造異性体及び光学異性体の両方が含まれる。

【0053】

本明細書中で用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0054】

本明細書中で用いる「アリール」とは、芳香族炭化水素から水素原子を1個除いた残りの原子団を意味する。アリールには、例えば置換又は未置換フェニル、ナフチル、アントリルなどが含まれる。ここで、置換基の例としては、上に列挙したものと同一置換基が挙げられる。

30

【0055】

本明細書中で用いる「シクロアルキル」とは、環状飽和炭化水素を意味する。シクロアルキルの例は、3～10員、好ましくは5～6員、のシクロアルキル、例えばシクロペンチル、シクロヘキシルを含む。

【0056】

本明細書中で用いる「シクロアルケニル」とは、1又は2個の炭素-炭素二重結合を有する環状不飽和炭化水素を意味する。好ましいシクロアルケニルの例は、5又は6員のシクロアルケニル、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニルなどを含む。

40

【0057】

本明細書中で用いる「C2～C4アルケニル」とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、及びそれらの異性体を意味する。

【0058】

本明細書中で用いる「C2～C4アルキニル」とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、及びそれらの異性体を意味する。

【0059】

本明細書中で用いる「アミノ酸の残基」とは、アミノ酸の - 炭素原子に結合するカル

50

ボキシル基及びアミノ基以外の側基を意味する。アミノ酸は、任意のL-、D-又はDL-アミノ酸を指し、リジン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、セリン、トレオニン、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、システイン、メチオニン、ヒスチジン及びプロリンを含む。

【0060】

本明細書中に記載される置換される基の数は、特に断らない限り、1又は2以上、好ましくは1、2又は3である。

【0061】

本発明において、好適な化合物を以下に列挙する。

- ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル； 10
- ビス(4,4'-(フェニルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル；
- ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3,3'-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(4-(4-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(4-(1-ナフチルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(4-(フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル； 20
- ビス(3-(4-メトキシフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (3-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (2-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(3-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (2-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (3-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3-(3-クロロ-4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル； 30
- (2-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(3-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- 2-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3-(4-フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3-(4-フルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(4-(4-クロロ-3-メチル-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ；
- ビス(4-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ；
- ビス(3-(3',4'-メチレンジオキシ-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル； 40
- ；
- (3-(3-クロロ-4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(3-クロロ-4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (3-(3',4',5'-トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(3',4',5'-トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3-(4-メトキシフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル；
- (3-(4-クロロ-3-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(2-(4-クロロ-3-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3-(4-シアノフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル；
- ビス(3-(2'-チオフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル； 50

- ビス(3-(1'-ナフチルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3-(2'-チオフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 (3-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(2-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4-(3,4-ジフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 (3-(3',4',5'-トリフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4-(3',4',5'-トリフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 5,5'-(フェニルヒドロキシボリル)-2,2'-ジチオフェン;
 5,5'-(フェニルアミノエトキシボリル)-2,2'-ジチオフェン;
 3,5-ジ(フェニルアミノエトキシボリル)トルエン;
 2,5-ジ(フェニルヒドロキシボリル)トルエン;
 2,2'-ジ(フェニルヒドロキシボリル)-1,1'-ビナフチル;
 2,2'-ジ(フェニルアミノエトキシボリル)-1,1'-ビナフチル;
 ビス(4-(4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4-(4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 4,4'-(4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ジフェニル;
 4,4'-(4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニルエーテル;
 4,4'-(4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ジフェニルエーテル;
 4,4'-ビス(3-クロロ-4-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)フェニルエーテル;
 (2-(フェニルヒドロキシボリル)フェネチル)((2-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
 (2-(フェニルヒドロキシボリル)フェネチル)((2-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 (4-フェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-フェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル;
 (4-フェニルアミノエトキシボリルフェニル)(4'-フェニルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル;
 (4-(2-チオフェンアミノエトキシボリル)フェノキシエチル)(4'-(2-チオフェンアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 (4-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル;
 (4-トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルフェニル)(4'-トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル;
 9,10-ビス-(トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリル)アントラセン;
 9,10-ビス-(トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリル)アントラセン;
 ビス(3-(1'-ナフチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 4,5-ジ(フェニルヒドロキシボリル)-2,7-ジ t - ブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン;
 4,5-ジ(フェニルアミノエトキシボリル)-2,7-ジ t - ブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン;
 (4-(フェニルヒドロキシボリル)フェノキシエチル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
 (4-(フェニルアミノエトキシボリル)フェノキシエチル)(4-(フェニルアミノエ

10

20

30

40

50

- トキシボリル)ベンジル)エーテル;
- 6,6'- (フェニルヒドロキシボリル) - 2,2'-ジピリジル;
- 6,6'- (フェニルアミノエトキシボリル) - 2,2'-ジピリジル;
- ビス(2,5 - (フェニルヒドロキシボリル)フラン);
- ビス(2,5 - (フェニルアミノエトキシボリル)フラン);
- ビス(4,4' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - グリシンボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - グルタミンボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - システインボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - アスパラギンボリル)フェニル)エーテル;
- (4 - (フェニル - N - メチルアミノエチルボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - N - メチルアミノエチルボリル)フェニル)エーテル;
- (4 - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエチルボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエチルボリル)フェニル)エーテル;
- (4 - (フェニル - グルタミン酸ボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミン酸ボリル)フェニル)エーテル;
- (4 - (フェニル - グルタミンボリル)フェニル)(4' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミンボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - アミノエチル - アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- (4 - (フェニル - システインボリル)フェニル) - 4' - (ヒドロキシメチルフェニル - システインボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェノキシフェニル - アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - アミノエチル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ;
- ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- (4' - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) - 4 - フェニル(4' - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジルエーテル;
- (4' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) - 4 - フェニル(4' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) - 4 - ベンジルエーテル;
- ビス(3,3' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ;
- ビス(3,3' - (フェニル - アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(3,3' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ;
- ビス(4,4' - (フェニル - リジンボリル)ベンジル)エーテル;
- ビス(4,4' - (p - メトキシメチル - フェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;
- ;

- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - 2,4 - ジアミノブチルサンボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ; 10
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3,4 - ジフルオロフェニル - N - アミノエチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ; 20
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - 2 - ピペリジルメチルキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (p - トリフルオロメチルフェニル - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル ; 30
- (4 - フェニル - N - メチルアミノエトキシボリルフェニル)4' - (N - メチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル ;
- (4 - フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリルフェニル)4' - (N,N - ジメチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル ;
- (4 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリルフェニル)(4' フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリルベンジル)エーテル ;
- 4 - (フェニル - p - メトキシフェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル) - フェニル4' (p - メトキシフェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)ベンジリエーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - 3 - ピペリジルオキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)フェニル)エーテル ; 40
- ビス(4,4' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - アミノ - 1 - フェニルエトキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - オルニチンボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2,3 - ジアミノプロピオン酸ボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - リジンボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピロリジンメトキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (ナフチルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル ;
- ビス(4,4' - (トリルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル ; 50

- ビス(4,4' - (ナフチル - アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (ナフチルジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (ナフチル - 2 - ピリジルメトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (ナフチルグルタミンボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (ナフチル - 2,4 - ジアミノプロピオン酸ボリル)フェニル)エーテル;
 ;
 ビス(4,4' - (トリルジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (トリルピペラジルエトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (トリルグルタミンボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (トリルリジンボリル)フェニル)エーテル; 10
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - アミノ - 1 - フェニルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピロリジンメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2,4 - ジアミノラク酸ボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - ブチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - ベンジルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルピペリジン - メトキシボリル)ベンジル)エーテル; 20
 ビス(4,4' - (フェニル - 1 - メチル - 2 - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 1 - ピペリジルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピロリジノメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - フェニル - 2 - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピペラジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 1 - メチル - 2 - アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル; 30
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピペリジルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - アミノ - 1 - フェニルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - N - メチルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - N - アミノエチル - 1 - メチル - 3 - アミノプロポキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - グルタミンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - 2,4 - ジアミノ酪酸ボリル)ベンジル)エーテル; 40
 ビス(3,3' - (フェニル - N - ブチルアミノエチルボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - リジンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(3,3' - (フェニル - オルニチンボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - メチル - 8 - キノリノオキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル)フェニル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ベンジル - 2 - アミノ - エトキシボリル)ベンジル)エーテル;
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ベンジル - 2 - アミノ - エトキシボリル)フェニル)エーテル; 50

) エーテル；
 ビス(3,3' - (フェニル - 2 - ベンジル - 2 - アミノ - エトキシボリル) フェニル) エーテル；
 ビス(4,4' - (フェニル - 2 - フェニル - 2 - アミノ - エトキシボリル) ベンジル) エーテル；並びに、
 それらの塩。

【0062】

本発明において、 $CC E \quad I C_5 O$ が $3 \mu M$ 未満の好適な化合物の例を以下に列挙する。

- 。 10
- ビス(4,4' - (フェニルヒドロキシボリル) フェニル) エーテル；
 ビス(4,4' - (フェニルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル；
 ビス(3,3' - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 (3 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル；
 (2 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル；
 (3 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 (2 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) (3 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル； 20
- 4,4' - (4 - メチルフェニルアミノエトキシボリル) ジフェニル；
 (4 - フェニルヒドロキシボリルフェニル) (4' - フェニルヒドロキシボリルベンジル) エーテル；
 (4 - フェニルアミノエトキシボリルフェニル) (4' - フェニルアミノエトキシボリルベンジル) エーテル；
 (4 - (2 - チオフェンアミノエトキシボリル) フェノキシエチル) (4' - (2 - チオフェンアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 (4 - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルフェニル) (4' - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルベンジル) エーテル；
 (4 - トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルフェニル) (4' - トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルベンジル) エーテル； 30
- 4,5 - ジ(フェニルアミノエトキシボリル) - 2,7 - ジt - ブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン；
 ビス(4,4' - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル；
 (4' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルエトキシボリル) - 4 - フェニル(4' - トリフルオロメチルフェニル - N - メチルエトキシボリル) - 4 - ベンジルエーテル；
 ;
 ビス(3,3' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 ; 40
- ビス(4,4' - (フェニル - 2 - ピリジリメトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - ヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル；
 ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - アミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 ;
 ビス(4,4' - (p - メトキシフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - アミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル；
 ビス(4,4' - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル； 50

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-2-ピペリジルメチルキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(p-トリフルオロメチルフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(p-トリフルオロメチルフェニル-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

(4-フェニル-N-メチルアミノエトキシボリルフェニル)4'-(N-メチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル;

(4-フェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリルフェニル)4'-(N,N-ジメチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル;

(4-フェニル-2-ピリジルメトキシボリルフェニル)(4'-フェニル-2-ピリジルメトキシボリルベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(フェニル-オルニチンボリル)フェニル)エーテル;

ビス(4,4'-(フェニル-2-ピロリジンメトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(フェニル-ブチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(フェニル-N-メチルピペリジン-メトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(3,3'-(フェニル-2-アミノ-1-フェニルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(3,3'-(フェニル-N-メチルエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(3,3'-(フェニル-N-アミノエチル-1-メチル-3-アミノプロポキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(3,3'-(フェニル-N-ブチルアミノエチルボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(フェニル-2-フェニル-2-アミノ-エトキシボリル)ベンジル)エーテル;並びに、

それらの塩。

【0063】

本発明において、 $CC E I C_{50}$ が $1 \mu M$ 以下の好適な化合物の例を以下に列挙する

。ビス(4,4'-(フェニルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;

ビス(3,3'-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

(3-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;

(2-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル;

(3-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

(2-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(3-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

(4-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(フェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル;

(4'-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)-4-フェニル(4'-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)-4-ベンジルエーテル;

ビス(4,4'-(フェニル-2-ピリジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル;

ビス(4,4'-(p-メトキシフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル;

10

20

30

40

50

(4 - フェニル - N - メチルアミノエトキシボリルフェニル) 4' - (N - メチルアミノエトキシボリルベンジル) エーテル ;
 ビス(4, 4' - (フェニル - オルニチンボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス(3, 3' - (フェニル - 2 - アミノ - 1 - フェニルエトキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 ビス(3, 3' - (フェニル - N - メチルエトキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 ビス(3, 3' - (フェニル - N - ブチルアミノエチルボリル) ベンジル) エーテル ; 並びに、
 それらの塩。

【0064】

10

本発明において、 $CC E \quad I C_{50}$ が 500 nM 以下の好適な化合物の例を以下に列挙する。

ビス(4, 4' - (フェニルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス(3, 3' - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 ビス(3, 3' - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 (3 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 (2 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 (3 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 (2 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) (3 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル ; 並びに、
 それらの塩。

20

【0065】

本発明において、 $CC E \quad I C_{50}$ が 200 nM 以下の好適な化合物の例を以下に列挙する。

ビス(4, 4' - (フェニルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル ;
 ビス(3, 3' - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 ビス(3, 3' - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 (3 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル ;
 (3 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) (4 - (フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル ; 並びに、
 それらの塩。

30

【0066】

本発明の化合物は、公知の方法で、薬学的に許容される非毒性塩に変換されうる。非毒性塩には、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、酸付加物塩、溶媒和物(水和物を含む)等が含まれる。一般に、水溶性のものが好ましい。

【0067】

40

適当な非毒性塩としては、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属の塩 ; カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩 ; トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N - メチル - D - グルカミン等の有機アミンの塩 ; が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属の塩である。

【0068】

さらに適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスル

50

ホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0069】

本発明のビスホウ素化合物には、溶媒和物も含まれる。溶媒和物は、本発明の上記化合物と、薬学的に許容される溶媒（例えば水、有機溶媒）との、化学量論的又は非化学量論的比率での結合体、特に結晶形態である。

【0070】

本発明の一般式（I）で示される化合物は、例えば以下の方法または実施例に記載の方法で製造することができる。

【0071】

本発明の化合物は、例えば下記のスキームに示す方法によって製造することができる。スキーム中、B、R₁、R₂、R₃及びXは上記と同じ意味を有する。

【0072】

ビスプロモ化合物（Br-X-Br）にアルキルリチウム（例えば、sec-ブチルリチウム）を作用させてビスリチウム化合物Li-X-Liを合成する（（1）式）。

【0073】

一方、芳香族の臭化物R₁-Brにアルキルリチウム（例えば、sec-ブチルリチウム）を作用させてR₁Liを合成する（（2）式）。

【0074】

これにトリアルコキシボランを作用させてアリールジアルコキシボランR₁-B(OAlk)₂を合成する（ここで、Alkは炭素数（C）1～4のアルキル基を表す。）（（3）式）。

【0075】

Li-X-LiとR₁-B(OAlk)₂を反応させる（（4）式）。

【0076】

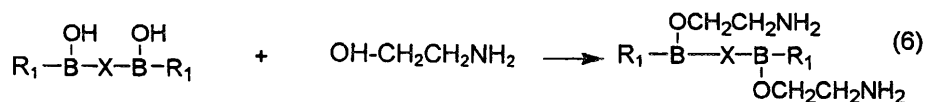
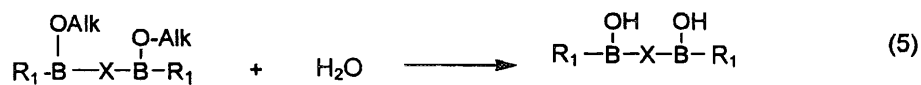
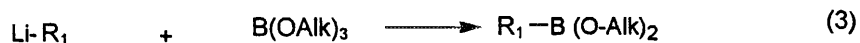
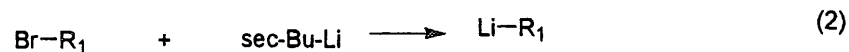
得られる生成物を酸性水で処理して目的物（R₁-B(OH)-X-B(OH)R₁）を得る（（5）式）。

【0077】

R₁-B(OH)-X-B(OH)R₁に2-エタノールアミンを作用させ、他の目的物R₁-B(OCH₂CH₂NH₂)-X-B(OCH₂CH₂NH₂)-R₁を得る（（6）式）。

【0078】

【化3】



【0079】

上記（6）式において、2-エタノールアミンに代えて、チオール化合物として例えば

10

20

30

40

50

2 - アミノエチルチオールを用いて反応するときには、 $R_1 - B(SCH_2CH_2NH_2) - X - B(SCH_2CH_2NH_2) - R_1$ を得ることができる。

【0080】

このように、上記(6)式において、ヒドロキシ、カルボキシル又はチオール基を有する化合物($HO - R_3$; $HOOC - R_3$; 又は $HS - R_3$)を、 $R_1 - B(OH) - X - B(OH)R_1$ と反応させるときには、 $R_1 - B(OR_3) - X - B(OR_3)R_1$ 又は $R_1 - B(SR_3) - X - B(SR_3)R_1$ を得ることができる(ここで、 R_3 は、上記定義の通りである)。反応は、必要に応じてエタノールなどの有機溶媒の存在下で室温～約90の温度で反応物を攪拌することによって行なうことができる。

【0081】

或いは、以下の反応によって、Xを挟んで左右対称及び/又は左右非対称の目的化合物を合成することができる。

【0082】

まず、 $R_2 - Li$ にトリアルコキシボラン($B(OAlk)_3$)を作用させて、 $R_2 - B(OAlk)_2$ を得る。

次に、上記(4)式～(6)式において、 $R_1 - B(OAlk)_2$ と $R_2 - B(OAlk)_2$ の混合物を用いるときには、 $R_1 - B(YR_3) - X - B(YR_3) - R_2$ 、 $R_1 - B(YR_3) - X - B(YR_3) - R_1$ 、又は $R_2 - B(YR_3) - X - B(YR_3) - R_2$ が得られる(ここで、 R_1 と R_2 は、上記定義のとおりである; また、YはO又はSを表す)。

【0083】

ジアリールホウ酸は一般的にはグリニャール試薬とアリールホウ酸ジアルコキシより作られるが、ビス臭素化合物の2つの臭素がマグネシウムと完全に反応しにくいいためか、或いは溶解度が悪くなるためか、目的物がきれいに作りにくいので、ビスホウ素化合物の合成には、上記のスキームに示すようなリチウム法がよい。

【0084】

リチウム化合物又はリチウム試薬を用いる反応は、エーテルなどの有機溶媒中、-78の温度で行うのが望ましく、反応後、希塩酸などの酸で処理する。

【0085】

出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。

【0086】

上記スキームの各反応において、必要に応じて、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下又は減圧下における蒸留、溶媒抽出、塩析、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、薄層クロマトグラフィー(TLC)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、逆相カラムクロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶化等の方法により精製することができる。精製は反応毎に行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0087】

目的のビスホウ素化合物は、例えばNMR、IR又は質量スペクトル測定、TLC分析、元素分析、融点等によって同定することができる。

【0088】

本発明のビスホウ素化合物の細胞内カルシウム濃度を抑制する作用、すなわち容量性カルシウム流入又は内因性カルシウム放出に対する抑制作用は、例えば以下のアッセイ法によって測定されうる。

【0089】

(容量性カルシウム流入抑制のアッセイ)

ニワトリ由来培養細胞株DT40より作製されたIP₃レセプター欠損株(H. Iwasakiら, Receptors and Channels 7: 429-439, 2001)に、カルシウム感受性蛍光色素であるFura-2アセトキシメチルエス

10

20

30

40

50

テル体を導入する。その340 nmおよび380 nmで得られる510 nmの蛍光を測定し、その蛍光比F340/380を測定することで、細胞内におけるカルシウムイオン濃度を測定する。次に、細胞外液中のカルシウムイオンが存在しない状態で、タブシガルギン（小胞体カルシウムイオンポンプ阻害剤）を作用させることにより、細胞内カルシウムストアを枯渇させる。外液に最終濃度2 mMの塩化カルシウムを添加し、添加した時点での細胞内カルシウム濃度の上昇の度合いに対する、各化合物の影響を見積もることにより、IC₅₀値を算出する。

【0090】

（内因性カルシウム放出抑制のアッセイ）

ナカデ（S. Nakade）等の方法（Biochem. J., 277: 125 - 131 (1991)）に従い、マウス小脳を取り出しホモジネートし、遠心分離した（12,000 g、15分間）。さらに、上清を遠心分離した（105,000 g、60分間）。沈渣に2 μMのfura2、1.25 mMのATP、10 V/mlクレアチンキナーゼ、10 mMのクレアチリン酸および2.5 μg/mlのオリゴマイシンを加え、ミクロソーム内にカルシウムを取り込ませた。次にIP₃を添加し、放出されるカルシウムを340 nmおよび380 nmの2波長励起で得られる500 nmの蛍光で測定し、その蛍光比F340/380を求めた。IP₃が30 nMで起こるカルシウム放出を100%として、被験薬の存在下でのカルシウム放出の割合を求めIC₅₀値を算出した。

10

【0091】

本発明の化合物を、容量性カルシウム流入（CCE）抑制活性について測定するときには、細胞内カルシウム濃度の上昇を有意に抑制することが証明された。具体的には、本発明のビスホウ素化合物の大部分が、CCE IC₅₀が3 μM未満、そのいくつかは50 nM ~ 1 μMと極めて低い濃度で効果を示すのに対して、ホウ素1個のモノホウ素化合物、例えば（2-アミノエトキシ）ジフェニルボランは、5 μMの高濃度でしか効かなかった。

20

【0092】

本発明は、したがって、ビスホウ素化合物又はその塩を有効成分として含むことを特徴とする、細胞内カルシウム濃度を制御するための組成物を提供する。

【0093】

本発明の組成物の例は、医薬品、飲食品（例えば健康食品）、研究試薬等である。

30

【0094】

本発明の化合物の毒性は、十分に低いものであり、医薬品、飲食品等に使用するために十分安全であることも確認された。

【0095】

また、本発明のビスホウ素化合物は、細胞内のカルシウムの濃度の上昇を強く抑制する作用を有するため、例えば血管収縮や透過性の制御、気道の制御、消化管の運動、ニューロンの分化や神経成長円錐の調節、フェロモン受容、平滑筋の収縮等の制御に有用である。具体的には、本発明の化合物は、細胞内カルシウム濃度の上昇に起因した疾患、例えば心臓または脳における虚血性疾患、心肥大、腎疾患（例えば糸球体硬化症）、高血圧、脳血管れん縮、膵炎、喘息、免疫不全症、アレルギー疾患、又はアルツハイマー病等の疾患の治療、軽減又は予防のための医薬品又は飲食品（特に健康食品）の有効成分として使用できる。

40

【0096】

本発明の化合物は、上記のような疾患をもつ患者に、単独で投与してもよいし、或いは他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0097】

本発明の化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を

50

先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよいし、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。また、本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されず、患者の症状に応じて適宜任意の比率とすることができる。

【0098】

一般式(I)で示される本発明の化合物は、通常、全身的又は局所的に、経口または非経口的に投与されうる。

【0099】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mg~1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回に分けて非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に連続投与されうる。

10

【0100】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0101】

本発明の化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いることができる。

【0102】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

20

【0103】

このような内服用固形剤においては、1つまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。このような被覆によって制御放出製剤や腸溶性製剤などの形態としうる。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

30

【0104】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、製剤に慣用的に使用されるような湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0105】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤(リジン、メチオニンなどのアミノ酸、トレハロースなどの糖)、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもで

40

50

きる。

【0106】

非経口投与のためのその他の製剤としては、1つまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0107】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

【0108】

上記の賦形剤、希釈剤、添加剤は、医薬業界で一般に使用されるものをここで使用できる。例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy 9版(1995年) MACK PUBLISHING COMPANY (米国) に記載される剤、並びに製剤化法を参考にすることができる。

【0109】

本発明の組成物が飲食品、特に健康食品である場合には、食品又は医薬品のために通常使用されるような賦形剤、希釈剤、添加剤等を使用して、本発明の化合物を有効成分として含有する製品とすることができる。飲食品の形態は、限定されないが、ドリンク、顆粒、タブレット、ゲルなどの形態である。或いは、既存の飲食品に、本発明の化合物を混在させることもできる。

【0110】

以下の実施例によって本発明を詳述するが、本発明の範囲はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【実施例】

【0111】

以下の実施例において、クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC (シリカゲル; R_f) に示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0112】

さらに CCE 抑制アッセイは、上記の方法にしたがって行った。

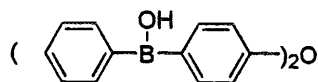
【0113】

実施例 1

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル

【0114】

【化4】



【0115】

4,4'-ジブロモジフェニルエーテル330mgを10 mLのエーテルに溶かし -78 に冷却し、sec-BuLi 1 M 溶液を2mL加えて1時間攪拌した(溶液Aとする)。

【0116】

プロモベンゼン221 μ Lを8 mLのエーテルに溶かし -100 に冷却し、sec-BuLi (1M溶液 2.25 mL)を徐々に加えて25分かけて -78 にする。これにトリイソプロポキシボラン0.46 mLを加えて1.5時間攪拌する。この溶液に溶液Aを一気に加えた後 -78 から徐々に室温に戻し1夜攪拌した。希塩酸水を加えて攪拌、有機層を濃縮、シリカゲルカラムにかけて250mgの目的物を得た。

$R_f=0.45$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR(CDC₃) 6.7 - 7.4(m)

CCE 3 μ Mで50 % 抑制

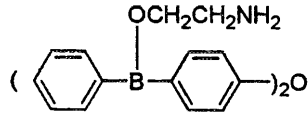
【0117】

実施例2

ビス(4,4'-(フェニルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0118】

【化5】



10

【0119】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル195mgをエタノール3 mLに溶かし、エタノールアミン68mgを加えて35分攪拌し、減圧濃縮、エーテルを加えると目的物250mgの結晶が析出してきた。

NMR (DMSO - d_6) 2.82(t, 4H, J=5.7 Hz), 3.75(t, 4H, J=5.7 Hz), 6.7 - 6.74(m, 4H), 7.0 - 7.06(m, 2H), 7.10 - 7.15(m, 4H), 7.31 - 7.49(m, 8H)

本化合物の容量性カルシウム流入(CCE)抑制作用

CCE 1 μ Mで100 % 抑制 0.3 μ Mで100 % 抑制

CCE 0.1 μ Mで80 % 抑制

20

IC₅₀ = 80 nM

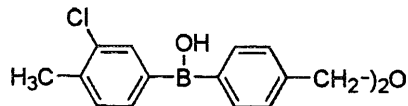
【0120】

実施例3

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0121】

【化6】



30

【0122】

ビス(4-プロモベンジル)エーテル157mgを8 mLのエーテルに溶かし、-78℃に冷却しsec-BuLi 1M溶液2 mLを加えて2時間攪拌した(溶液A)。4-プロモ-2-クロロトルエン205mgを8 mLのエーテルに溶かし、-90℃に冷却しsec-BuLi 1M溶液2 mLを加えて2時間攪拌した溶液に、トリイソプロポキシボラン0.46 mLを加えて1.5時間攪拌する。この溶液に溶液Aを加えて徐々に室温にもどし1夜攪拌した。希塩酸水を加えて攪拌、有機層を乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムにかけてグリース状の77mgの目的物を得た。

R_f = 0.48 (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl₃) 2.35(s, 6H), 4.53(s, 4H), 7.1 - 8.2(m, 14H)

40

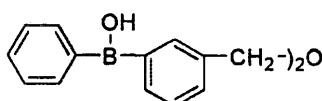
【0123】

実施例4

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0124】

【化7】



50

【 0 1 2 5 】

ビス(3-プロモベンジル)エーテル180mg、ジイソプロポキシフェニルボラン242 μLを主原料として実施例1と同様の方法でグリース状の23mgの目的物を得た。

$R_f = 0.28$ (EtOAc, Hexane 1: 3)

NMR (CDCl₃) 4.48(s, 4H), 7.0 - 7.8(m, 16H)

本化合物の容量性カルシウム流入 (CCE) 抑制作用 CCE 1 μMで100 % 抑制 0.3 μMで95 % 0.1 μMで70 % 抑制 IC₅₀ = 80 nM

【 0 1 2 6 】

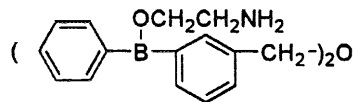
実施例5

ビス(3,3'-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

10

【 0 1 2 7 】

【化8】



【 0 1 2 8 】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル20mgをエタノール0.4 mLに溶かしエタノールアミン8mgを加えて3時間攪拌したのち、真空で乾燥し残さをクロロホルム-ヘキサンで再結晶して15mgの目的物を得た。

20

NMR (CDCl₃) 2.91(t, 4H, J=6.3 Hz), 3.84(t, 4H, J=6.3 Hz), 4.38(s, 4H), 6.95 - 7.10(m, 10H), 7.24 - 7.36(m, 8H),

本化合物の容量性カルシウム流入 (CCE) 抑制作用CCE 0.3 μMで100 % 抑制 0.1 μMで95 % 0.03 μMで30 % 抑制 IC₅₀ = 50 nM

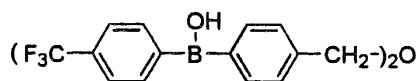
【 0 1 2 9 】

実施例6

ビス(4-(4-トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 1 3 0 】

【化9】



30

【 0 1 3 1 】

ビス(4-プロモベンジル)エーテル180mg、4-プロモ- , , -トリフルオロトルエン225mg、トリイソプロポキシボラン0.225 mLを主原料として、実施例1と同様の方法でねばい液体として52mgの目的物を得た。

$R_f = 0.47$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 4.4(s, 4H), 7.2 - 8.3(m, 16H)

【 0 1 3 2 】

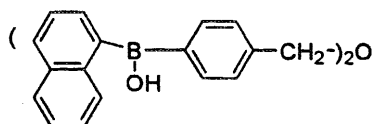
40

実施例7

ビス(4-(1-ナフチルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 1 3 3 】

【化10】



【 0 1 3 4 】

ビス(4-プロモベンジル)エーテル180mg、1-プロモナフタレン207mg、トリイソブ

50

ロポキシボラン0.225 mLを主原料として実施例1と同様の方法で79mgの目的物を得た。

$R_f = 0.52$ (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl_3) 4.6(s, 4H), 7.8 - 8.3(m, 22H)

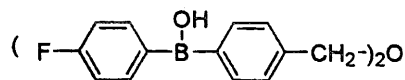
【0135】

実施例8

ビス(4-(フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0136】

【化11】



10

【0137】

ビス(4-プロモベンジル)エーテル180mg、4-フルオロプロモベンゼン165mgトリイソプロポキシボラン0.225 mLを主原料として実施例1と同様の方法で目的物46mgを得た。

$R_f = 0.43$ (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl_3) 4.63(s, 4H), 7.4 - 8.4(m, 16H)

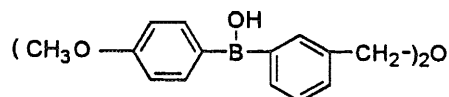
【0138】

実施例9

ビス(3-(4-メトキシフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0139】

【化12】



【0140】

ビス(3-プロモベンジル)エーテル357mg、4-メトキシプロモベンゼン374mgトリイソプロポキシボラン0.450 mLを主原料として実施例3と同様の方法で目的物62mgを得た。

$R_f = 0.70$ (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl_3) 3.78(s, 6H), 4.48(s, 4H), 5.8(s, 2H), 6.8 - 6.9(m, 12H), 7.2 - 7.40(m, 4H)

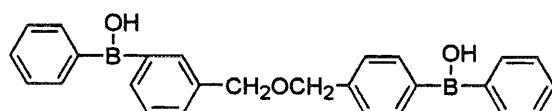
【0141】

実施例10

(3-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0142】

【化13】



40

【0143】

(3-プロモベンジル)(4-プロモベンジル)エーテル180mg、ジイソプロポキシフェニルボラン0.238 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物56gを得た。

$R_f = 0.43$ (EtOAc, Hexane 1: 2)

NMR (CDCl_3) 4.58(m, 4H), 7.15 - 7.9(m, 18H)

本化合物の容量性カルシウム流入(CCE)抑制作用 $IC_{50} = 200\text{nM}$

【0144】

50

実施例11

(2 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(3 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

(2 - プロモベンジル)(3 - プロモベンジル)エーテル357mg、プロモベンゼン0.221 mL トリイソプロポキシボラン0.46 mLを主原料として実施例3と同様の方法で目的物58mgを得た。

$R_f = 0.55$ (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl_3) 4.5 - 4.6(m, 4H), 7.1 - 8.0(m, 18H)

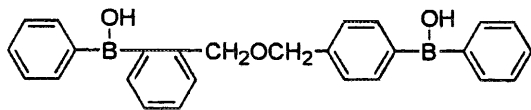
【0145】

実施例12

(2 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0146】

【化14】



【0147】

(2 - プロモベンジル)(4 - プロモベンジル)エーテル357mg、プロモベンゼン0.221 mL、トリイソプロポキシボラン0.46 mLを主原料として実施例1と同様の方法で目的物22mgを得た。

$R_f = 0.65$ (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR(CDCl_3) 4.4 - 4.6(m, 4H), 7.0 - 8.0(m, 18H)

本化合物の容量性カルシウム流入 (CCE) 抑制作用 CCE 3 μM で100% 1 μM で80% 0.3 μM で10% 抑制 $\text{IC}_{50} = 500 \text{ nM}$

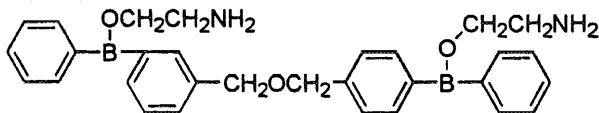
【0148】

実施例13

(3 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4 - (フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0149】

【化15】



【0150】

3 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル26mgを1 mLのエタノールに溶かしエタノールアミン8.6mgを加えて1時間攪拌し、乾固し、残さにエーテルを加えて30mgの固体を得た。

NMR (CDCl_3) 2.53(m, 4H), 2.75(m, 4H), 4.08(m, 4H), 4.42(m, 4H), 7.0 - 7.3(m, 18H)

本化合物の容量性カルシウム流入 (CCE) 抑制作用 $\text{IC}_{50} = 200 \text{ nM}$

CCE 0.3 μM で100% 抑制, 0.2 μM で80% 抑制 CCE 0.1 μM で10% 抑制

【0151】

実施例14

ビス(3 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0152】

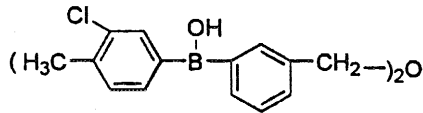
10

20

30

40

【化16】



【0153】

ビス(3-プロモベンジル)エーテル357mg、2-クロロ-4-プロモトルエン410mg、ジイソプロポキシフェニルボラン0.46 mLを主原料として実施例3と同様の方法でねばい液体として目的物66mgを得た。

$R_f = 0.71$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 2.3(s, 6H), 4.5(s, 4H), 7.1 - 7.6(m, 14H)

10

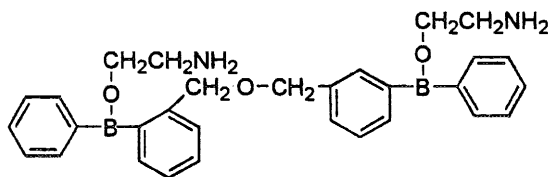
【0154】

実施例15

(2-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(3-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0155】

【化17】



20

【0156】

(2-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(3-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル29mg、エタノールアミン6.4mgより目的物33mgを得た。

NMR (CDCl₃) 2.6(m, 4H), 3.50(m, 4H), 3.65(m, 4H), 4.3(s, 2H), 4.67(s, 2H), 7.0 - 7.6(m, 18H)

CCE 3 μMで100%抑制, 1 μMで100%抑制, 0.3 μMで100%抑制

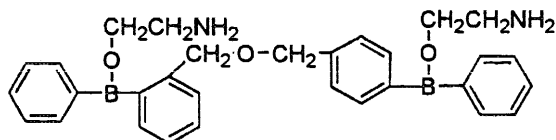
【0157】

実施例16

2-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル(4-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0158】

【化18】



40

【0159】

(2-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル9mg、エタノールアミン1.8mgより目的物4mgを得た。

NMR (CDCl₃) 2.60(b, 4H), 2.86(m, 4H), 3.55(m, 4H), 4.5(m, 4H), 7.0 - 7.5(m, 18H)

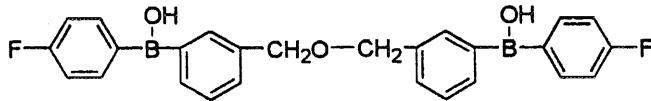
【0160】

実施例17

ビス(3-(4-フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0161】

【化19】



【0162】

ビス(3-プロモベンジル)エーテル357mg、4-フルオルプロモベンゼン350mgを主原料として実施例1と同様の方法で目的物 48mgを得た。

$R_f = 0.45$ (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl₃) 4.6 (s, 4H), 7.0 - 8.2(m, 16H)

10

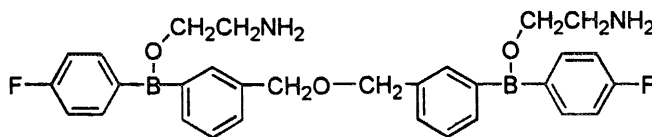
【0163】

実施例18

ビス(3-(4-フルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0164】

【化20】



【0165】

ビス(3-(4-フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル16mg、エタノールアミン3.0mgより目的物12mgを得た。

NMR (CDCl₃) 1.70(m, 4H), 2.85(m, 4H), 3.61(m, 4H), 4.50(s, 4H), 7.2 - 7.4(m, 16H)

20

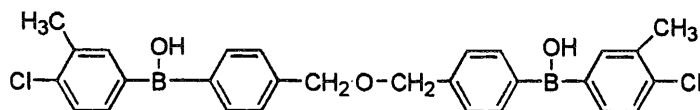
【0166】

実施例19

ビス(4-(4-クロロ-3-メチル-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0167】

【化21】



30

【0168】

ビス(4-プロモベンジル)エーテル357mg、4-クロロ-3-メチル-プロモベンゼン410mgトリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物 69mgを得た。

$R_f = 0.57$ (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl₃) 2.35(s, 6H), 4.5(s, 4H), 7.0 - 7.82(m, 12H), 7.9 - 8.0(m, 2H)

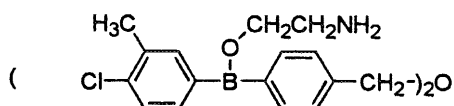
【0169】

実施例20

ビス(4-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0170】

【化22】



【0171】

ビス(4-(4-クロロ-3-メチル-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エー

50

ル66mg、エタノールアミン9mgより目的物 15mgを得た。

NMR (CDCl₃) 2.32(s, 6H), 2.42(m, 4H), 2.85(m, 4H), 3.62(m, 4H), 4.54(s, 4H), 7.10 - 7.40(m, 14H)

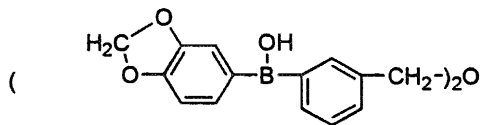
【0172】

実施例21

ビス(3-(3',4'-メチレンジオキシ-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0173】

【化23】



10

【0174】

ビス(3-プロモベンジル)エーテル357mg、4-プロモ-1,2-メチレンジオキシベンゼン402mgトリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物52mgを得た。

R_f = 0.66 (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl₃) 4.58 (s, 4H), 5.96(s, 4H), 6.7 - 7.9(m, 14H)

【0175】

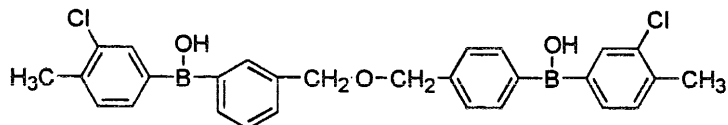
20

実施例22

(3-(3-クロロ-4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(3-クロロ-4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0176】

【化24】



【0177】

30

(3-プロモベンジル)(4-プロモベンジル)エーテル357mg、3-クロロ-4-メチル-プロモベンゼン387mgトリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法で目的物38mgを得た。

R_f = 0.50 (EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl₃) 2.33(m, 6H), 4.5 - 4.6 (m, 4H), 7.0 - 7.5(m, 14H)

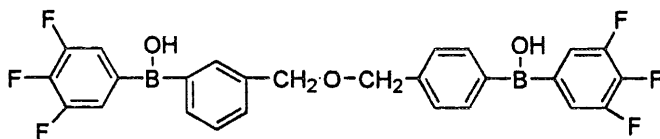
【0178】

実施例23

(3-(3',4',5'-トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(3',4',5'-トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0179】

【化25】



【0180】

(3-プロモベンジル)(4-プロモベンジル)エーテル357mg、1-プロモ-3,4,5-トリフルオロベンゼン422mg、トリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物36mgを得た。

R_f = 0.53 (EtOAc, Hexane 1:1)

50

NMR (CDCl₃) 4.59(s, 4H), 7.2 - 7.4(m, 12H)

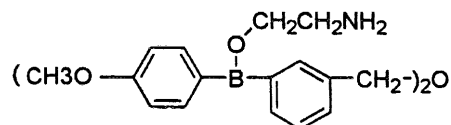
【 0 1 8 1 】

実施例24

ビス(3-(4-メトキシフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 1 8 2 】

【化26】



10

【 0 1 8 3 】

ビス(3-(4-メトキシフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル25mg、エタノールアミン9mg を実施例2と同様にして目的物28mgを得た。

NMR(CDCl₃) 2.9(m, 4H), 3.4(m, 4H), 3.7(m, 4H), 3.78 (s, 6H), 4.6(s, 4H), 6.8 - 7.3(m, 16H)

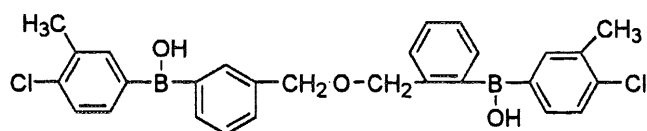
【 0 1 8 4 】

実施例25

(3-(4-クロロ-3-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(2-(4-クロロ-3-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 1 8 5 】

【化27】



20

【 0 1 8 6 】

(2-プロモベンジル)(3-プロモベンジル)エーテル180mg、4-クロロ-3-メチル-プロモベンゼン205mgトリソプロポキシボラン0.225 mLを主原料として実施例1と同様の方法で白色固体の目的物35mgを得た。

R_f=0.75(EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 2.95(s, 6H), 4.6(m, 4H), 5.0(s, 2H), 7.1 - 7.9(m, 16H)

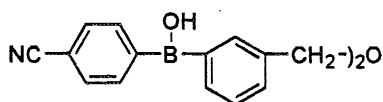
【 0 1 8 7 】

実施例26

ビス(3-(4-シアノフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 1 8 8 】

【化28】



40

【 0 1 8 9 】

ビス(3-プロモベンジル)エーテル180 mg 4-シアノ-プロモベンゼン182mgトリソプロポキシボラン0.225 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物37mgを得た。

R_f=0.75(EtOAc, Hexane 1: 1)

NMR (CDCl₃) 4.5 - 4.6(m, 4H), 6.8 - 7.9(m, 16H)

【 0 1 9 0 】

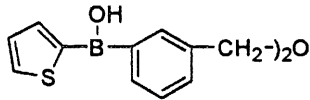
実施例27

ビス(3-(2'-チオフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 1 9 1 】

50

【化29】



【0192】

4,4'-ビス(3-プロモベンジル)エーテル192mg、2-プロモチオフェン163mgトリイソプロポキシボラン0.235 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物48mgを得た。

$R_f=0.67$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 4.51 - 4.56(m, 4H), 6.8 - 8.05(m, 14H)

10

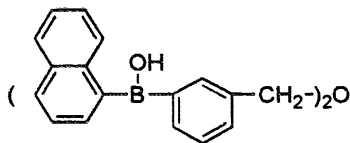
【0193】

実施例28

ビス(3-(1'-ナフチルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0194】

【化30】



20

【0195】

ビス(3-プロモベンジル)エーテル180mg、1-プロモナフタレン207mgトリイソプロポキシボラン0.225 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物27mgを得た。

$R_f=0.57$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 4.4(s, 4H), 7.0 - 7.8(m, 22H)

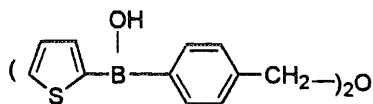
【0196】

実施例29

ビス(3-(2'-チオフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0197】

【化31】



【0198】

4,4'-ビス(4-プロモベンジル)エーテル357mg、2-プロモチオフェン326mgトリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物22mgを得た。

$R_f=0.57$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 4.60(s, 4H), 7.0 - 8.0(m, 8H)

40

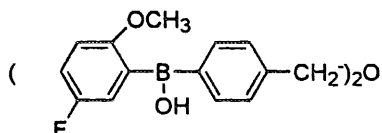
【0199】

実施例30

ビス(4-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0200】

【化32】



【0201】

4,4'-ビス(4-プロモベンジル)エーテル357mg、2-メトキシ-5-フルオロ-プロモベンゼン205mgトリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物31mgを得た。

10

$R_f=0.59$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 3.9(s, 6H), 4.58(s, 4H), 6.9 - 7.5(m, 14H)

【0202】

実施例31

ビス(4-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

ビス(4-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル15mg、エタノールアミン5mgより実施例2と同様にして目的物12mgを得た。

NMR(CDCl₃) 2.89(m, 4H), 3.22(m, 4H), 3.86(m, 6H), 4.08(m, 4H), 6.7 - 7.76(m, 12H)

20

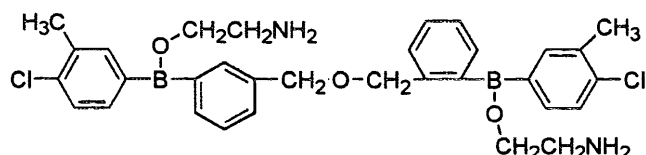
【0203】

実施例32

(3-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(2-(4-クロロ-3-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0204】

【化33】



30

【0205】

3-(4-クロロ-3-メチル-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(2-(4-クロロ-3-メチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル21mg、エタノールアミン5mgより実施例2と同様にして目的物13mgを得た。

NMR (CDCl₃) 2.25(s, 6H), 2.90(m, 4H), 3.42(m, 4H), 3.9(m, 4H), 4.28 - (s, 2H), 4.35(s, 2H), 6.9 - 7.7(m, 14H)

【0206】

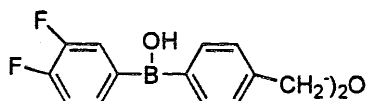
実施例33

ビス(4-(3,4-ジフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

40

【0207】

【化34】



【0208】

4,4'-ビス(4-プロモベンジル)エーテル357mg、3,4-ジフルオロ-プロモベンゼン386mgトリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物44mgを得た。

50

NMR(CDCI₃) 4.5 - 4.7(m, 4H), 6.8 - 8.0(m, 14H)

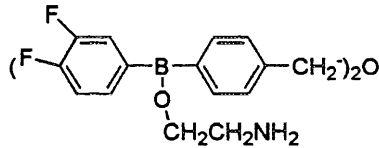
【 0 2 0 9 】

実施例34

ビス(4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 2 1 0 】

【 化 3 5 】



10

【 0 2 1 1 】

ビス(4-(3,4-ジフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル40mg、エタノールアミン11mgより実施例2と同様にして目的物32mgを得た。

NMR (CDCI₃) 2.98(m, 4H), 3.45(m, 4H), 4.0(m, 4H), 4.35(m, 4H), 7.0 - 7.7(m, 14H)

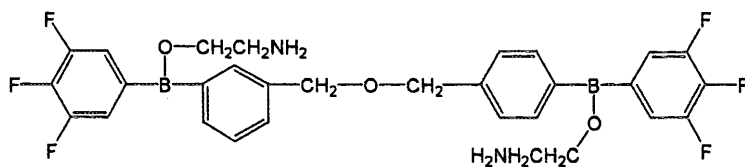
【 0 2 1 2 】

実施例35

(3-(3',4',5'-トリフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)(4-(3',4',5'-トリフルオロフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【 0 2 1 3 】

【 化 3 6 】



20

【 0 2 1 4 】

3-(3',4',5'-トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)(4-(3',4',5'-トリフルオロフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル40mg、エタノールアミン10mgより実施例2と同様にして目的物14mgを得た。

NMR (CDCI₃) 2.86(m, 4H), 3.80(m, 4H), 4.12(m, 4H), 4.4 - 4.5(m, 4H), 7.1 - 7.6(m, 12H)

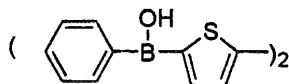
【 0 2 1 5 】

実施例36

5,5'-(フェニルヒドロキシボリル)-2,2'-ジチオフェン

【 0 2 1 6 】

【 化 3 7 】



40

【 0 2 1 7 】

5,5'-ジブromo-2,2'-ピチオフェン324mg、ブromoベンゼン0.211mgトリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物31mgを得た。

R_f=0.29(EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCI₃) 5.72 (b, 2H), 6.7 - 7.9 (m, 14H)

【 0 2 1 8 】

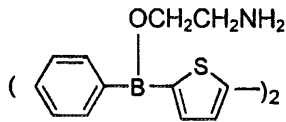
実施例37

5,5'-(フェニルアミノエトキシボリル)-2,2'-ジチオフェン

50

【 0 2 1 9 】

【 化 3 8 】



【 0 2 2 0 】

5, 5' - (フェニルヒドロキシボリル) - 2, 2' - ジチオフエン12mg、エタノールアミン4.6mgより実施例2と同様にして目的物8mgを得た。

10

NMR (CDCl₃) 2.95(m, 4H), 3.96(m, 4H), 4.27(m, 4H), 6.8 - 7.5(m, 14H)

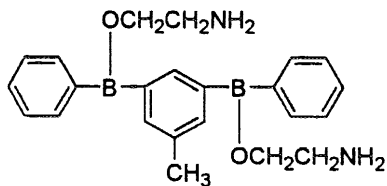
【 0 2 2 1 】

実施例38

3, 5 - ジ (フェニルアミノエトキシボリル) トルエン)

【 0 2 2 2 】

【 化 3 9 】



20

【 0 2 2 3 】

3, 5 - ジプロモトルエン373mg、を8 mLのエーテルに溶かし - 78 に冷却し、sec - BuLi 1 M 溶液2 mLを加えて2時間攪拌した(溶液A)。プロモベンゼン0.317 mLを8 mLのエーテルに溶かし - 100 に冷却し、sec - BuLi 1 M 溶液 3 mLを加えて15分攪拌した溶液にトリイソプロポキシボラン 0.685 mLを加えて - 78 で1.5時間攪拌する。この溶液に溶液Aを加えて徐々に室温にもどし1夜攪拌した。希塩酸水を加えて攪拌、有機層を濃縮乾固、エタノール20 mLに溶解するエタノールアミン185mgを加えて1時間攪拌する。濃縮乾固してCH₂Cl₂にとかし、ヘキサンを加えて目的物250mgの固体を析出させた。

30

R_f=0.6(EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 2.47(s, 3H), 2.48(s, 4H), 3.60(s, 4H), 4.24(m, 4H), 7.0 - 8.0(m, 13H)

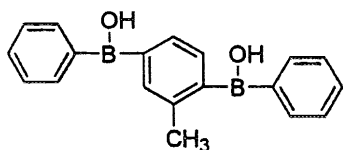
【 0 2 2 4 】

実施例39

2, 5 - ジ (フェニルヒドロキシボリル) トルエン

【 0 2 2 5 】

【 化 4 0 】



40

【 0 2 2 6 】

2, 5 - ジプロモトルエン 375mg、プロモベンゼン 471mg, トリイソプロポキシボラン0.658 mLを主原料として実施例1と同様の方法で目的物50mgを得た。

R_f=0.6(EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 2.4(s, 3H), 5.9(m, 2H), 7.0 - 7.8(m, 14H)

【 0 2 2 7 】

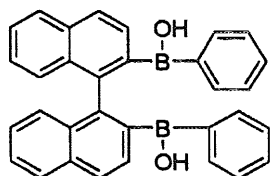
実施例40

50

2,2'-ジ(フェニルヒドロキシボリル) - 1,1'-ビナフチル

【0228】

【化41】



【0229】

2,2'-ジブromo - 1,1'-ビナフチル412mg、ブromoベンゼン314mg、トリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法で固体として目的物140mgを得た。

$R_f=0.6$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 5.2(b, 2H), 6.9 - 8.2(m, 22H)

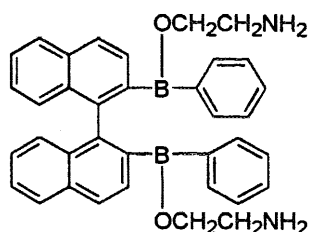
【0230】

実施例41

2,2'-ジ(フェニルアミノエトキシボリル) - 1,1'-ビナフチル

【0231】

【化42】



【0232】

2,2'-ジ(フェニルヒドロキシボリル) - 1,1'-ビナフチル90mg、エタノールアミン26mgより実施例2と同様にして目的物50mgを得た。

NMR(CDCl₃) 2.17(m, 4H), 3.27(m, 4H), 3.78(m, 4H), 7.0 - 7.5(m, 16H), 7.8 - 8.0(m, 6H)

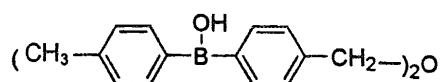
【0233】

実施例42

ビス(4-(4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0234】

【化43】



【0235】

ビス(4-ブromoベンジル)エーテル357mg、4-ブromotルエン342mg、トリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物101mgを得た。

$R_f=0.57$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR(CDCl₃) 2.36(s, 6H), 4.62(s, 4H), 5.89(b, 2H), 7.2 - 7.8(m, 16H)

【0236】

実施例43

ビス(4-(4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0237】

10

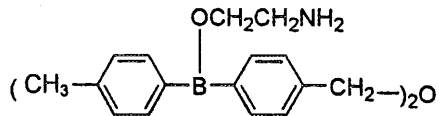
20

30

40

50

【化44】



【0238】

ビス(4-(4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 71mg, エタノールアミン20mgより実施例2と同様にして目的物30mgを得た。

NMR(CDC₃) 2.13(s, 6H), 3.00(m, 4H), 3.27(s, 4H), 3.93(m, 4H), 4.56(s, 4H), 7.3 - 7.52(m, 16H)

10

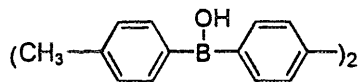
【0239】

実施例44

4,4'- (4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニル

【0240】

【化45】



【0241】

4,4'-プロモジフェニル 312mg、4-プロモトルエン 342mg、トリイソプロポキシボラン 0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物 89mgを得た。

R_f=0.61(EtOAc, Hexane 1:1)

NMR(CDC₃) 2.42(s, 6H), 5.94(ms, 2H), 7.20 - (m, 4H), 7.7 - 8.0(m, 12H)

20

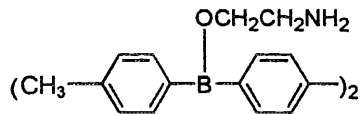
【0242】

実施例45

4,4'- (4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ジフェニル

【0243】

【化46】



30

【0244】

4,4'- (4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニル 60mg、エタノールアミン 20mgより実施例2と同様にして目的物 60mgを得た。

NMR(CDC₃) 2.22(s, 6H), 3.12(m, 4H), 4.00(m, 4H), 4.66(m, 4H), 7.0 - 7.6(m, 16H)
3 μMで100% 抑制1 μMで20% 抑制

40

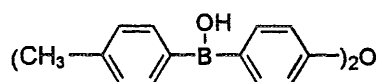
【0245】

実施例46

4,4'- (4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニルエーテル

【0246】

【化47】



【0247】

4,4'-ジプロモジフェニルエーテル 328mg、4-プロモトルエン 341mg、トリイソ

50

プロポキシボラン 0.459 mLを主原料として実施例1と同様の方法で白色固体として目的物 145mgを得た。

$R_f=0.55$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl_3) 2.40(s, 6H), 5.85(b, 2H), 6.8 - 8.0(m, 16H)

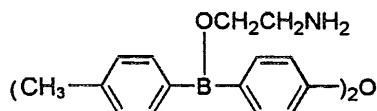
【0248】

実施例47

4,4'-(4-メチルフェニルアミノエトキシボリル)ジフェニルエーテル

【0249】

【化48】



10

【0250】

(4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニルエーテル 69mg、エタノールアミン 22mgより実施例2と同様にして目的物 83mgを得た。

NMR (CDCl_3) 2.31(s, 6H), 2.85(m, 4H), 3.40(m, 4H), 3.65(m, 4H), 6.6 - 7.4(m, 16H)

【0251】

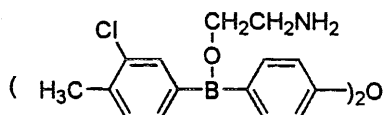
実施例48

4,4'-(3-クロロ-4-メチル-フェニルアミノエトキシボリル)フェニルエーテル

20

【0252】

【化49】



【0253】

4,4'-(3-クロロ-4-メチル-フェニルヒドロキシボリル)フェニルエーテル60mg、エタノールアミン 13.4mgより実施例2と同様にして目的物 58mgを得た。

30

NMR (CDCl_3) 2.32(s, 6H), 3.02(t, 4H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.97(t, 4H, $J=5.9\text{Hz}$), 6.97(d, 4H, $J=7.0$), 7.12(d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12(d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33(d, 4H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.40(s, 2H)

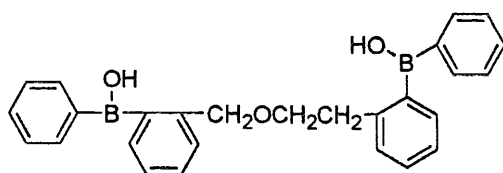
【0254】

実施例49

(2-(フェニルヒドロキシボリル)フェネチル)((2-フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0255】

【化50】



40

【0256】

2-ブロモフェネチル 2-ブロモベンジルエーテル、4-ブロモベンゼン、トリイソプロポキシボランを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物を得た。

$R_f=0.6$ (EtOAc, Hexane 1:1)

50

NMR (DMSO - d_6) 3.14 (t, 2H, J =5.7 Hz) 3.93(t, 2H J=5.7Hz), 5.06((br, 2H), 7.16 - 7.29(m, 5H), 7.35 - 7.47(m, 1H), 7.53 - 7.56(m,2H), 7.62 - 7.65(m, 1H), 7.75 - 7.79(m,1H), 7.90 - 7.94(m, 2H)

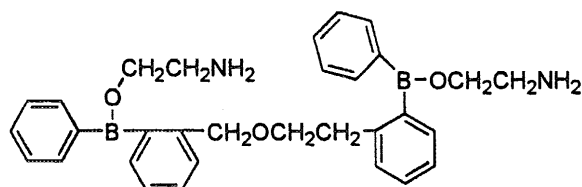
【 0 2 5 7 】

実施例50

(2 - (フェニルアミノエトキシボリル) フェネチル) ((2 - フェニルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル

【 0 2 5 8 】

【 化 5 1 】



10

【 0 2 5 9 】

(2 - (フェニルヒドロキシボリル) フェネチル) ((2 - フェニルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル 46mg、エタノールアミン 14.2mgより実施例2と同様にして目的物20mgを得た。

NMR (DMSO - d_6) 3.14(t, 2H, J =5.7 Hz), 3.93(t, 2H, J =5.7 Hz), 4.37(br, 4H), 7.12 - 7.27(m, 18H)

20

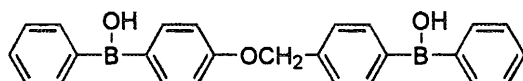
【 0 2 6 0 】

実施例51

(4 - フェニルヒドロキシボリルフェニル) (4 ' - フェニルヒドロキシボリルベンジル) エーテル

【 0 2 6 1 】

【 化 5 2 】



30

【 0 2 6 2 】

4 - プロモフェニル - 4 ' - プロモベンジルエーテル 342mg、4 - プロモベンゼン 314mg、トリイソプロポキシボラン0.459 mLを主原料として実施例3と同様の方法で白色固体として目的物 55mgを得た。

$R_f=0.52$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR ($CDCl_3$) 5.10(s, 2H), 5.80(b, 2H), 6.9 - 7.8(m, 18H)

CCE 3 μ Mで100 % 抑制, 1 μ Mで20 % 抑制

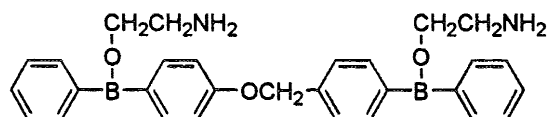
【 0 2 6 3 】

実施例52

(4 - フェニルアミノエトキシボリルフェニル) (4 ' - フェニルアミノエトキシボリルベンジル) エーテル

【 0 2 6 4 】

【 化 5 3 】



【 0 2 6 5 】

50

(4 - フェニルヒドロキシボリルフェニル) (4' - フェニルヒドロキシボリルベンジル) エーテル 44mg、エタノールアミン 14mgより実施例2と同様にして目的物 25mgを得た。

NMR (CDCl₃) 2.42(m, 4H), 2.64(m, 4H), 3.6(m, 4H), 4.6(s, 2H), 6.8 - 7.1(m, 18H)
CCE 3 μMで100 % 抑制

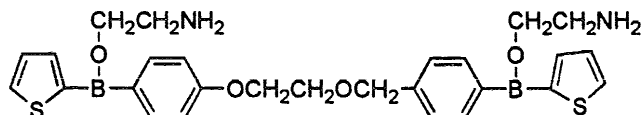
【0266】

実施例53

(4 - (2 - チオフェンアミノエトキシボリル) フェノキシエチル) (4' - (2 - チオフェンアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル

【0267】

【化54】



【0268】

(4 - (2 - チオフェンヒドロキシボリル) フェノキシエチル) (4 - (2 - チオフェンヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル 40mg、エタノールアミン 11mgより実施例2と同様にして目的物 33mgを得た。

NMR (DMSO - d₆) 2.83(m, 4H), 3.2(m, 2H), 3.8(m, 4H), 3.9(m, 2H), 4.0(m, 4H), 4.2(m, 2H), 7.1 - 8.1(m, 14H)

CCE 1 μMで10 % 抑制

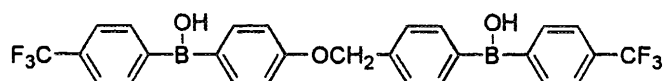
【0269】

実施例54

(4 - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルフェニル) (4' - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルベンジル) エーテル

【0270】

【化55】



【0271】

(4 - プロモフェニル) (4' - プロモベンジル) エーテル 342mg、4 - トリフルオロメチルフェニルプロミド 450mg トリイソプロキシボラン 459 μL, tert - BuLi 1.47 M 1.36 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物 48mgを得た。

R_f=0.67(EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 5.20(s, 2H), 6.88 - 7.95(m, 16H)

CCE 3 μMで100 % 抑制, 1 μMで60 % 抑制

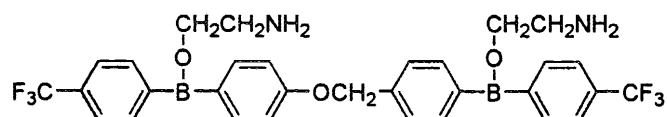
【0272】

実施例55

(4 - トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルフェニル) (4' - トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリルベンジル) エーテル

【0273】

【化56】



10

20

30

40

50

【 0 2 7 4 】

(4 - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルフェニル) (4 ' - トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリルベンジル) エーテル 44mg, エタノールアミン13.7mgより実施例2と同様にして目的物 20mgを得た。

NMR (DMSO - d₆) 2.98(m, 4H), 3.51(m, 4H), 3.95(m, 4H), 5.13(s, 2H), 6.8 - 7.2(16H)
CCE 3 μMで100 % 抑制, 1 μMで20 % 抑制, 0.3 μMで0 % 抑制

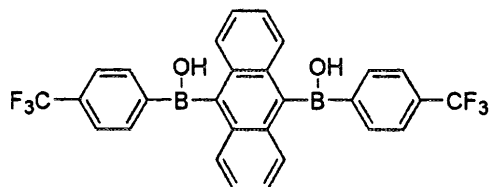
【 0 2 7 5 】

実施例56

9, 10 - ビス - (トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリル) アンスラセン

【 0 2 7 6 】

【 化 5 7 】



【 0 2 7 7 】

9, 10 - ジブromoアンスラセン 337mg、4 - トリフルオロメチルフェニルプロミド 341mg、トリスプロキシボラン459 μLを主原料として実施例3と同様の方法で目的物82mgを得た。

R_f=0.46(EtOAc, Hexane 1:1)

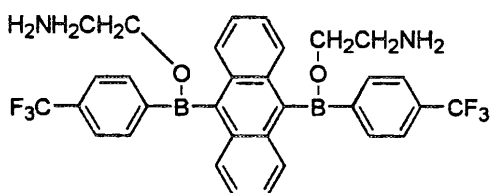
【 0 2 7 8 】

実施例57

9, 10 - ビス - (トリフルオロメチルフェニルアミノエトキシボリル) アンスラセン

【 0 2 7 9 】

【 化 5 8 】



【 0 2 8 0 】

9, 10 - ビス - (トリフルオロメチルフェニルヒドロキシボリル) アンスラセン 68mg、エタノールアミン 26mgより実施例2と同様にして目的物 15mgを得た。

NMR (DMSO - d₆) 2.53(m, 4H), 2.92(m, 4H), 3.66(m, 4H), 7.0 - 8.9(m, 16H)

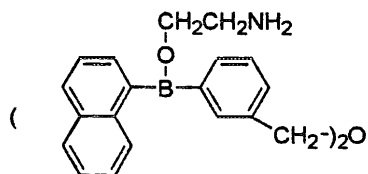
【 0 2 8 1 】

実施例58

ビス (3 - (1 - ナフチルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル

【 0 2 8 2 】

【 化 5 9 】



【 0 2 8 3 】

ビス (3 - (1 - ナフチルヒドロキシボリル) ベンジル) エーテル27mg、エタノールア

10

20

30

40

50

ミン6.5mgより実施例2と同様にして目的物13mgを得た。

NMR (DMSO - d_6) 2.88(m, 4H), 3.75(m, 4H), 4.10(m, 4H), 5.53(s, 2H), 6.8 - 8.2(m, 2H)

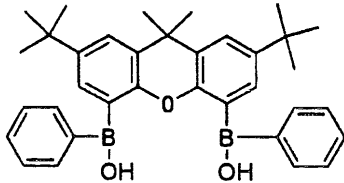
【0284】

実施例59

4,5 - ジ(フェニルヒドロキシボリル) - 2,7 - ジターシャリーブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン

【0285】

【化60】



10

【0286】

4,5 - ジブromo - 2,7 - ジターシャリーブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン480mg、4 - プロモトルエン341mg、トリイソプロポキシボラン459 μ Lを主原料として実施例3と同様の方法でねばい液体として目的物211mgを得た。

$R_f=0.67$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR ($CDCl_3$) 1.24(s, 18H), 2.8(s, 2H), 3.7(s, 6H), 7.1 - 7.6(m, 12H)

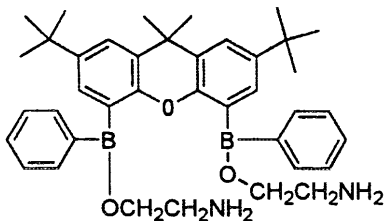
【0287】

実施例60

4,5 - ジ(フェニルアミノエトキシボリル) - 2,7 - ジターシャリーブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン

【0288】

【化61】



30

【0289】

4,5 - ジ(フェニルヒドロキシボリル) - 2,7 - ジターシャリーブチル - 9,9 - ジメチルキサンスレン 146mg、エタノールアミン 39mgより実施例2と同様にして目的物 13mgを得た。

NMR 溶媒不溶のため測定不可能

CCE 3 μ Mで100 % 抑制、1 μ Mで20 % 抑制

【0290】

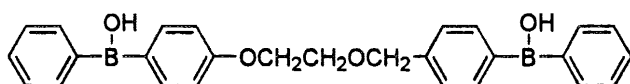
実施例61

(4 - (フェニルヒドロキシボリル)フェノキシエチル)(4 - (フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0291】

40

【化62】



【0292】

(4-プロモフェノキシエチル)(4'-プロモベンジル)エーテル193mg、4-プロモベンゼン157mg、トリイソプロキシボラン 230 μ L, tert-ブチルリチウム 1.47 M 0.68 mLを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物23mgを得た。

10

$R_f=0.27$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 3.78(m, 2H), 4.17(m, 2H), 4.63(m, 2H), 7.4(m, 18H)

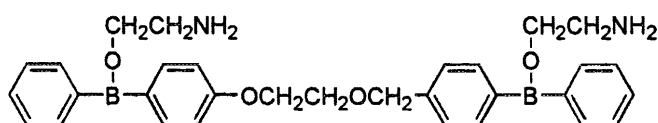
【0293】

実施例62

(4-(フェニルアミノエトキシボリル)フェノキシエチル)(4-(フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0294】

【化63】



20

【0295】

(4-(フェニルヒドロキシボリル)フェノキシエチル)(4-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 14mg、エタノールアミン 5mgより実施例2と同様にして目的物4mgを得た。

NMR(CDCl₃) 3.0(m, 4H), 3.55(m, 4H), 3.65(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.15(m, 2H), 3.95(m, 4H), 6.8-7.3(m, 18H)

【0296】

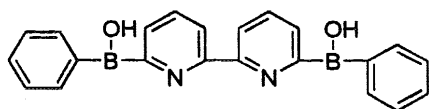
30

実施例63

6,6'-ジプロモ-2,2'-ジピリジル

【0297】

【化64】



【0298】

40

6,6'-ジプロモ-2,2'-ジピリジル314mg、プロモベンゼン314mg、トリイソプロキシボラン459 μ Lを主原料として実施例1と同様の方法でねばい液体として目的物207mgを得た。

$R_f=0.37$ (EtOAc, Hexane 1:1)

NMR (CDCl₃) 7.2-8.4(m)

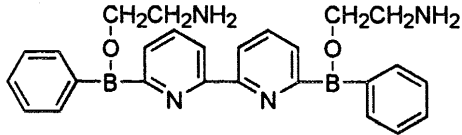
【0299】

実施例64

6,6'-ジプロモ-2,2'-ジピリジル

【0300】

【化65】



【0301】

6,6'- (フェニルヒドロキシボリル) - 2,2'-ジピリジル 110mg、エタノールアミン 5mgより実施例2と同様にして目的物 84mgを得た。

NMR(DMSO - d₆) 2.84(m, 4H), 3.75(m, 4H), 4.03(m, 4H), 6.8 - 7.3(m, 18H)

10

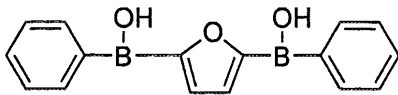
【0302】

実施例65

ビス(2,5 - (フェニルヒドロキシボリル) フラン

【0303】

【化66】



【0304】

2,5 - ジブromoフラン、ブromobenzenを主原料として実施例1と同様にして目的物を得た。

20

NMR (CDCl₃) 7.3 - 7.6(m), 8.0 - 8.3(m)

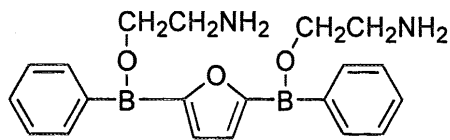
【0305】

実施例66

ビス(2,5 - (フェニルアミノエトキシボリル) フラン

【0306】

【化67】



30

【0307】

ビス(2,5 - (フェニルヒドロキシボリル) フランにエタノールアミンを作用させて目的物を得た。

NMR (DMSOd6) 2.8(m, 4H), 4.1(m, 4H), 6.3 - 7.8(m, 12H)

【0308】

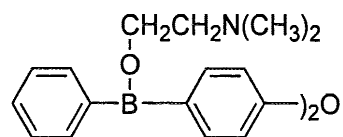
実施例67

ビス(4,4' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) フェニル) エーテル

【0309】

40

【化68】



【0310】

ビス(4,4' - (フェニルヒドロキシボリル) フェニル) エーテル 95mg、にジメチルエタノールアミン 50mgを作用させて目的物 60mgを得た。

NMR (CDCl₃) 2.37(s, 12H), 2.84(m, 4H), 3.95(m, 4H), 6.0 - 8.9(m, 18H)

50

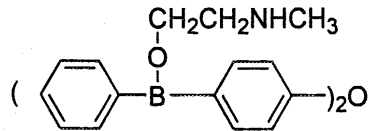
【0311】

実施例68

ビス(4,4'-(フェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0312】

【化69】



10

【0313】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル133mg、にメチルエタノールアミン52mgを作用させて目的物32mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.38(s, 6H), 2.72(m, 4H), 3.60(m, 4H), 6.8 - 7.7(m, 18H)

CCE 1 μMで80%抑制、0.3 μMで20%抑制

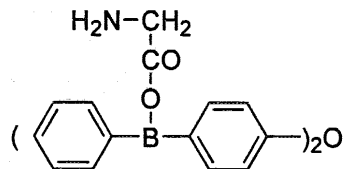
【0314】

実施例69

ビス(4,4'-(フェニル-グリシンボリル)フェニル)エーテル

【0315】

【化70】



20

【0316】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル84mg、グリシン40mgを3mLのエタノール中で60℃に1時間加熱して目的物17mgを得た。

NMR (DMSO-d₆), 3.43(m, 4H), 7.0 - 8.0(m, 18H)

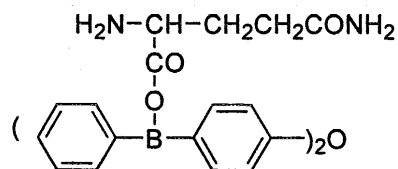
【0317】

実施例70

ビス(4,4'-(フェニル-グルタミンボリル)フェニル)エーテル

【0318】

【化71】



30

【0319】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル22mg、グルタミン19mgを2mLのエタノール中で60℃に1時間加熱して目的物8mgを得た。

NMR(DMSO-d₆), 2.05(m, 4H), 2.25(m, 4H), 2.42(m, 4H), 3.3(m, 4H), 4.0(m, 2H), 6.8 - 7.8(m, 18H)

【0320】

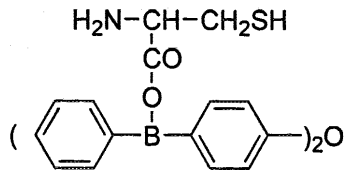
実施例71

ビス(4,4'-(フェニル-システインボリル)フェニル)エーテル

【0321】

40

【化72】



ビス(4,4'- (フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 76 mg、システイン塩酸塩 70.6 mg、を 3 mL のエタノール中で 60 に 1 時間加熱して目的物 33 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆), 2.8 - 3.0(m, 8H), 3.75(m, 4H), 6.7 - 7.8(m, 18H)

10

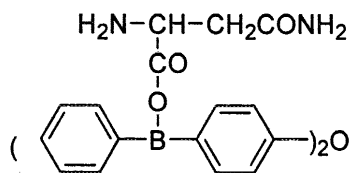
【0322】

実施例72

ビス(4,4'- (フェニル - アスパラギンボリル)フェニル)エーテル

【0323】

【化73】



20

【0324】

ビス(4,4'- (フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 20 mg、アスパラギン 14 mg、を 3 mL のエタノール中で 60 に 1 時間加熱して目的物 7 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆), 2.42(m, 4H), 3.15(m, 4H), 3.62(m, 4H), 4.12(m, 2H), 6.85(m, 4H), 6.9 - 7.8(m, 18H)

【0325】

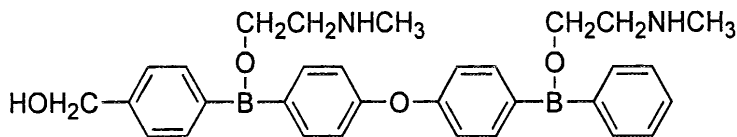
実施例73

(4 - (フェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)フェニル) (4' - (ヒドロキシメチルフェニル - N - メチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0326】

30

【化74】



【0327】

4 - (フェニル - ヒドロキシボリル)フェニル) (4' - (ヒドロキシメチルフェニル - ヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 10 mg、N - メチルエタノールアミン 3.7 mg をエタノール 0.3 mL 中で作用させて目的物 15 mg を得た。

40

NMR (CDCl₃), 2.45(s, 12H), 2.78(m, 4H), 3.67(m, 4H), 3.75(m, 2H), 6.8 - 7.5(m, 17H)

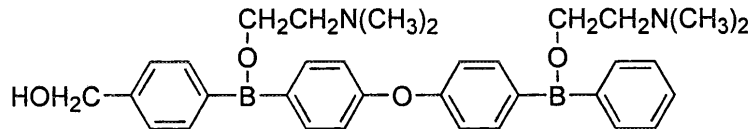
【0328】

実施例74

(4 - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)フェニル) (4' - (ヒドロキシメチルフェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0329】

【化75】



【0330】

4 - (フェニル - ヒドロキシボリル) フェニル) (4' - (ヒドロキシメチルフェニル - ヒドロキシボリル) フェニル) エーテル 19 mg、N,N - ジメチルエタノールアミン 8.2 mgをエタノール0.3 mL中で作用させて目的物17 mgを得た。

10

NMR (CDCl₃), 2.5(s, 12H), 2.82(m, 4H), 4.11(m, 4H), 4.6(m, 2H), 7.0 - 7.8(m, 17H)

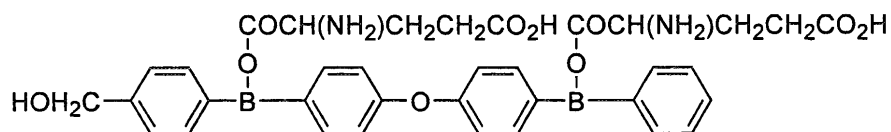
【0331】

実施例75

(4 - (フェニル - グルタミン酸ボリル) フェニル) (4' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミン酸ボリル) フェニル) エーテル

【0332】

【化76】



20

【0333】

4 - (フェニル - ヒドロキシボリル) フェニル) (4' - (ヒドロキシメチルフェニル - ヒドロキシボリル) フェニル) エーテル 27 mg、グルタミン酸ソーダ 22.3 mgをエタノール0.5 mL中で作用させて目的物 23 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) 2.0(m, 4H), 2.35(m, 4H), 4.65(m, 4H), 5.23(m, 4H) 6.7 - 7.7(m, 17H)

【0334】

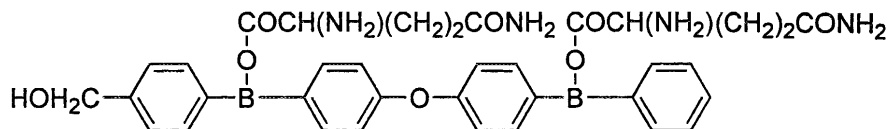
実施例76

(4 - (フェニル - グルタミンボリル) フェニル) (4' - (ヒドロキシメチルフェニル - グルタミンボリル) フェニル) エーテル

30

【0335】

【化77】



【0336】

ビス(4,4' - (フェニルヒドロキシボリル) フェニル) エーテル 31 mg、グルタミン 22 mg、を3 mLのエタノール中で80℃に3時間加熱して目的物32 mgを得た。

40

NMR (DMSO-d₆) 2.0(m, 4H), 2.2(m, 4H), 2.5(m, 4H), 3.5(m, 4H), 4.0(m, 2H), 6.9 - 7.0(m, 17H)

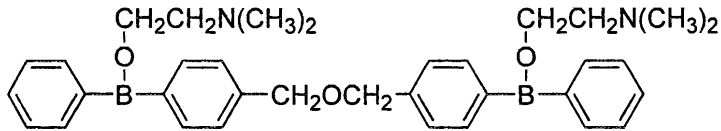
【0337】

実施例77

ビス(4,4' - (フェニル - N,N - ジメチルアミノエトキシボリル) ベンジル) エーテル

【0338】

【化78】



【0339】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 95 mg、N,N-ジメチルエタノールアミン 55 mgを室温、エタノール0.7 mL中で作用させて目的物 60 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.53(s, 6H), 2.86(m, 4H), 4.23(m, 4H), 4.55(s, 4H), 7.1 - 7.75(m 18H)

10

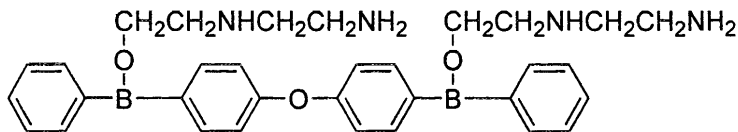
【0340】

実施例78

ビス(4,4'-(フェニル-N-アミノエチル-アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0341】

【化79】



20

【0342】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 33 mg、アミノエチルエタノールアミン 18 mg、を0.6 mLのエタノール中で作用させて目的物 26 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.1(m, 4H), 2.51(m, 4H), 2.77(m, 4H), 3.69(m, 4H), 4.04(m, 4H), 6.7 - 7.6(m, 18H)

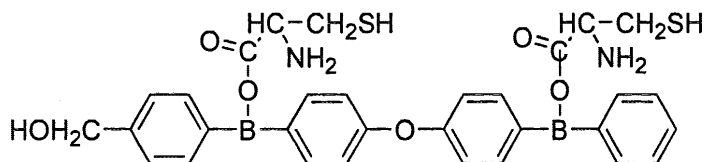
【0343】

実施例79

(4-(フェニル-システインボリル)フェニル)(4'-(ヒドロキシメチルフェニル-システインボリル)フェニル)エーテル

【0344】

【化80】



40

【0345】

4-(フェニル-ヒドロキシボリル)フェニル(4'-(ヒドロキシメチルフェニル-ヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 31 mg、システイン 3.7 mgをエタノール0.6 mL中60 に1時間作用させて目的物 10 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆), 2.8 - 3.0(m, 4H), 3.3 - 3.5(m, 4H), 4.2(m, 2H), 6.8 - 8.0(m, 17H)

【0346】

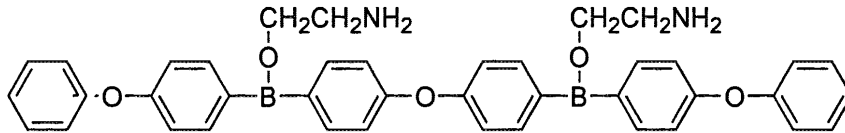
実施例80

ビス(4,4'-(フェノキシフェニル-アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0347】

50

【化81】



【0348】

ビス(4,4'-(フェノキシフェニル-ヒドロオキシボリル)フェニル)エーテル 38 mg、エタノールアミン 6 mg を 0.6 mL のエタノール中で作用させて目的物 5 mg を得た。
NMR (DMSO-d₆) 2.38(m, 4H), 3.27(m, 4H), 3.55(m, 4H), 7.1 - 7.7(m, 26H)

10

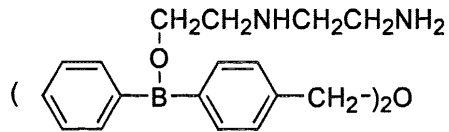
【0349】

実施例81

ビス(4,4'-(フェニル-N-アミノエチル-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0350】

【化82】



20

【0351】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 29 mg、アミノエチルエタノールアミン 15 mg を室温でエタノール 0.7 mL 中で作用させて目的物 28 mg を得た。
NMR (CDCl₃) 2.7(m, 8H), 3.6(m, 4H), 3.8 - 4.0(m, 8H), 4.45(m, 4H), 7.0 - 8.1(m, 18H)

【0352】

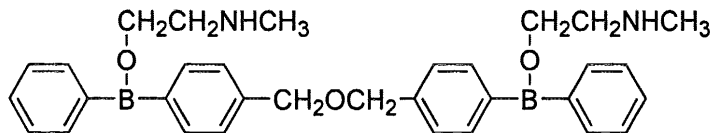
実施例82

ビス(4,4'-(フェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

30

【0353】

【化83】



【0354】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 20 mg、N,メチルアミノエタノール 7.3 mg を室温でエタノール 0.7 mL 中で作用させて目的物 8 mg を得た。
NMR (CDCl₃) 2.20(s, 6H), 2.77(m, 4H), 3.85(m, 4H), 4.50(s, 4H), 7.2 - 7.7(m, 18H)

40

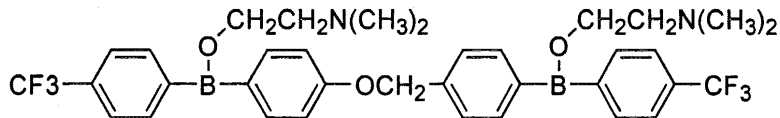
【0355】

実施例83

(4'-トリフルオロメチルフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)-4-フェニル(4'-トリフルオロメチルフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジルエーテル

【0356】

【化84】



【0357】

(4'-トリフルオロメチルフェニル-ヒドロキシボリル)-4-フェニル(4'-トリフルオロメチルフェニル-ヒドロキシボリル)-4-ベンジルエーテル 19 mg、N,N-ジメチルエタノールアミン 7 mgを室温でエタノール 0.7 mL中にて作用させて目的物 7 mgを得た。

10

NMR (CDCl₃), 1.59(m, 12H), 2.45 (m, 4H), 3.55(m, 4H), 5.03(m, 2H), 7.2 - 7.4(m, 6H)

【0358】

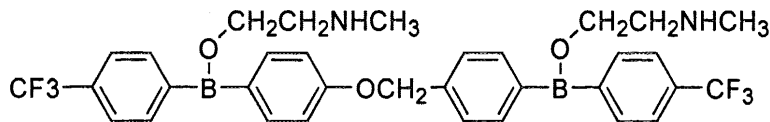
実施例84

(4'-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)-4-フェニル(4'-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)-4-ベンジルエーテル

【0359】

【化85】

20



【0360】

(4'-トリフルオロメチルフェニル-ヒドロキシボリル)-4-フェニル(4'-トリフルオロメチルフェニル-ヒドロキシボリル)-4-ベンジルエーテル 19 mg、N-メチルエタノールアミン 6 mgを室温にてエタノール 0.7 mL中で作用させて目的物 9 mgを得た。

30

NMR (CDCl₃), 2.22(s, 6H), 2.55 (m, 4H), 3.85(m, 4H), 5.07(s, 2H), 7.2 - 7.6(m, 16H)

本化合物の容量性カルシウム流入 (CCE) 抑制作用

CCE 3 μMで100 % 抑制、1 μMで50 % 抑制

【0361】

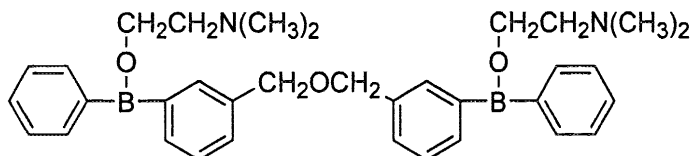
実施例85

ビス(3,3'-(フェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0362】

【化86】

40



【0363】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 25 mg、N,N-ジメチルエタノールアミン 12 mgをエタノール 0.4 mL中で作用させて目的物 10 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.35(s, 6H), 2.72(m, 4H), 4.05(m, 4H), 4.51(m, 4H)

CCE 3 μMで90 % 抑制、1 μMで10 % 抑制

【0364】

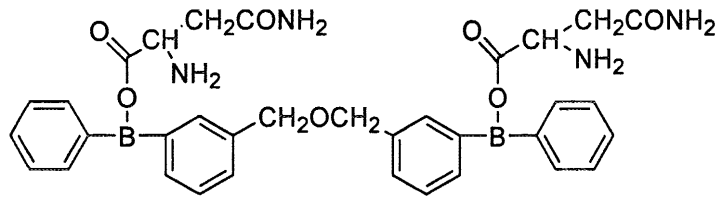
50

実施例86

ビス(3,3'-(フェニル-アスパギンボリル)ベンジル)エーテル

【0365】

【化87】



10

【0366】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 44 mg、アスパギン 29 mg をエタノール 0.5 mL 中で作用させて目的物 9 mg を得た。

NMR(CDC₃), 1.8(m, 4H), 2.3(m, 4H), 2.92(m, 4H), 3.45(m, 2H), 4.5(m, 4H), 7.3 - 7.8(m, 18H)

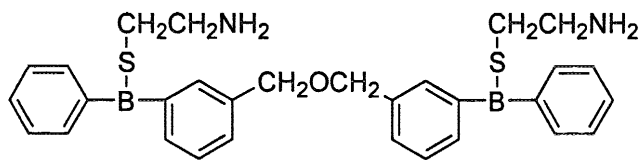
【0367】

実施例87

ビス(3,3'-(フェニル-アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0368】

【化88】



20

【0369】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 45 mg、アミノエタンチオール 18 mg をエタノール 0.3 mL 中で作用させて目的物 15 mg を得た。

NMR(CDC₃), 1.95(m, 4H), 2.75(m, 4H), 2.95(m, 4H), 4.5(m, 4H), 7.2 - 7.7(m, 18H)

30

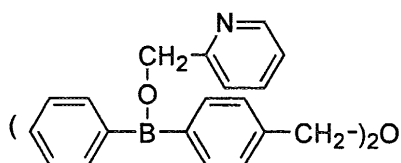
【0370】

実施例88

ビス(4,4'-(フェニル-2-ピリジルメトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0371】

【化89】



40

【0372】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 59 mg、2-ヒドロキシメチルピリジン 59 mg を室温でエタノール 0.7 mL 中で作用させて目的物 34 mg を得た。

NMR(CDC₃), 4.50(s, 4H), 5.31(s, 4H), 7.2 - 8.4(m, 26H)

本化合物の容量性カルシウム流入(CCE)抑制作用

CCE 3 μM で 100% 抑制、1 μM で 95% 抑制

【0373】

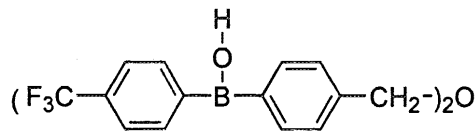
50

実施例89

ビス(4,4'-(p-トリフルオロメチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0374】

【化90】



10

【0375】

トリフルオロメチル4-ブロモベンゼン、ビス(4,4'-プロモベンジル)エーテルを主原料として実施例1と同様にして目的物を得た。

NMR (CDCl₃), 4.5(m, 4H), 7.2 - 8.3(m, 16H)

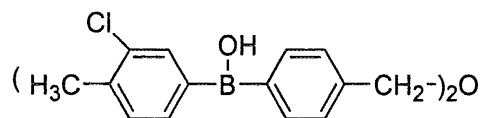
【0376】

実施例90

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0377】

【化91】



20

【0378】

2-クロル-4-プロモトルエン、ビス(4,4'-プロモベンジル)エーテルを主原料として実施例1と同様にして目的物を得た。

NMR (CDCl₃), 2.30(s, 6H), 4.60(m, 4H), 7.1 - 8.2(m, 14H)

CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで20%抑制

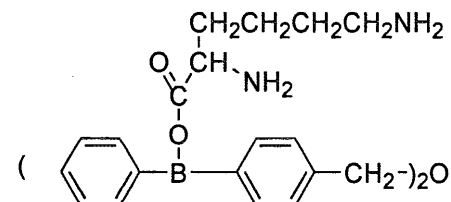
【0379】

実施例91

ビス(4,4'-(フェニル-リジンボリル)ベンジル)エーテル

【0380】

【化92】



40

【0381】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 9.7 mg、リジン塩酸塩 9.8 mgをエタノール0.7 mL中9.0 で1時間作用させて目的物 2.5 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.22(m, 8H), 2.80(m, 4H), 3.55(m, 4H), 4.11(m, 2H), 4.55(m, 18H)

【0382】

実施例92

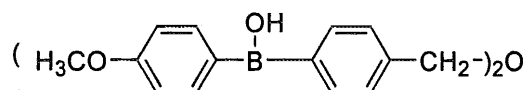
ビス(4,4'-(p-メトキシメチル-フェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エー

50

テル

【0383】

【化93】



【0384】

4-メトキシ-プロモベンゼン、ビス(4,4-プロモベンジル)エーテルを主原料として実施例1と同様にして目的物を得た。

10

NMR (CDCl₃), 3.82(m, 6H), 4.67(m, 4H), 6.9 - 7.6(m, 16H)

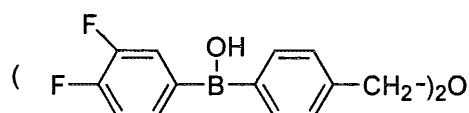
【0385】

実施例93

ビス(4,4'-(3,4-ジフルオロフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル

【0386】

【化94】



20

【0387】

3,4-ジフルオロプロモベンゼン、ビス(4,4-プロモベンジル)エーテルを主原料として実施例1と同様にして目的物を得た。

NMR (CDCl₃), 4.59(m, 4H), 6.8 - 7.8 (m, 14H)

【0388】

実施例94

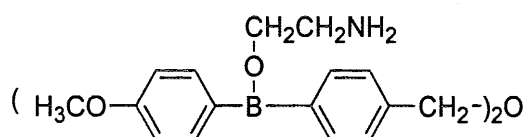
ビス(4,4'-(p-メトキシフェニル-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

87 mg

【0389】

【化95】

30



【0390】

ビス(4,4'-(p-メトキシメチル-フェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 56 mg, アミノエタノール 16 mg をエタノール 0.7 mL 中室温で3時間作用させて目的物 20 mg を得た

NMR (CDCl₃) 1.97(M, 4H), 2.77(M, 4H), 3.77(M, 6H), 4.46(M, 4H), 6.7 - 7.4(M, 16H)

40

本化合物の容量性カルシウム流入 (CCE) 抑制作用

CCE 3 μM で 100 % 抑制、1 μM で 0 % 抑制

【0391】

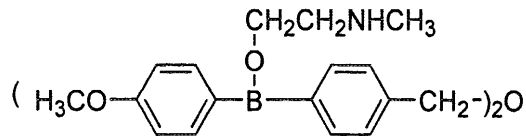
実施例95

ビス(4,4'-(p-メトキシフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)

エーテル

【0392】

【化96】



【0393】

ビス(4,4'-(p-メトキシメチル-フェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 5.6 mg, Nメチルアミノエタノール 2.1 mgをエタノール 0.7 mL中室温で3時間作用させて目的物 1.6 mgを得た

NMR (CDCl₃), 2.45(s, 6H), 2.80(m, 4H), 3.80(s, 6H), 4.11(m, 4H), 4.49(m, 4H), 6.9 - 7.7(m, 16H)

本化合物の容量性カルシウム流入 (CCE) 抑制作用

CCE 3 μMで80%抑制、1 μMで80%抑制

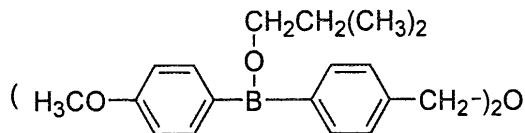
【0394】

実施例96

ビス(4,4'-(p-メトキシフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0395】

【化97】



【0396】

ビス(4,4'-(p-メトキシフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 8.5 mg、にN,N-ジメチルエタノールアミン 2.2 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 5.1 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.54(s, 12H), 2.80(m, 4H), 3.75(m, 6H), 4.17(m, 4H), 4.58(m, 4H), 6.8 - 7.7(m, 16H)

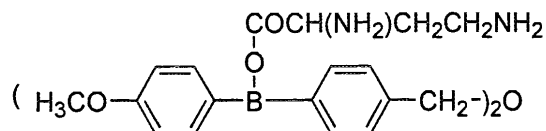
【0397】

実施例97

ビス(4,4'-(p-メトキシフェニル-2,4-ジアミノブチルサンボリル)ベンジル)エーテル

【0398】

【化98】



【0399】

ビス(4,4'-(p-メトキシフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 8.5 mgに2,4-ジアミノ酪酸塩酸塩 2.9 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 1.5 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.42(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.85(m, 4H), 4.59(m, 4H), 6.8 - 7.6(m, 16H)

【0400】

実施例98

10

20

30

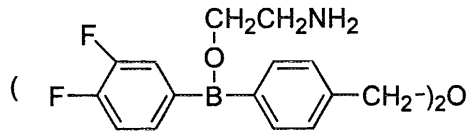
40

50

ビス(4,4'-((3,4-ジフルオロフェニル-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0401】

【化99】



【0402】

10

ビス(4,4'-((3,4-ジフルオロフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 85 mg、にエタノールアミン 14 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 15 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.93(m, 4H), 4.45(m, 4H), 6.8 - 7.6(m, 14H)

【0403】

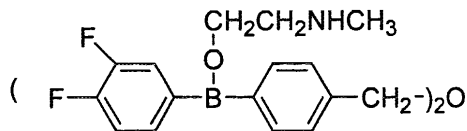
実施例99

ビス(4,4'-((3,4-ジフルオロフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0404】

【化100】

20



【0405】

ビス(4,4'-((3,4-ジフルオロフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 85 mg、にメチルエタノールアミン 17 mgをエタノール 0.6 mL中で作用させて目的物 18 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.29(s, 6H), 2.89(m, 4H), 3.87(m, 4H), 4.45(m, 4H), 6.9 - 7.7(m, 14H)

30

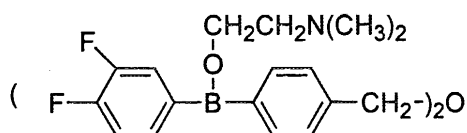
【0406】

実施例100

ビス(4,4'-((3,4-ジフルオロフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0407】

【化101】



40

【0408】

ビス(4,4'-((3,4-ジフルオロフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 49 mg、にジメチルエタノールアミン 20 mgをエタノール 0.6 mL中で作用させて目的物 15 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.41(s, 6H), 2.80(m, 4H), 3.91(m, 4H), 4.54(m, 4H), 7.0 - 7.6(m, 14H)

【0409】

実施例101

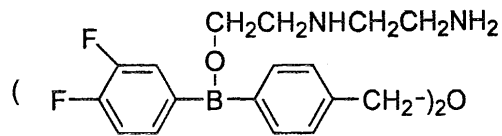
ビス(4,4'-((3,4-ジフルオロフェニル-N-アミノエチルアミノエトキシボリル

50

) ベンジル) エーテル

【0410】

【化102】



【0411】

ビス(4,4'-(3,4-ジフルオロフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 49 mg、にアミノエチルエタノールアミン 25 mgをエタノール0.6mL中で作用させて目的物 17 mgを得た。

NMR(CDCI₃), 2.62(m, 4H), 2.75(m, 4H), 3.02(m, 4H), 3.80(m, 4H), 4.55(m, 4H), 6.9 - 7.6(m, 14H)

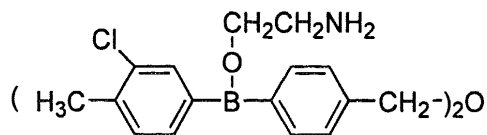
【0412】

実施例102

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0413】

【化103】



【0414】

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテルビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 99 mgにN,N-ジメチルエタノールアミン 22 mgをエタノール0.5mL中で作用させて目的物 5 mgを得た。

NMR(CDCI₃), 2.08(m, 6H), 2.89(m, 4H), 2.65(m, 4H), 4.50(m, 4H), 7.0 - 7.5(m, 6H)

本化合物の容量性カルシウム流入(CCE)抑制作用

CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで30%抑制

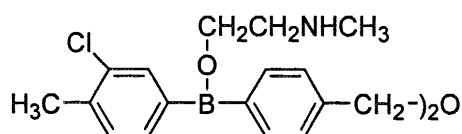
【0415】

実施例103

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-N-メチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0416】

【化104】



【0417】

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 99 mgにNメチルエタノールアミン 32 mgをエタノール0.5mL中で作用させて目的物 31 mgを得た。

NMR(CDCI₃), 2.16(s, 6H), 2.30(s, 6H), 2.70(m,m,4H), 3.80(m,4H), 4.45(m, 4H), 7.0 - 7.6(m, 14H)

10

20

30

40

50

CCE 3 μ Mで80 % 抑制、1 μ Mで30 % 抑制

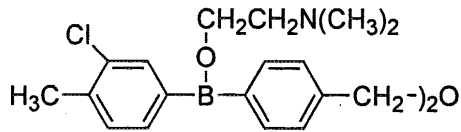
【0418】

実施例104

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0419】

【化105】



10

【0420】

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 9.9 mgにN,N-ジメチルエタノールアミン 2.2 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 5 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.3(m, 6H), 2.54(m, 6H), 2.86(m, 4H), 4.18(m, 4H), 4.49(m, 4H), 7.0 - 7.7(m, 14H)

CCE 3 μ Mで100 % 抑制、1 μ Mで20 % 抑制

【0421】

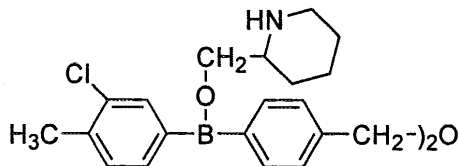
20

実施例105

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-2-ピペリジルメチルキシボリル)ベンジル)エーテル

【0422】

【化106】



30

【0423】

ビス(4,4'-(3-クロロ-4-メチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 9.9 mgに2-ヒドロキシメチルピペリジン 5.2 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 8.8 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.25(m, 4H), 1.59(m, 4H), 1.80(m, 4H), 1.30(m, 6H), 3.00(m, 4H), 3.50(m, 2H), 3.65(m, 4H), 7.0 - 7.6(m, 14H)

CCE 3 μ Mで100 % 抑制、1 μ Mで30 % 抑制

【0424】

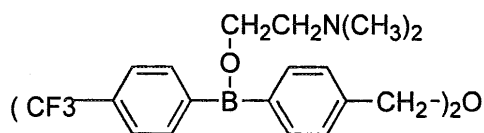
実施例106

40

ビス(4,4'-(p-トリフルオロメチルフェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0425】

【化107】



【0426】

50

ビス(4,4'-(p-トリフルロロメチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 8.5 mg、N,N-ジメチルエタノールアミン 3.1 mgをエタノール0.7 mL中で作用させて目的物 3.9 mgを得た

NMR (CDCl₃), 2.47(ws, 6H), 2.85(m, 4H), 4.10(m, 4H), 4.50(m, 4H), 7.1 - 7.8(m, m, 16H)
CCE 3 μMで100 % 抑制、1 μMで30 % 抑制

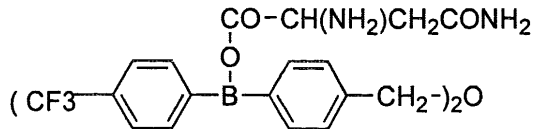
【0427】

実施例107

ビス(4,4'-(p-トリフルオロメチルフェニル-アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル

【0428】

【化108】



【0429】

ビス(4,4'-(p-トリフルロメチル-フェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 8.5 mg、アスパラギン 4.8 mgをエタノール0.7 mL中で作用させて目的物 8 mgを得た

NMR (DMSO-d₆), 2.3 - (m, 4H), 2.8 - 3.6(m, 10H), 4.3(m, 4H), 6.8 - 7.7(m, 16H)

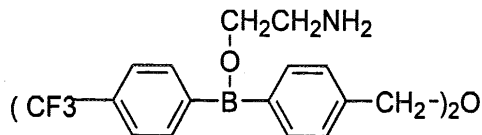
【0430】

実施例108

ビス(4,4'-(p-トリフルオロメチルフェニル-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0431】

【化109】



【0432】

ビス(4,4'-(p-トリフルオロメチルフェニル-ヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 9.2 mg、エタノールアミン 2.3 mgをエタノール0.7 mL中で作用させて目的物 2.8 mgを得た

NMR (CDCl₃), 2.31(m, 4H), 2.91(m, 4H), 3.67(m, 4H), 4.52(m, 4H), 7.1 - 7.7(m, 16H)

CCE 3 μMで100 % 抑制、1 μMで20 % 抑制

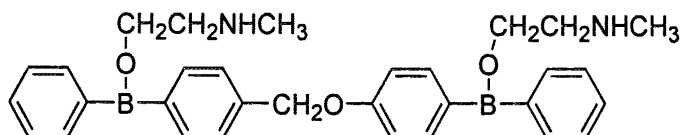
【0433】

実施例109

(4-フェニル-N-メチルアミノエトキシボリルフェニル)4'-(Nメチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル

【0434】

【化110】



10

20

30

40

50

【0435】

(4-フェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-フェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル 5.7 mg、Nメチルエタノールアミン 2.3 mgより実施例3と同様にして目的物 6.8 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.06(m, 6H), 2.65(n, 4H), 3.68(m, 4H), 5.01(m, 2H), 6.8 - 7.6(m, 18H)
CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで80%抑制

【0436】

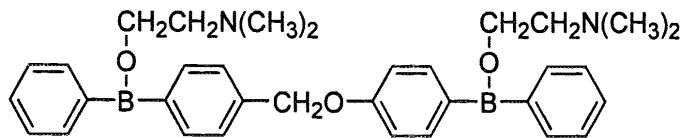
実施例110

(4-フェニル-N,N-ジメチルアミノエトキシボリルフェニル)4'-(N,N-ジメチルアミノエトキシボリルベンジル)エーテル

10

【0437】

【化111】



【0438】

(4-フェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-フェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル 5.7 mg、NNジメチルエタノールアミン 2.6 mgより実施例3と同様にして目的物 8.0 mgを得た。

20

NMR (CDCl₃), 2.45(m, 12H), 2.79(m, 4H), 4.10(m, 4H), 5.03(m, 2H), 6.8 - 7.8(m, 18H)

CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで20%抑制

【0439】

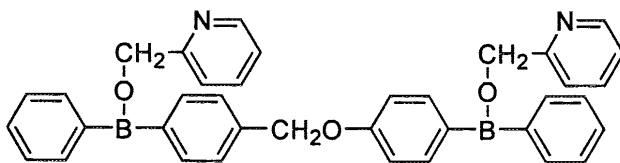
実施例111

(4-フェニル-2-ピリジルメトキシボリルフェニル)(4'-フェニル-2-ピリジルメトキシボリルベンジル)エーテル

【0440】

【化112】

30



【0441】

(4-フェニルヒドロキシボリルフェニル)(4'-フェニルヒドロキシボリルベンジル)エーテル 5.7 mg、ヒドロキシメチルピリジン 3.3 mgより実施例3と同様にして目的物 4.8 mgを得た。

40

NMR (CDCl₃), 5.03(m, 2H), 5.28(m, 4H), 6.9 - 8.3(m, 26H)

CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで20%抑制

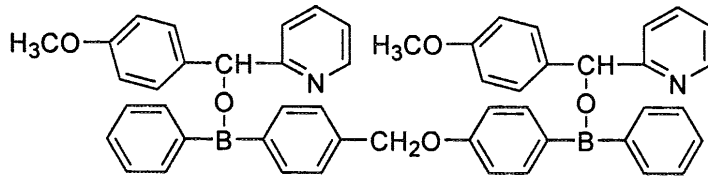
【0442】

実施例112

4-(フェニル-p-メトキシフェニル-2-ピリジルメトキシボリル)-フェニル4'-(p-メトキシフェニル-2-ピリジルメトキシボリル)ベンジルエーテル

【0443】

【化 1 1 3】



【 0 4 4 4】

(4 - フェニルヒドロキシボリルフェニル) (4' - フェニルヒドロキシボリルベンジル) エーテル 5.7 mg、1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ピリジル) メタノール 6.3 mgより実施例 3 と同様にして目的物 8.9 mgを得た

NMR (CDCl₃), 3.81(m, 6H), 5.02(m, 2H), 6.07(m, 4H), 6.9 - 7.8(m, 36H)

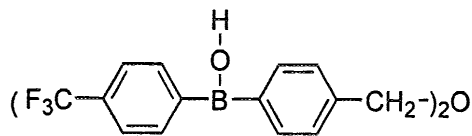
【 0 4 4 5】

実施例 113

ビス(4, 4' - (フェニル - 3 - ピペリジルオキシボリル) フェニル) エーテル

【 0 4 4 6】

【化 1 1 4】



20

【 0 4 4 7】

トリフルオロメチル - プロモベンゼン、ビス(4, 4 - プロモベンジル) エーテルを主原料として実施例 1 と同様にして目的物を得た。

NMR (CDCl₃), 4.42(m, 4H), 7.0 - 8.1(m, 16H)

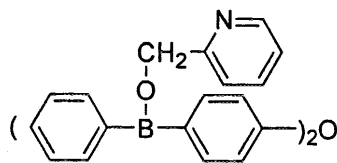
【 0 4 4 8】

実施例 114

ビス(4, 4' - (フェニル - 2 - ピリジルメトキシボリル) フェニル) エーテル

【 0 4 4 9】

【化 1 1 5】



【 0 4 5 0】

ビス(4, 4' - (フェニルヒドロキシボリル) フェニル) エーテル 4.2 mg、2 - ヒドロキシメチルピリジン 2.0 mgをエタノール 0.25 mL中で作用させて目的物 3.8 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 5.28(s, 4H), 6.8 - 8.4(m, 26H)

40

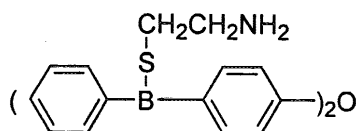
【 0 4 5 1】

実施例 115

ビス(4, 4' - (フェニル - アミノチオエトキシボリル) フェニル) エーテル

【 0 4 5 2】

【化 1 1 6】



50

【0453】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 4.2 mg、2-アミノエタノール 1.8 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 3.6 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.67(m, 4H), 2.91(m, 4H), 3.30, 6.9 - 7.6(m, 18H)

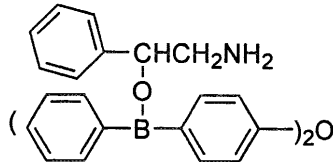
【0454】

実施例116

ビス(4,4'-(フェニル-2-アミノ-1-フェニルエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0455】

【化117】



10

【0456】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 4.2 mg、2-アミノフェニルエタノール 3.0 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 4.1 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.85(m, 4H), 3.35(m, 4H), 5.10(m, 2H), 6.9 - 7.7(m, 18H)

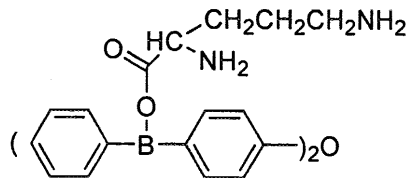
【0457】

実施例117

ビス(4,4'-(フェニル-オルニチンボリル)フェニル)エーテル

【0458】

【化118】



30

【0459】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 3.7 mg、2,4-ジアミノラク酸塩酸塩 3.5 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 4.4 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆), 1.20(m, 4H), 2.50(m, 2H), 3.20(m, 4H), 6.7 - 7.8(m, 18H)

CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで80%抑制

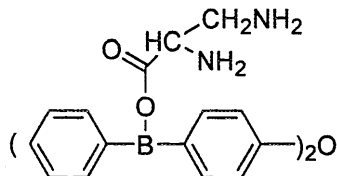
【0460】

実施例118

ビス(4,4'-(フェニル-2,3-ジアミノプロピオン酸ボリル)フェニル)エーテル

【0461】

【化119】



40

【0462】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 3.7 mg、2,4-ジアミノプロピオン酸塩酸塩 2.6 mgをエタノール 0.5 mL中で作用させて目的物 3.2 mgを得た。

。

50

NMR (DMSO-d₆), 2.3 - 2.4(m, 4H), 2.7 - 3.0(m, 10H), 6.7 - 7.4(m, 18H)

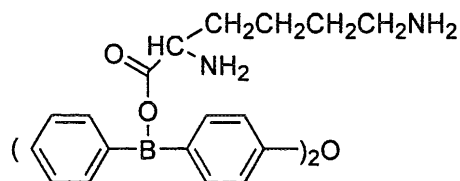
【0463】

実施例119

ビス(4,4'-(フェニル-リジンボリル)フェニル)エーテル

【0464】

【化120】



10

【0465】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 37 mg、リジン塩酸塩 35 mgをエタノール0.25 mL中で作用させて目的物 25 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆), 0.80(m, 4H), 1.10(m, 4H), 1.60(m, 4H), 2.2(m, 8H), 2.70(m, 4H), 6.8 - 7.2(m, 18H)

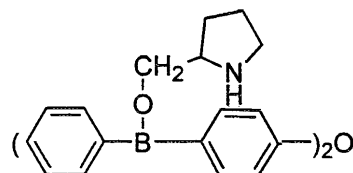
【0466】

実施例120

ビス(4,4'-(フェニル-2-ピロリジンメトキシボリル)フェニル)エーテル

【0467】

【化121】



20

【0468】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 37 mg、2-ピロリジンメタノール 19 mgをエタノール0.25 mL中で作用させて目的物 38 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.6(m, 4H), 2.0(m, 4H), 2.8(m, 4H), 3.5 - 3.8(m, 4H), 6.8 - 7.6(m, 18H)

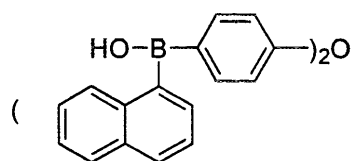
【0469】

実施例121

ビス(4,4'-(ナフチルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル

【0470】

【化122】



40

【0471】

1-ブロモナフタレン、ビス(4,4'-(ブromoフェニル)エーテル)を主原料として実施例1と同様にして目的物を得た

NMR (CDCl₃), 6.0 - 7.8(m, 22H)

【0472】

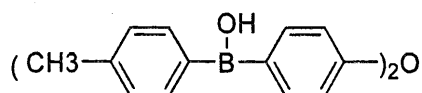
実施例122

50

ビス(4,4'-(トリルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル

【0473】

【化123】



【0474】

4-プロモトルエン、ビス(4,4'-プロモフェニル)エーテルを主原料として実施例1と同様にして目的物を得た

10

NMR (CDCl₃), 1.37(s, 6H), 6.9 - 7.9(m, 16H)

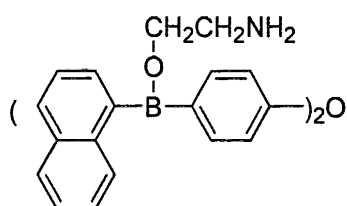
【0475】

実施例123

ビス(4,4'-(ナフチル-アミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0476】

【化124】



20

【0477】

ビス(4,4'-(ナフチル-ヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 8.6 mg、エタノールアミン 2.2 mg をエタノール 0.25 mL 中で作用させて目的物 8.1 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 2.72(m, 4H), 2.99(m, 4H), 3.83(m, 4H), 6.7 - 7.5(m, 22H)

【0478】

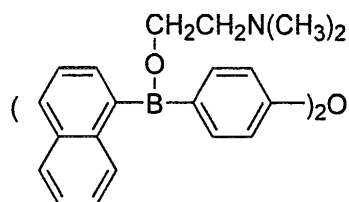
実施例124

ビス(4,4'-(ナフチルジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

30

【0479】

【化125】



【0480】

ビス(4,4'-(ナフチル-ヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 8.6 mg、ジメチルエタノールアミン 3.1 mg をエタノール 0.25 mL 中で作用させて目的物 3.2 mg を得た。

40

NMR (CDCl₃), 2.35(m, 12H), 2.73(m, 4H), 2.87(m, 4H), 7.65 - 7.8(m, 22H)

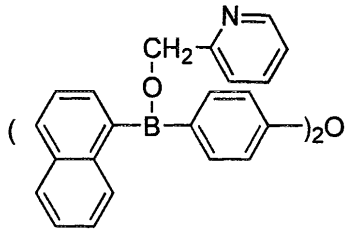
【0481】

実施例125

ビス(4,4'-(ナフチル2-ピリジリメトキシボリル)フェニル)エーテル

【0482】

【化126】



【0483】

ビス(4,4'-(ナフチル-ヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 8.6 mg、2-ヒドロキシピリジン 3.9 mg をエタノール 0.6 mL 中で作用させて目的物 3.9 mg を得た。
NMR (CDCl₃), 5.21(s, 4H), 6.8 - 7.50(m, 22H)

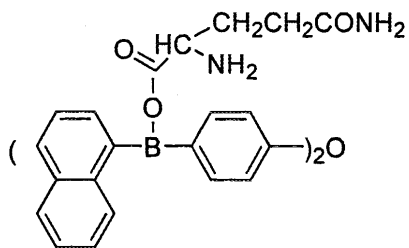
【0484】

実施例126

ビス(4,4'-(ナフチルグルタミンボリル)フェニル)エーテル

【0485】

【化127】



【0486】

ビス(4,4'-(ナフチル-ヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 8.6 mg、グルタミン 5.2 mg をエタノール 0.6 mL 中で作用させて目的物 4.6 mg を得た。
NMR (DMSO-d₆), 2.20(m, 4H), 3.4(m, 8H), 4.35(m, 2H), 6.7 - 7.8(m, 24H)

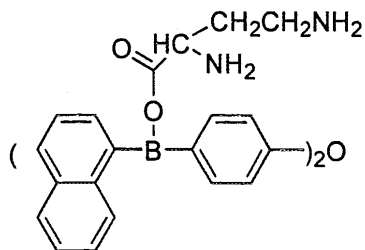
【0487】

実施例127

ビス(4,4'-(ナフチル2,4-ジアミノプロピオン酸ボリル)フェニル)エーテル

【0488】

【化128】



【0489】

ビス(4,4'-(ナフチル-ヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 8.6 mg、エタノールアミン 2.2 mg をエタノール 0.25 mL 中で作用させて目的物 8.1 mg を得た。
NMR (DMSO-d₆), 1.74(m, 4H), 2.45(m, 4H), 3.6 - 3.8(m, 8H), 7.3 - 7.8(m, 22H)

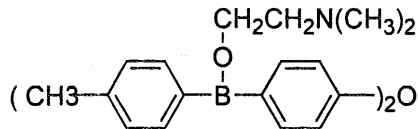
【0490】

実施例128

ビス(4,4'-(トリルジメチルアミノエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0491】

【化129】



【0492】

4,4' - (4 - メチルフェニルヒドロキシボリル) ジフェニルエーテル 8.2 mg、N,N - ジメチルアミノエタノール 3.5 mg をエタノール 0.25 mL 中で作用させて目的物 3.9 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 1.94(m, 4H), 2.39(s, 6H), 3.79(m, 4H), 6.8 - 7.9(m, 16H)

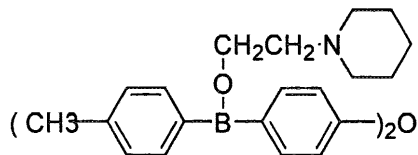
【0493】

実施例129

ビス(4,4' - (トリルピペラジリエトキシボリル)フェニル)エーテル

【0494】

【化130】



【0495】

4,4' - (4 - メチルフェニルヒドロキシボリル) ジフェニルエーテル 8.1 mg、ピペラジンエタノール 5.3 mg をエタノール 0.6 mL 中で作用させて目的物 7.1 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 2.51(m, 12H), 2.89(m, 6H), 3.38(m, 12H), 3.67(m, 4H), 6.8 - 7.9(m, 16H)

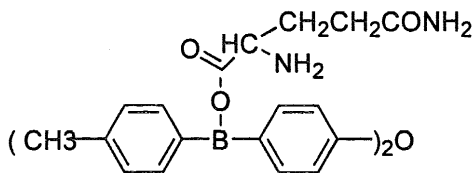
【0496】

実施例130

ビス(4,4' - (トリルグルタミンボリル)フェニル)エーテル

【0497】

【化131】



【0498】

4,4' - (4 - メチルフェニルヒドロキシボリル) ジフェニルエーテル 8.2 mg、アスパラギン 8.1 mg をエタノール 0.6 mL 中で作用させて目的物 3.7 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆), 2.50(s, 6H), 2.73(m, 4H), 3.5 - 3.7(m, 4H), 6.9 - 7.8(m, 16H)

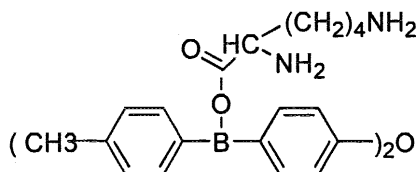
【0499】

実施例131

ビス(4,4' - (トリルリジンボリル)フェニル)エーテル

【0500】

【化132】



10

20

30

40

50

【0501】

4,4'-(4-メチルフェニルヒドロキシボリル)ジフェニルエーテル 82 mg、リジン 73 mg をエタノール 0.6 mL 中で作用させて目的物 76 mg を得た。

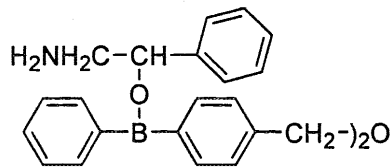
【0502】

実施例132

ビス(4,4'-(フェニル-2-アミノ-1-フェニルエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0503】

【化133】



10

【0504】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 26.5 mg、2-アミノフェニルエタノール 26.5 mg、をエタノール 0.6 mL 中で作用させて目的物 52 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 2.10(m, 4H), 2.85(m, 2H), 4.53(m, 4H), 7.1 - 7.4(m, 28H)

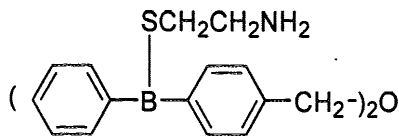
【0505】

実施例133

ビス(4,4'-(フェニル-アミノチオエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0506】

【化134】



20

30

【0507】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 23.5 mg、2-アミノエタンチオール 8.93 mg、をエタノール 3 mL 中で作用させて目的物 32 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 2.74(m, 4H), 3.64(m, 8H), 4.51(m, 4H), 7.01 - 7.55(m, 18H)

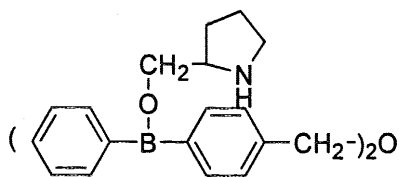
【0508】

実施例134

ビス(4,4'-(フェニル-2-ピロリジンメトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0509】

【化135】



40

【0510】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 23.5 mg、2-ピロリジンメタノール 14 mg、をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 35 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 1.50(m, 8H), 2.65(m, 6H), 4.49(m, 4H), 7.15 - 7.42(m, 18H)

50

CCE 3 μ Mで100 % 抑制、1 μ Mで20 % 抑制

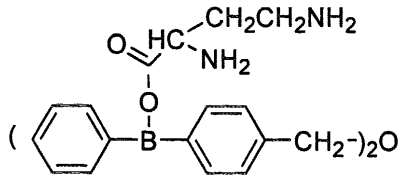
【0511】

実施例135

ビス(4,4'-(フェニル-2,4-ジアミノラク酸ボリル)ベンジル)エーテル

【0512】

【化136】



10

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 2.6 mg、2,4-ジアミノ酪酸 2.6 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 3.5 mgを得た。

NMR(DMSO- d_6), 0.9(m, 4H), 1.2 - 1.5(m, 6H), 1.8 - 2.8(m, 10H), 6.8 - 7.3(m, 18H)

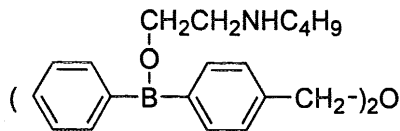
【0513】

実施例136

ビス(4,4'-(フェニル-ブチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0514】

【化137】



20

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 40.6 mg、N-n-ブチルエタノールアミン 2.3 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 3.5 mgを得た。

NMR(CDC $_3$), 0.83(t, 6H), 1.21(m, 4H), 1.45(m, 4H), 2.83(m, 4H), 4.01(m, 4H), 4.51(s, 4H), 7.2 - 7.6(m, 18H)

30

CCE 3 μ Mで100 % 抑制、1 μ Mで30 %

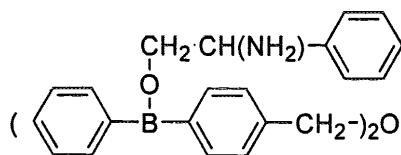
【0515】

実施例137

ビス(4,4'-(フェニル-フェニルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0516】

【化138】



40

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 40.6 mg、フェニルグリシノール 1.4 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 4.3 mgを得た。

NMR(CDC $_3$), 4.12(m, 2H), 4.36(m, 4H), 4.41(m, 4H), 7.15 - 7.55(m, 18H)

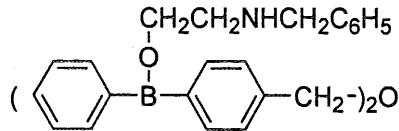
【0517】

実施例138

ビス(4,4'-(フェニル-ベンジルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0518】

【化139】



【0519】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、ベンジルエタノールアミン 1.6 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 4.3 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.82(m, 4H), 3.79(m, 4H), 3.97(m, 4H), 4.47(s, 4H), 7.2 - 7.6(m, 18H)

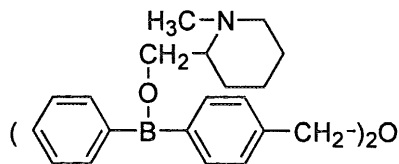
【0520】

実施例139

ビス(4,4'-(フェニル-N-メチルピペリジン-メトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0521】

【化140】



20

【0522】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、Nメチルピペリジン 2-メタノール 2.6 mg、をエタノール 1 mL中で作用させて目的物 4.0 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.50 - 1.60(m, 12H), 2.45(m, 4H), 2.63(m, 6H), 3.00(m, 2H), 4.02(m, 4H), 4.50(m, 4H), 7.1 - 7.8(m, 18H)

CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで40%抑制

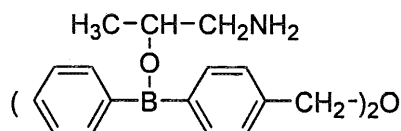
【0523】

実施例140

ビス(4,4'-(フェニル-1-メチル-2-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0524】

【化141】



40

【0525】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、1-アミノプロパノール 1.8 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 4.0 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.18(m, 6H), 1.92(m, 4H), 3.65(m, 2H), 3.80(m, 4H), 4.50(s, 4H), 7.1 - 7.5(m, 18H)

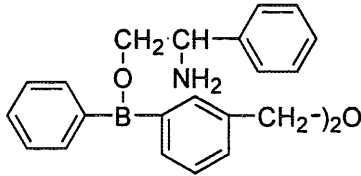
【0526】

実施例141

ビス(4,4'-(フェニル-1-ピペリジリエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0527】

【化145】



【0537】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、フェニルグリシノール 2.8 mg をメタノール 1 mL 中で作用させて目的物 4.0 mg を得た。

10

NMR (CDCl₃), 2.8 - 2.9(m, 2H), 3.52(m, 4H), 4.54(m, 4H), 6.8 - 7.5(m, 28H)

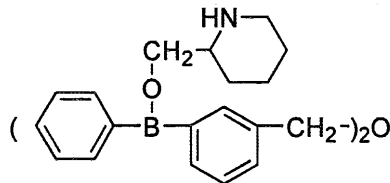
【0538】

実施例145

ビス(3,3'-(フェニル-2-ピペラジリメトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0539】

【化146】



20

【0540】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、ピペリジン 2-メタノール 2.6 mg、をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 4.2 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 1.54(m, 12H), 2.52(m, 4H), 2.94(m, 2H), 4.15(m, 4H), 4.53(s, 4H), 7.1 - 7.7(m, 18H)

【0541】

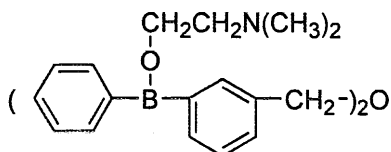
実施例146

ビス(3,3'-(フェニル-ジメチルアミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

30

【0542】

【化147】



【0543】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、ジメチルアミノエタノール 1.9 mg、をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 4.5 mg を得た。

40

NMR (CDCl₃), 2.38(s, 6H), 2.73(m, 4H), 3.80(m, 4H), 4.47(m, 4H), 7.2 - 7.7(m, 18H)

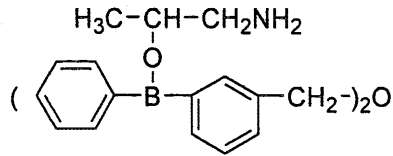
【0544】

実施例147

ビス(3,3'-(フェニル-1-メチル-2-アミノエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0545】

【化148】



【0546】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、1-アミノ-2-プロパノール 1.7 mg、をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 4.2 mg を得た。
NMR (CDCl₃), 1.31(m, 6H), 2.4(m, 4H), 3.8(m, 2H), 4.58(m, 4H), 7.1 - 7.4(m, 18H)

10

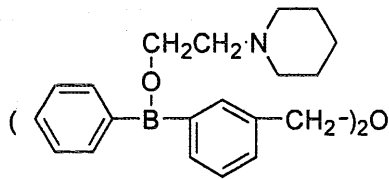
【0547】

実施例148

ビス(3,3'-(フェニル-2-ピペリジルエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0548】

【化149】



20

【0549】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン 2.6 mg、をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 3.6 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 1.43(m, 4H), 1.63(m, 8H), 2.83(m, 12H), 3.43(m, 4H), 4.54(s, 4H), 7.2 - 7.8(m, 18H)

【0550】

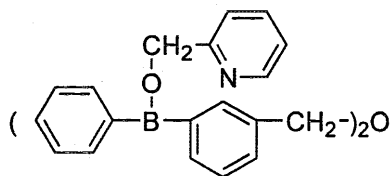
実施例149

ビス(3,3'-(フェニル-2-ピリジリメトキシボリル)ベンジル)エーテル

30

【0551】

【化150】



【0552】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、2-アミノフェニルエタノール 2.8 mg をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 4.6 mg を得た。

40

NMR (CDCl₃), 4.47(m, 4H), 5.30(m, 4H), 7.0 - 8.2(m, 26H)

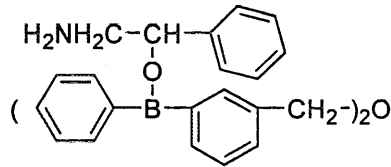
【0553】

実施例150

ビス(3,3'-(フェニル-2-アミノ-1-フェニルエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0554】

【化151】



【0555】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、2-アミノフェニルエタノール 2.8 mg、をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 4.6 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 2.5 - 2.9(m, 4H), 4.12(m, 2H), 5.52(m, 4H), 6.8 - 7.8(m, 28H)

CCE 3 μM で 100 % 抑制、1 μM で 50 % 抑制

10

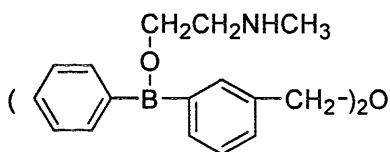
【0556】

実施例151

ビス(3,3'-(フェニル-Nメチルエトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0557】

【化152】



20

【0558】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、Nメチルエタノールアミン 1.7 mg をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 1.6 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 2.07(s, 6H), 2.72(m, 4H), 3.85(m, 4H), 4.49(s, 4H), 7.0 - 7.7(m, 18H)

CCE 3 μM で 100 % 抑制、1 μM で 60 % 抑制

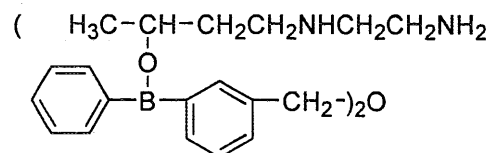
【0559】

実施例152

ビス(3,3'-(フェニル-N-アミノエチル-1-メチル-3-アミノプロポキシボリル)ベンジル)エーテル

【0560】

【化153】



40

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、N-(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン 2.6 mg をエタノール 1 mL 中で作用させて目的物 5.0 mg を得た。

NMR (CDCl₃), 1.20(m, 4H), 1.9(m, 6H), 2.6 - 3.0(m, 12H), 4.09(m, 3H), 5.1(m, 4H), 7.0 - 7.6(m, 18H)

CCE 3 μM で 80 % 抑制、1 μM で 40 % 抑制

【0561】

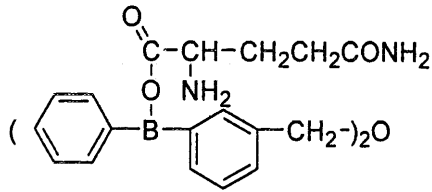
実施例153

ビス(3,3'-(フェニル-グルタミンボリル)ベンジル)エーテル

【0562】

50

【化154】



【0563】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、グルタミン 2.9 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 5.2 mgを得た。

10

NMR (DMSO-d₆), 1.8 - 2.1(m, 4H), 2.3(m, 4H), 3.6 - 4.2(m, 4H), 6.0 - 7.6(m, 18H)

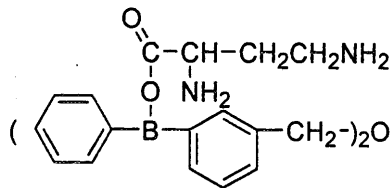
【0564】

実施例154

ビス(3,3'-(フェニル-2,4-ジアミノ酪酸ボリル)ベンジル)エーテル

【0565】

【化155】



20

【0566】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、2,4-ジアミノ酪酸 3.8 mgをエタノール 1 mL中 70 °C で作用させて目的物 1.7 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆), 2.18(m, 4H), 2.98(m, 4H), 3.77(m, 4H), 4.50(m, 4H), 6.8 - 7.6(m, 18H)

【0567】

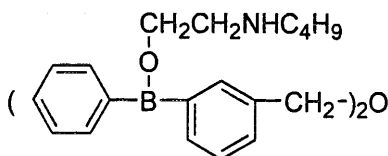
実施例155

ビス(3,3'-(フェニル-N-ブチルアミノエチルボリル)ベンジル)エーテル

30

【0568】

【化156】



【0569】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.4 mg、N-ブチルエタノールアミン 2.4 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 3.8 mgを得た。

40

NMR(CDCl₃), 0.81(s, 6H), 1.15(m, 4H), 1.40(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.91(m, 4H), 3.99(m, 4H), 4.52(s, 4H), 7.2 - 7.6(m, 18H)

CCE 3 μMで100%抑制、1 μMで95%抑制

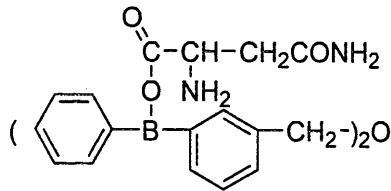
【0570】

実施例156

ビス(3,3'-(フェニル-アスパラギンボリル)ベンジル)エーテル

【0571】

【化157】



【0572】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、アスパラギン 2.6 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 2.3 mgを得た。

10

NMR (DMSO-d₆), 2.50(m, 4H), 2.78(m, 4H), 3.79(m, 2H), 4.52(m, 4H), 7.0 - 7.7(m, 8H)

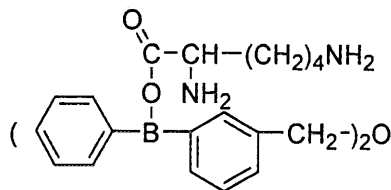
【0573】

実施例157

ビス(3,3'-(フェニル-リジンボリル)ベンジル)エーテル

【0574】

【化158】



20

【0575】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、リジン 3.7 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 5.0 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆), 1.24(m, 8H), 2.28(m, 4H), 2.49(m, 2H), 4.3(m, 4H), 6.8 - 7.7(m, 18H)

【0576】

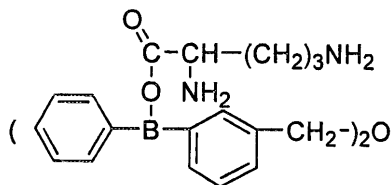
実施例158

ビス(3,3'-(フェニル-オルニチンボリル)ベンジル)エーテル

30

【0577】

【化159】



【0578】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、オルニチン 4.4 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 5.4 mgを得た。

40

NMR(DMSO-d₆), 1.50(m, 4H), 1.79(m, 4H), 2.42(m, 2H), 3.85(m, 4H), 4.42(m, 4H), 6.8 - 7.7(m, 18H)

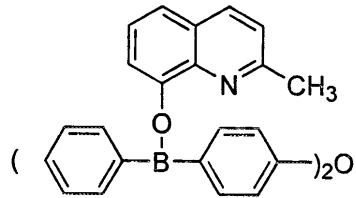
【0579】

実施例159

ビス(4,4'-(フェニル-2-メチル-8-キノリノオキシボリル)フェニル)エーテル

【0580】

【化160】



【0581】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 3.2 mg、2-メチル-8-ヒドロキシキノリン 2.7 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 2.5 mgを得た。

10

NMR (CDCl₃), 3.72(s, 6H), 7.0 - 8.3(m, 28H)

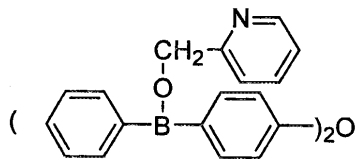
【0582】

実施例160

ビス(4,4'-(フェニル-2-ピリジルメトオキシボリル)フェニル)エーテル

【0583】

【化161】



20

【0584】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル 6.8 mg、2-ピリジルメタノール 3.9 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 2.8 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 5.30(s, 4H), 6.9 - 8.4(m, 26H)

CCE 10 μMで100%抑制、3 μMで0%抑制

30

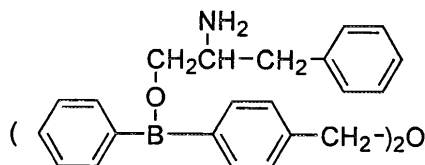
【0585】

実施例161

ビス(4,4'-(フェニル-2-ベンジル-2-アミノ-エトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0586】

【化162】



40

【0587】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル 4.1 mg、2-アミノ-3-フェニルプロパノール 1.0 mgをエタノール 1 mL中で作用させて目的物 9 mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.92(m, 4H), 2.76(m, 2H), 3.98(m, 4H), 4.49(m, 4H), 7.7 - 7.5(m, 18H)

【0588】

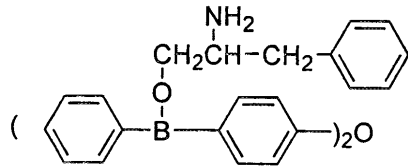
実施例162

50

ビス(4,4'-(フェニル-2-ベンジル-2-アミノ-エトキシボリル)フェニル)エーテル

【0589】

【化163】



10

【0590】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル7.7mg、2-アミノ-3-フェニルプロパノール7.5mgをアセトニトリル1mL中で作用させて目的物7.3mgを得た。

NMR (CDCl₃), 2.50(m, 4H), 2.75(m, 2H), 4.45(m, 4H), 7.0-7.7(m, 28H)

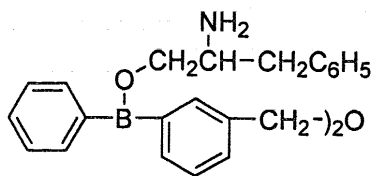
【0591】

実施例163

ビス(3,3'-(フェニル-2-ベンジル-2-アミノ-エトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0592】

【化164】



20

【0593】

ビス(3,3'-(フェニルヒドロキシボリル)ベンジル)エーテル3.4mg、2-アミノ-3-フェニルプロパノール2.6mgをエタノール1mL中で作用させて目的物6mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.96(m, 4H), 2.35(m, 2H), 3.00(2H), 3.34(m, 2H), 4.50(m, 4H), 4.64(m, 4H), 6.8-7.4(m, 28H)

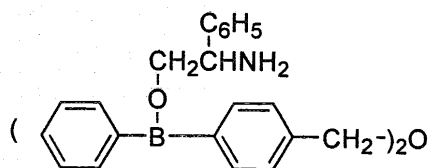
【0594】

実施例164

ビス(4,4'-(フェニル-2-フェニル-2-アミノ-エトキシボリル)ベンジル)エーテル

【0595】

【化165】



40

【0596】

ビス(4,4'-(フェニルヒドロキシボリル)フェニル)エーテル5.2mg、2-アミノ-3-フェニルプロパノール2.7mgをエタノール0.5mL中で作用させて目的物1.2mgを得た。

NMR (CDCl₃), 1.74(m, 4H), 3.35(m, 2H), 4.00(m, 4H), 4.52(m, 4H), 7.0-7.7(m, 28H)

50

)CCE 10 μ Mで100%抑制、3 μ Mで100%抑制

【産業上の利用可能性】

【0597】

本発明のビスホウ素化合物は、 IP_3 レセプター活性化または容量性カルシウム流入により異常に高まった細胞内のカルシウム濃度を有効に低下させる薬剤であり、したがって細胞内のカルシウムの濃度の上昇を強く抑制する作用を有するため、細胞内カルシウム濃度の上昇に起因した種々の疾患、例えば血管収縮や透過性の制御、気道の制御、消化管の運動、ニューロンの分化や神経成長円錐の調節、フェロモン受容、平滑筋の収縮等の制御を必要とする疾患、具体的には、心臓または脳における虚血性疾患、心肥大、腎疾患、高血圧、脳血管れん縮、膵炎、喘息、免疫不全症、アレルギー症、アルツハイマー病等の疾患の予防及び/又は治療剤として利用可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/08 (2006.01)		A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 1/18 (2006.01)		A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 37/08
		A 6 1 P 25/28

(72)発明者 鈴木 商信
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内

(72)発明者 中村 健
東京都中央区月島 1 - 8 - 1 - 1 9 0 3

審査官 上村 直子

(56)参考文献 特開平 0 5 - 2 1 3 7 6 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 3 8 1 4 0 (W O , A 2)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 3 3 0 0 2 (W O , A 1)
COUTTS, I.G.C. and MUSGRAVE, O.C., Organoboron compounds. Part IX. Diborinic acids and their derivatives, Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic, 1 9 7 0 年, No .16, p.2225-2227

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 F 5 / 0 2
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)