

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07F 5/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03804989.9

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1325504C

[22] 申请日 2003.1.9 [21] 申请号 03804989.9
[30] 优先权
[32] 2002. 1. 10 [33] US [31] 60/347,811
[86] 国际申请 PCT/US2003/000768 2003. 1. 9
[87] 国际公布 WO2003/059916 英 2003. 7. 24
[85] 进入国家阶段日期 2004. 8. 31
[73] 专利权人 宾夕法尼亚州研究基金会
地址 美国宾夕法尼亚州
[72] 发明人 阿利·塔瓦索利
斯蒂芬·J·本科维克
[56] 参考文献
WO0244184A2 2002. 6. 6
WO0075142A2 2000. 12. 14
含硼抗癌化合物的研究 张国敏 等, 有机化学, 第 6 期 1982

杂芳基硼化合物的合成 黄世文 等, 武汉大学学报(自然科学版), 第 45 卷第 2 期 1999

审查员 林琳

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬 巫肖南

权利要求书 3 页 说明书 26 页

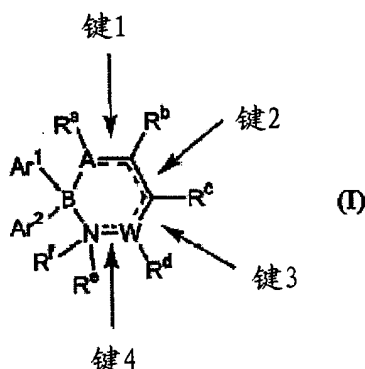
[54] 发明名称

制备二芳基硼酸烷基酯和络合的二芳基硼酸的方法

[57] 摘要

本发明提供由二芳基硼酸烷基酯制备络合的二烷基硼酸的方法。

1. 一种制备式 I 化合物的方法:



其中

A 是 N、O 或 S;

W 是 C_p , 其中 p 是 0 或 1;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 相同或不同并且独立地是氢、卤素、硝基、亚硝基、 C_1 - C_6 烷基、芳基或取代的芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、或环烷基或环烷基烷氧基, 其中每个环烷基基团具有 3-7 个环原子, 其中该环烷基的至多两个环原子可任选是选自硫、氧和氮的杂原子, 以及其中烷基、芳基或环烷基基团任选被卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基、芳基或取代的芳基、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、酯或硫酸盐取代, 或者其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 可通过芳族、脂肪族、杂芳族、杂脂肪族的环结构或其取代方式连接在一起, 其中当 A 是 O 或 S 时, R^a 不存在, 以及当 $p=0$ 时, R^d 不存在;

R^f 是氢或不存在; 和

其中

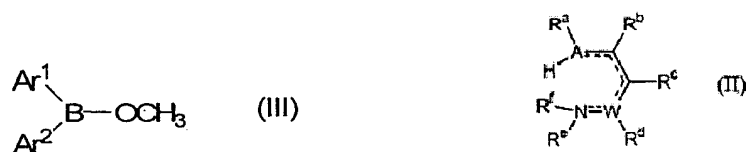
Ar^1 和 Ar^2 可以相同或不同并且各自独立地是噻吩基、芳基或在一个或多个位置上被卤素、硝基、亚硝基、 C_1 - C_6 烷基、芳基或取代的芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、或环烷基或环烷基烷氧基取代的芳基, 其中每个环烷基基团具有 3-7 个环原子, 其中该环烷基的至多两个环原子可任选是选自硫、氧和氮的杂原子, 以及其中烷基、

芳基或环烷基基团任选被卤素、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基、芳基或取代的芳基、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、酯或硫酸盐取代，和

其中

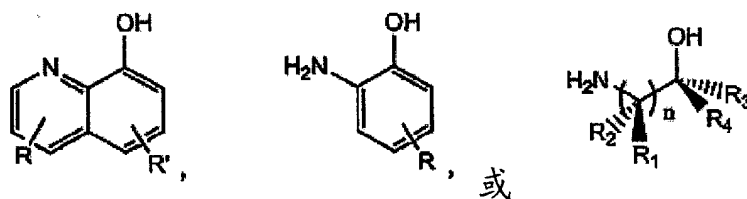
键 1、键 2、键 3 和键 4 独立地是单键或双键，条件是当 A 是 S 或 O 时，键 1 是单键，以及当 A 是 N 时，键 1 是双键，所述方法包括步骤：

式 III 的二芳基硼酸甲基酯与式 II 的化合物反应，生成式 I 的化合物



其中式 III 的二芳基硼酸甲基酯与式 II 的化合物的当量比值为约 1: 约 0.9。

2. 权利要求 1 的方法，其中式 II 的化合物是：



其中，

n 是 1 或 2；

R 和 R' 相同或不同并且独立地是氢、卤素、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基、芳基或取代的芳基、卤素、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、酯或硫酸盐，和

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 相同或不同并且独立地是氢、卤素、硝基、亚硝基、C₁-C₆烷基、芳基或取代的芳基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基烷基、或环烷基或环烷基烷氧基，其中每个环烷基基团具有 3-7 个环原子，其中该环烷基的至多两个环原子可任选是选自硫、氧和氮的杂原子，以及其中烷基、芳基或环烷基基团任选被卤素、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基、芳基或取代的芳基、卤素、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、

酯或硫酸盐取代，或者其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可通过芳族、脂肪族、杂芳族、杂脂肪族的环结构或其取代方式连接在一起。

3. 权利要求 1 的方法，其中式 III 的二芳基硼酸甲基酯是通过硼酸三甲基酯与金属有机试剂反应制备的。

4. 权利要求 3 的方法，其中金属有机试剂是格氏试剂或锂试剂。

5. 权利要求 3 的方法，其中硼酸三甲基酯与金属有机试剂的当量比值为约 1: 约 2。

6. 权利要求 3 的方法，还包括用甲醇处理反应产物的步骤。

制备二芳基硼酸烷基酯和络合的二芳基硼酸的方法

相关申请的交叉引用

本申请要求 2002 年 1 月 9 日申请的 U.S. 临时申请 60/347,811 的优先权，其内容在此整篇引入作为参考文献。

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及制备二芳基硼酸烷基酯的方法和制备络合的二芳基硼酸的方法，其中二芳基硼酸烷基酯和络合的二芳基硼酸均可用作抗菌剂。

2. 相关技术的描述

N-O 络合的二芳基硼酸是已知的一类有效的药物。例如，这种化合物能够抑制细菌细胞中的腺嘌呤 DNA 甲基转移酶，由此对产生腺嘌呤 DNA 甲基转移酶的任何细菌物种表现出抗菌、抑制生长的性质。抗菌二芳基硼酸描述在国际申请公布号 WO 00/75142 中。

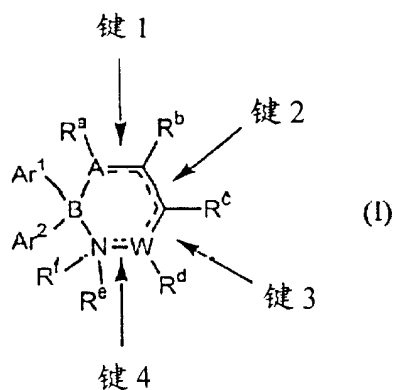
目前已有的制备 N-O 络合的二芳基硼酸的方法需要使用二氯硼烷二甲硫复合物作为起始物料。使用二氯硼烷二甲硫复合物有几个缺点，包括生成反应副产物二甲硫(DMS)。此外，二氯硼烷二甲硫与水剧烈地进行反应，生成易燃的和有害的气体，这种气体具有令人不愉快的气味，任何实验室工作人员在接触这种物质时都会感到非常不舒服。

副产物 DMS 的形成使得在工作区没有被 DMS 污染的情况下分离反应产物变得非常困难。如二氯硼烷二甲硫复合物一样，DMS 也具有恶臭。此外，DMS 被怀疑是一种致癌物质。

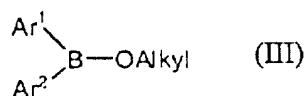
因此，需要开发一种制备 N-O 络合的二芳基硼酸和络合的二芳基硼酸的方法，其比目前已知的方法更安全、更通用以及更易被实验室工作人员所利用。

发明概述

本发明提供一种制备式 I 化合物的方法：



本发明也提供一种制备式 III 化合物的方法:



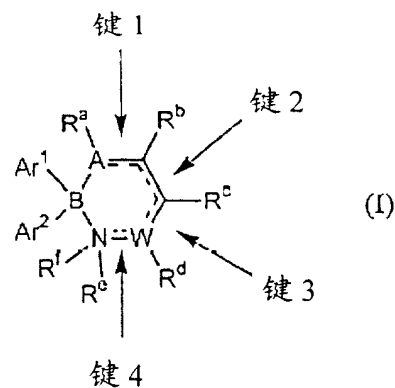
此外, 本发明还提供根据本发明的方法制备的式 I 和式 III 的化合物。

本发明的方法具有特别的优点, 因为它们可以使用比这些合成中使用的常规试剂毒性小、危害性小和危险性小的试剂, 以有效地合成二芳基硼酸烷基酯。

从下面某些优选实施方案的更详细说明以及权利要求, 本发明特别优选的实施方案将变得明显。

优选实施方案的详细说明

如上所述, 本发明提供一种制备式 I 化合物的方法:



其中

A 是 N、O 或 S;

W 是 C_p , 其中 p 是 0 或 1;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 相同或不同并且独立地是氢、卤素、硝基、亚硝基、低级烷基、芳基或取代的芳基、低级烷氧基、低级烷氧基烷基、或环烷基或环烷基烷氧基, 其中每个环烷基基团具有 3-7 个环原子, 其中该环

烷基的至多两个环原子可任选是选自硫、氧和氮的杂原子，以及其中烷基、芳基或环烷基基团任选被卤素、低级烷基或低级烷氧基、芳基或取代的芳基、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、酯或硫酸盐取代，或者其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 可通过芳族、脂肪族、杂芳族、杂脂肪族的环结构或其取代方式连接在一起，其中当 A 是 O 或 S 时， R^a 不存在，以及当 $p = 0$ 时， R^d 不存在；

R^f 是氢或不存在；和

其中

Ar^1 和 Ar^2 可以相同或不同并且各自独立地是噻吩基、芳基或在一个或多个位置上被卤素、硝基、亚硝基、低级烷基、芳基或取代的芳基、低级烷氧基、低级烷氧基烷基、或环烷基或环烷基烷氧基，其中每个环烷基基团具有 3-7 个环原子，其中该环烷基的至多两个环原子可任选是选自硫、氧和氮的杂原子，以及其中烷基、芳基或环烷基基团任选被卤素、低级烷基或低级烷氧基、芳基或取代的芳基、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、酯或硫酸盐取代，和

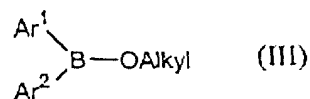
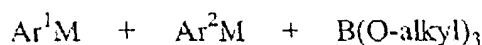
其中

键 1、键 2、键 3 和键 4 独立地是一个单键或一个双键，条件是当 A 是 S 或 O 时，键 1 是一个单键，以及当 A 是 N 时，键 1 是一个双键。

式 I 的化合物可以作为药物使用。例如，国际申请公布号 WO 00/75142 和 2000 年 5 月 25 日申请的未审美国专利申请号 09/578,991 中描述的式 I 的化合物是抗菌化合物，它们中的每一篇在此整篇引入作为参考文献。

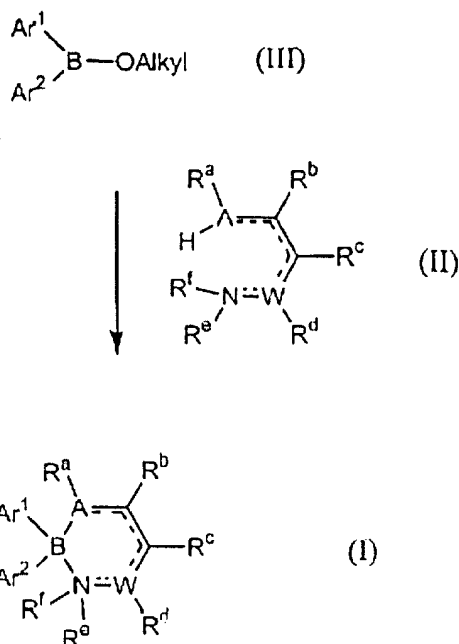
本发明式 I 化合物的制备方法描述在反应流程 1 和 2 中。

反应流程 1



M 例如是 MgBr 或 Li

反应流程 2



关于反应流程 1，硼酸三烷基酯与金属有机试剂 Ar^1M 和 Ar^2M 反应，生成式 III 的二芳基硼酸烷基酯。优选地，该反应是通过将硼酸三烷基酯加入到在非质子非水溶剂例如四氢呋喃(THF)或乙醚中的金属有机试剂中而进行。还优选在惰性气氛下例如氮气或稀有气体氛下、在低于室温的温度下、更优选低于 0°C 的温度下加入硼酸三烷基酯。例如，该加料有利地在 -78°C 下在氩气下进行。

反应完成后，反应用无酸后处理步骤或酸性后处理步骤进行后处理。优选进行无酸后处理。在无酸后处理过程中，反应混合物用一种过量的有机溶剂进行处理，有机溶剂最优选是醇溶剂例如甲醇。然后，使用已知方法，例如在真空下除去溶剂，将产物从反应混合物中分离出来，然后用一种醚或其它有机溶剂将硼酸烷基酯从金属盐水溶液中和金属有机试剂中萃取出来。在较少优选的酸性后处理步骤中，将酸性溶剂例如稀盐酸加入到反应混合物中，得到二芳基硼酸($\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{B}-\text{OH}$)。然后，硼酸用醇例如甲醇处理，使硼酸转变为式 III 的硼酸酯。

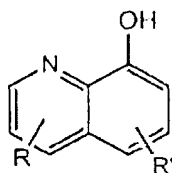
适于在本发明方法中使用的金属有机试剂包括格氏试剂和有机碱金属化合物，其中碱金属是锂或钠。其它金属有机试剂在本领域中是已知的，例如可以使用锌、铜和锂的金属有机试剂。金属有机试剂优选是格氏试剂。格氏试剂是公知的，许多是市场上可买到的。其它的可以容易地通过已知方法制备得到。每当量的硼酸烷基酯，需要用至少两当量的金属有机试剂。可以使用单一的金属有机试剂(即，其中在流程 1 中， Ar^1M 和 Ar^2M 是相同的)，

由此得到二芳基硼酸烷基酯 $\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{B}-\text{O}-\text{烷基}$, 其中 Ar^1 和 Ar^2 是相同的。或者, 可以使用两种不同的金属有机试剂, 得到二芳基硼酸烷基酯, 其中 Ar^1 和 Ar^2 是不相同的。

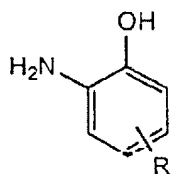
任何硼酸烷基酯 $\text{B}(\text{O}-\text{烷基})_3$ 适于在如上所述的反应中使用。优选的硼酸烷基酯包括硼酸低级烷基酯, 其中每个烷基包含 1-6 个碳原子。优选的硼酸烷基酯的例子包括但是不局限于硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三丁酯或其混合物。更优选的硼酸烷基酯是硼酸三甲酯。硼酸烷基酯是市场上可买到的(例如从 Sigma-Aldrich 买到, Milwaukee, Wisconsin)或者可以容易地通过已知方法制备得到。

关于反应流程 2, 如反应流程 1 中制得的式 III 的二芳基硼酸酯与式 II 的络合剂进行络合。优选地, 进行如下络合步骤: 将式 II 的络合剂溶解或分散在一种溶剂中, 然后将该溶液或分散体加入到式 III 的二芳基硼酸烷基酯的溶液或分散体中。式 I 的产物化合物可以通过各种技术进行分离, 包括结晶和过滤、或者在真空中除去溶剂。产物可以通过已知的方法净化, 包括重结晶和/或色谱法。

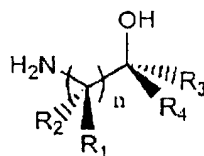
络合剂 II 可以是含氨基, 以及含羟基、硫醇或者第二个氨基的任何化合物。氨基和羟基、硫醇或第二个氨基用 2 个或 3 个碳原子分开。这样的络合剂的例子包括:



任选取代的 8-羟基喹啉



任选取代的邻氨基苯酚



氨基醇或氨基酸

其中,

n 是 1 或 2;

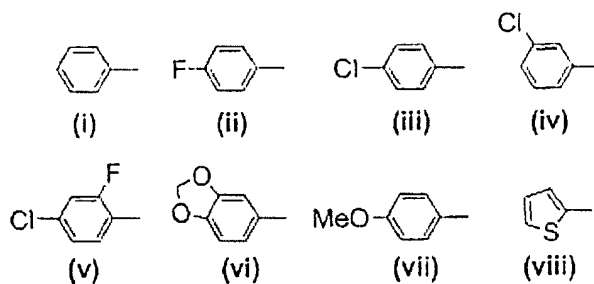
R 和 R' 相同或不同并且独立地是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基、芳基或取代的芳基、卤素、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、酯或硫酸盐, 和

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 相同或不同并且独立地是氢、卤素、硝基、亚硝基、低级烷基、芳基或取代的芳基、低级烷氧基、低级烷氧基烷基、或环烷基或环烷基烷氧基, 其中每个环烷基基团具有 3-7 个环原子, 其中该环烷基的环原子至多两个是选自硫、氧和氮的任选杂原子, 以及其中烷基、芳基或环烷基基团任选被卤素、低级烷基或低级烷氧基、芳基或取代的芳基、卤素、硝基、亚硝基、醛、羧酸、酰胺、酯或硫酸盐取代, 或者其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 可通过芳族、脂肪族、杂芳族、杂脂肪族的环结构或其取代方式连接在一起。

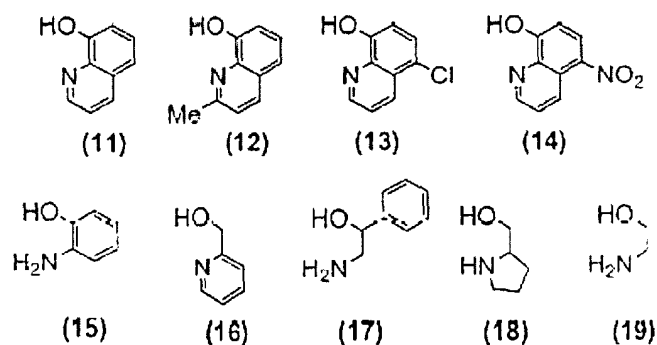
根据本发明的方法制备得到的式 I 化合物优选包括 A 是氧的那些。

根据本发明的方法制备得到的式 I 化合物优选包括 Ar¹ = Ar² 的那些。

根据本发明的方法制备得到的式 I 化合物优选包括那些, 其中 Ar¹ 和 Ar² 选自:



根据本发明的方法制备得到的式 II 化合物优选包括:



相对于其它络合二芳基硼酸的制备方法, 本发明的方法具有几个明显的

优点。例如，通过使用硼酸三烷基酯作为起始物料，不需要氯硼烷二甲硫，并且避免了同时生成副产物 DMS。结果，大大简化了分离反应产物的过程。另外，当硼酸三烷基酯与水反应产生醇，与现有技术中生成的反应副产品相比，其是相对无害的物质。

在需要大量试剂的工业环境中，由于硼酸酯的固有安全性和它们的成本，与先前使用的试剂相比，硼酸三烷基酯是更具有吸引力的起始物料。例如，与先前使用的试剂相比，硼酸三甲酯价格相当低廉。

式III化合物中存在烷基酯使得这种化合物可以与比以前更广种类的式II络合剂形成络合物。这是部分由于式III化合物溶解度高的原因，以及因为使用这些化合物产生副反应和副产物的可能性减少。以前合成络合的二芳基硼酸的方法在络合步骤中使用硼酸。然而，硼酸在络合剂中可以与任何胺(碱)反应生成一种盐，其生成一种不希望有的产物。另一方面，本发明的式III的硼酸酯可以与更广范围的各种化合物包括含亲水性或极性电荷取代基的化合物进行反应而不生成这种不希望有的产物。

本发明方法的另一个优点是：在本发明中式III的二芳基硼酸酯是在单个步骤中制备的。在现有技术的方法中，在第一步骤中制得硼酸，然后需要在第二步骤中将其生成硼酸烷基酯，因此现有技术的方法要比本发明的方法较不实用。

根据本发明方法制得的式I化合物可以含有一个或多个不对称碳原子，因此化合物可以以不同的立体异构形式存在。这些化合物例如可以是外消旋物或旋光体。在这些情况中，单一对映体，即旋光体，可以通过不对称合成或外消旋物的拆分获得。例如可以通过常规方法，例如在拆分试剂存在下下进行结晶或使用色谱法例如手性HPLC柱，对外消旋物进行拆分。

根据本发明方法制得的化合物在溶液中可以以互变异构体的形式存在。当在本发明中给出一种互变异构形式的结构和名称时，本发明也包括另一种互变异构形式。

根据本发明方法制得的代表性的化合物包括，但是不局限于，在此公开的化合物和它们药学上可接受的酸和碱的加成盐。另外，如果得到了酸加成盐形式的本发明的化合物，则可以通过碱化该酸性盐溶液获得游离碱。反之，如果产物是游离碱，则可以根据从碱化合物制备酸加成盐的常规方法、通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液而生成加成

盐、特别是药学上可接受的加成盐。

在本发明试剂和方法的描述中，特定术语的定义如下。

在本发明中的"烷基"、"低级烷基"和" C_1 - C_6 烷基"是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和 3-甲基戊基。

在本发明中的"烷氧基"、"低级烷氧基"和" C_1 - C_6 烷氧基"是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基和 3-甲基戊氧基。

在本发明中的术语"卤素"是指氟、溴、氯和碘。

在本发明中的"脂肪族环"或"环烷基"，例如 C_3 - C_7 环烷基，是指具有 3-7 个原子的环烷基基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。在 C_3 - C_7 环烷基基团中，优选在 C_5 - C_7 环烷基基团中，形成环的一个或两个碳原子可以任选用杂原子例如硫、氧或氮代替。这些基团的例子是哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、氮杂全氢庚因基 (azaperhydroepinyl)、氧氮杂全氢庚因基、氧杂庚环基、氧氮杂全氢因基和氧二氮杂全氢因基。具有一个环中原子数被氮或氧代替的 C_3 和 C_4 环烷基基团包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和环氧乙烷基。

"芳基"是指具有单环(例如苯基)、多环(例如联苯基)、或其中至少一个是芳族(例如 1,2,3,4-四氢萘基、萘基、蒽基或菲基)的多稠环的芳族碳环基团，其任选被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、三氟甲基、低级酰氧基、芳基、杂芳基和羟基单-、二-或三取代。优选的芳基基团包括苯基和萘基，其中每个被在此定义的取代基任选取代。

"杂芳族"或"杂芳基"是指含至少一个至四个选自氮、氧或硫杂原子的 5-、6-或 7-元环的一个或多个芳环体系。这些杂芳基基团包括，例如噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、(异)噁唑基、吡啶基、嘧啶基、(异)喹啉基、萘啶基、苯并咪唑基和苯并噁唑基。优选的杂芳基是噻唑基、嘧啶基，优选嘧啶-2-基，以及吡啶基。其它优选的杂芳基基团包括 1-咪唑基、2-噻吩基、1-或 2-喹啉基、1-或 2-异喹啉基、1-或 2-四氢异喹啉基、2-或 3-呋喃基以及 2-四氢呋喃基。

"脂族环"或"杂环"是指 3-、4-、5-、6-或 7-元环的一个或多个碳环体系，其包括 9-11 个原子的稠环体系，含有至少一个至四个选自氮、氧或硫的杂原子。本发明优选的杂环包括吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基 S-氧化物、硫代吗啉基 S,S-二氧化物、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、高哌啶基、高吗啉基、高硫代吗啉基、高硫代吗啉基 S,S-二氧化物、噁唑烷酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、四氢噻吩基 S-氧化物、四氢噻吩基 S,S-二氧化物和高硫代吗啉基 S-氧化物。

根据本发明方法制得的化合物可以在药物组合物中使用。可以以本身已知的方法制备药物组合物，例如通过常规混合、溶解、造粒、制备糖衣丸、研磨、乳化、形成胶囊、包埋或冷冻干燥的方法。

可以按照常规方法，使用一种或多种生理学上可接受的载体配制药物组合物，其中载体包括活性化合物加工成可药用制剂所使用的赋形剂和助剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。

无毒性药用盐包括酸性盐，例如盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸如醋酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ 其中 n 是 0-4 等等的盐。无毒性药用碱加成盐包括碱例如钠、钾、钙、铵等等的盐。本领域熟练技术人员知道各种无毒性的药学上可接受的加成盐。

对于注射给药，可以根据本发明方法制得的化合物配制成合适的水溶液，例如生理上相容的缓冲液如 Hanks 溶液、Ringer 溶液或生理盐水缓冲液。对于经粘膜和经皮给药，在制剂中使用适合于渗透屏障的渗透剂。这些渗透剂在本领域通常是已知的。

对于口服给药，通过将活性化合物与本领域公知的药学上可接受的载体混合，可以容易地配制这些化合物。这些载体可以使本发明的化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆剂、膏剂、混悬液等等，用于被治疗患者的口服摄取。由固体赋形剂可以得到口服药物制剂，如果需要，在加入合适的助剂后，任选研磨所得混合物，并加工混合物粒剂，得到片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂，特别是填充剂例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纤维素制剂例如玉米淀粉、小麦淀粉、

大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要，可以加入崩解剂，例如交联聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。

用合适的材料对糖衣丸芯进行包衣。为此，可以使用浓缩糖的溶液，其可以任选包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波母胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了辨别或表征活性化合物剂量的不同组合，可以将染料或色素加入到片剂或糖衣丸包衣中。

可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推合式胶囊，以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。推合式胶囊可以包含活性成分和与其混合的填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和/或润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁、以及任选的稳定剂。在软胶囊中，可以将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外，可以加入稳定剂。所有口服给药的制剂应是适于这种给药的剂量。对于口腔给药，该组合物可以以常规方法配制成片剂或锭剂的形式。

对于吸入给药，根据本发明方法制得的化合物，借助于合适的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体，可以方便地从加压包装或雾化器中以气溶胶喷雾的形式施用。在加压气溶胶的情况下，可以通过提供一个计量释放数量的阀门来确定剂量单位。可以将供吸入器或吹入器使用的明胶胶囊和药桶配制成含该化合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

可以将这些化合物配制成用于注射的非肠道给药制剂，例如通过大丸剂注射或连续输入。注射用制剂可以是单位剂型形式，例如，置于安瓿或多剂量容器中，同时加入防腐剂。这些组合物可采用这类形式，例如油性或含水载体中的混悬液、溶液或乳状液的形式，并且可含有调配剂例如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。

非肠道给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外，可以将活性化合物的混悬液制备成合适的油性注射混悬液。合适的亲油性溶剂或载体包括脂肪油例如芝麻油、或合成脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯、或脂质体。含水注射混悬液可以含有增加混悬液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇、或葡萄糖。任选地，该混悬液还可以包含合

适的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂以使该制剂变为高度浓缩的溶液。或者，在使用之前，活性成分可以与合适的载体形成粉末形式，该载体例如是无菌无致热物的水。还可以将这些化合物配制成直肠制剂形式，例如栓剂或保留性灌肠剂，其例如含有常规栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯。

除了前面所述的制剂外，也可将这些化合物配制成储存制剂。这类长效性制剂可通过植入法(例如皮下或肌肉)或通过肌肉注射给药。因此，例如可将这类化合物与合适的聚合物或疏水性物质(例如在可接受的油中作为乳液)或离子交换树脂一起配制，或用作少量可溶的衍生物，例如少量可溶的盐。

式 I 的疏水性化合物的药用载体是一种助溶剂体系，该体系包括苺醇、非极性表面活性剂、能与水混溶的有机聚合物以及含水相。助溶剂体系可以是 VPD 助溶剂体系。VPD 是一种 3% w/v 的苺醇、8% w/v 的非极性表面活性剂聚山梨酸酯 80 和 65% w/v 的聚乙二醇 300 的溶液，以无水乙醇的体积为基础。VPD 助溶剂体系(VPD:5W)由用 5%葡萄糖水溶液 1 : 1 稀释的 VPD 组成。这种助溶剂体系可以很好地溶解疏水性化合物，并且在全身性给药时本身产生很低的毒性。自然，在没有破坏助溶剂溶解度和毒性特征的情况下，可以相当大地改变助溶剂体系的比例。此外，可以改变助溶剂组分的性质：例如，可以使用其它低毒性非极性表面活性剂代替聚山梨酸酯 80；可以改变聚乙二醇部分的大小；其它生物相容性聚合物可以代替聚乙二醇，例如聚乙基吡咯烷酮；其它糖或多糖可取代葡萄糖。

或者，可以使用其它用于疏水性药用化合物的传递体系。脂质体和乳状液是公知的用于疏水性药物的传递赋形剂或载体的例子。也可以用某些有机溶剂例如二甲亚砜，尽管通常其代价是毒性更大。另外，可以用一种持续释放体系传递这些化合物，例如含该治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透基质。已经确立了各种持续释放物质、并且它们是本领域熟练技术人员所公知的。持续释放胶囊可根据化合物的化学特性释放该化合物数周至 100 天。根据治疗试剂的化学特性和生物学稳定性，可以使用其它措施使蛋白质和核酸稳定。

该药物组合物还可以含有合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的例子包括但不限于：碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物例如聚乙二醇。

式 I 的化合物可以是药学上相容的反离子的盐形式。可以使用许多酸形

成药学上相容的盐，这些酸包括但是不局限于：盐酸、硫酸、醋酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸、磷酸、氢溴酸、亚磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸例如醋酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ ，其中 n 是 0-4 等等。盐在含水或其它质子溶剂中更趋向于溶解并形成相应的游离碱形式。无毒性药用碱加成盐包括例如钠、钾、钙、铵等碱的盐。本领域熟练技术人员知道各种无毒性的药理学上可接受的加成盐。

根据本发明方法制得的药物组合物可通过各种方法配制和给药，包括全身性的、局部的或表面的给药。在 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA 中可以找到配制和给药的技术。可以选择给药方式使传递至身体各个所需靶部位达到最大化。合适的给药途径例如可以是口服、直肠、经粘膜、经皮、或肠内给药；非肠道传递包括肌内、皮下、骨髓内注射、以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内、或眼内的注射。

或者，可以以局部而不是全身的方式给药，例如，通过将化合物直接注射到特定组织，通常以储存或持续释放制剂的形式。

适合于本发明的药物组合物包括以下组合物，其中含有有效量的活性成分以达到其预期的目的。更具体地说，治疗有效量是指有效预防受治疗的患者现有症状的发展或缓解该症状的剂量。有效量的确定在本领域熟练技术人员的能力范围内，尤其是可根据本文提供的详细说明来确定。

对于非人动物的给药，还可以将该药物或含该药物的药物组合物加入到动物饲料或饮用水中。配制含预定剂量药物的动物饲料和饮用水产品是很方便的，因此动物可以在饮食的同时摄入合适量的药物。大约在被动物消耗前，立即将含药物的预混合物加入饲料或饮用水中也是很方便的。

根据本发明方法制备的优选化合物具有某些药理学特性。这些特性包括但是不局限于：口服生物利用率、低毒性、低血清蛋白结合和理想的体外和体内半衰期。可以进行试验以预知理想的药理学特性。用于估计生物利用率的试验包括经人肠细胞单层(包括 Caco-2 细胞单层)的运输。可以从白蛋白结合试验预知血清蛋白的结合。这些试验在 Oravcova et al.(1996, J.Chromat. B 677: 1-27)中评述。化合物的半衰期与化合物的剂量频率成反比。从 Kuhnz 和 Gieschen(1998, DRUG METABOLISM AND DISPOSITION,

vol. 26, pp. 1120-1127)所述的微粒体的半衰期的测定可以预知化合物的体外半衰期。

这些化合物毒性和疗效可以根据细胞培养物或实验动物中的标准药学方法确定,例如,确定 LD50 (50%的致死量)和 ED50(50%的治疗有效剂量)。毒性作用和治疗作用之间的剂量比例为治疗指数,可以将其表示为 LD50 与 ED50 之间的比例。优选具有高治疗指数的化合物。从这些细胞培养测定和动物研究所得到的数据可以用于配制用于人的剂量范围。这些化合物的剂量优选在循环浓度范围内,它包括很少毒性或没有毒性的 ED50。根据所用的剂型和采用的给药途径、该剂量可以在此范围内改变。各个医师根据患者的病情可以选择准确的制剂、给药途径和剂量(例如参见 Fingl et al., 1975, in THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 1, p.1)。

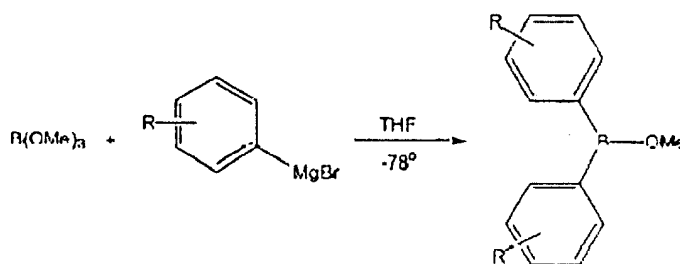
剂量和用药时间间隔可以逐个调节以便使活性部分的血浆足以保持细菌的细胞生长抑制作用的水平。用于全身给药的可耐受剂量为 100-2000mg/天。根据患者的体表面积确定的有用剂量范围为 50-910mg/m²/天。有用的平均血浆水平应保持在 0.1-1000:M 之间。在局部给药或选择性吸收的情况下,化合物的有效局部浓度与血浆浓度无关。

在本申请说明书中的所有文章和参考资料包括专利,均作为参考文献引入。

下列实施例是为了说明而不是限制本发明的范围。本发明并不限于所举例的实施方案范围内,实施方案旨在作为本发明个别的举例说明。实际上,除本文所示和所述之外的本发明的各种改变,对于本领域熟练技术人员来说都可以从说明书和附图中变得显而易见。这些改变应在所附的权利要求的范围内。

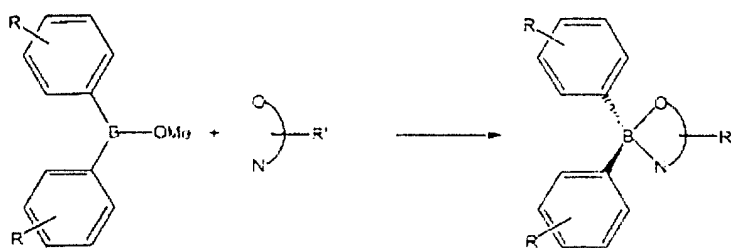
实施例

实施例 1: 合成二芳基硼酸甲酯的一般方法



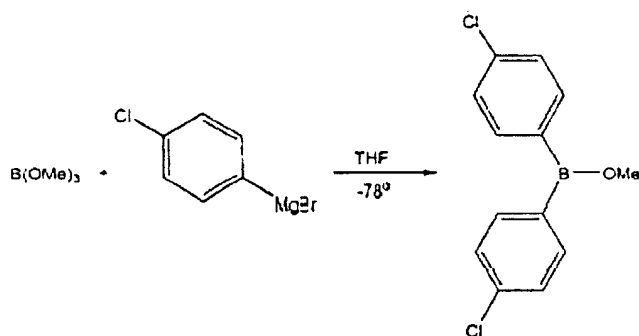
在氩气下, 于 -78°C 将硼酸三甲酯(0.95 当量)滴加到刚刚制备得到的芳基溴化镁溶液(2 当量)在四氢呋喃的溶液(0.3 M)中。将混合物温热至室温并搅拌过夜。溶液冷却至 -78°C , 向其中滴加甲醇, 破坏过量的格氏试剂, 直到观察不到冒泡为止。在真空中除去溶剂, 将残余物溶于乙醚中, 接着用水进行洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥, 过滤, 在真空中除去溶剂, 得到泡沫状的产物, 其不需要进一步提纯就可以使用。正如以上所讨论的, 任何硼酸三烷基酯可以代替硼酸三甲酯, 这些硼酸三烷基酯包括硼酸三乙酯和硼酸三丁酯。

实施例 2: 合成 N-O 络合的二芳基硼酸的一般方法



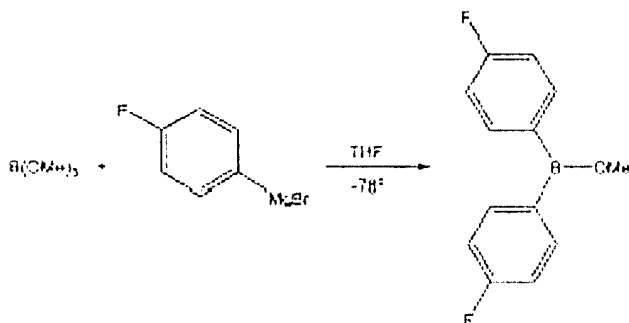
将络合剂(0.9 当量)溶于甲醇(或二氯甲烷, 取决于溶解度)中并将其加入到二芳基硼酸甲酯(1 当量)(如上所述制备)在甲醇中的溶液中。将该溶液放置过夜, 如果产物结晶, 收集固体, 并用冷乙醇洗涤; 否则在真空中除去溶剂, 得到一种固体, 用乙醇或乙醚(取决于络合剂)重结晶, 对该固体进行提纯。如果重结晶的方法不成功, 产物通过硅胶柱层析, 用乙醚/己烷洗脱, 进行提纯。

实施例 3: 二(对氯苯基)硼酸甲酯的合成



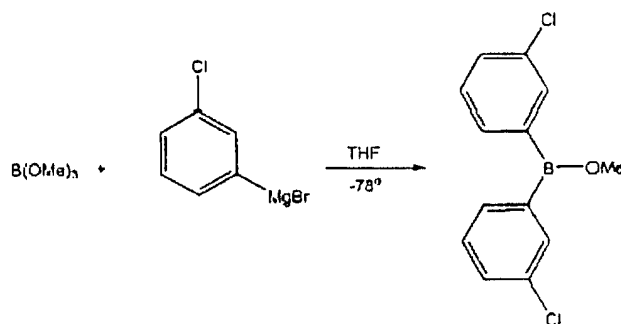
在氩气氛下，于-78℃将硼酸三甲酯(2.2 ml, 1.92×10^{-2} mol)滴加至刚刚制得的对氯苯基溴化镁(40.4 ml, 1 M, 4.04×10^{-2} mol)在四氢呋喃(60 ml)中的溶液中。将混合物温热至室温并搅拌过夜。溶液冷却至-78℃，向其中滴加甲醇，破坏过量的格氏试剂，直到观察不到冒泡为止。在真空中除去溶剂，将残余物溶于乙醚中，并用水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥，过滤，在真空中除去溶剂，得到固体二(对氯苯基)硼酸甲酯(4.60 g, 92 %)，其不需要进一步提纯就可以使用。

实施例 4：二(对氟苯基)硼酸甲酯的合成



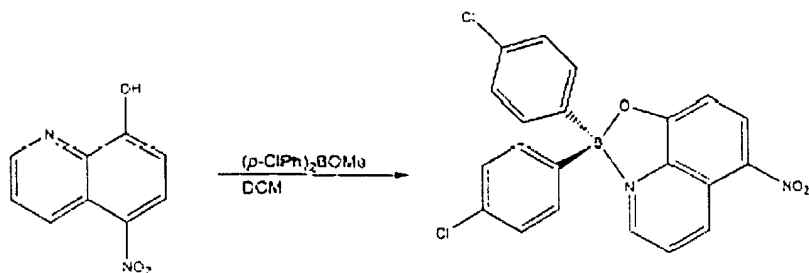
在氩气氛下，于-78℃将硼酸三甲酯(1.0 ml, 8.75×10^{-3} mol)滴加至刚刚制得的对氟苯基溴化镁(18.4 ml, 1 M, 1.84×10^{-2} mol)在四氢呋喃(30 ml)中的溶液中。将混合物温热至室温并搅拌过夜。溶液冷却至-78℃，向其中滴加甲醇，破坏过量的格氏试剂，直到观察不到冒泡为止。在真空中除去溶剂，将残余物溶于乙醚中，并用水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥，过滤，在真空中除去溶剂，得到固体二(对氟苯基)硼酸甲酯(1.93 g, 89 %)，其不需要进一步提纯就可以使用。

实施例 5：二(间氯苯基)硼酸甲酯的合成



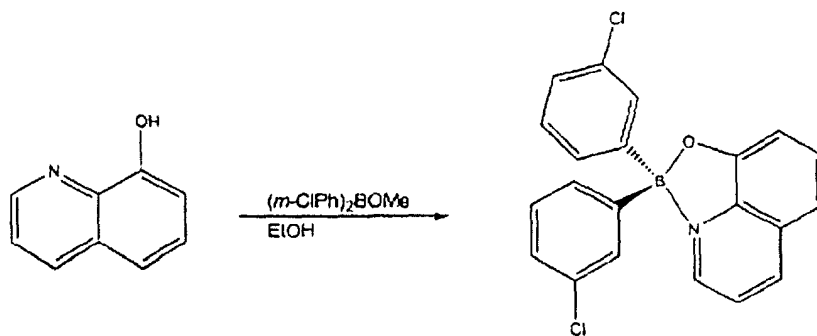
在氩气氛下，于-78℃将硼酸三甲酯(1.3 ml, 1.14×10^{-2} mol)滴加至刚刚制得的间氯苯基溴化镁(48 ml, 0.5 M, 2.39×10^{-2} mol)在四氢呋喃(30 ml)中的溶液中。将混合物温热至室温并搅拌过夜。溶液冷却至-78℃，向其中滴加甲醇，破坏过量的格氏试剂，直到观察不到冒泡为止。在真空中除去溶剂，将残余物溶于乙醚中，并用水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥，过滤，在真空中除去溶剂，得到固体二(间氯苯基)硼酸甲酯(3.2 g, 94 %)，其不需要进一步提纯就可以使用。

实施例 6: 二-(对氯苯基)硼酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯



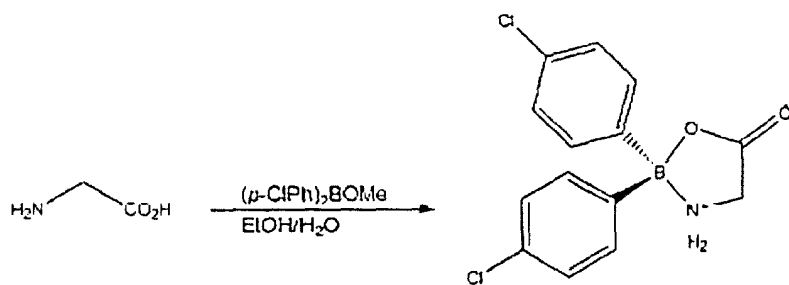
将 5-硝基-8-羟基喹啉(340 mg, 1.79×10^{-3})加入到二(对氯苯基)硼酸甲酯(500 mg, 1.89×10^{-3})在二氯甲烷中的溶液中。溶液变为暗黄色并让其搅拌过夜。在真空中除去溶剂，得到一种固体，用乙醚(20 ml)洗涤，然后用乙醇进行重结晶，得到暗黄色固体形式的标题化合物(630 mg, 83 %)。

实施例 7: 二-(间氯苯基)硼酸 8-羟基喹啉酯

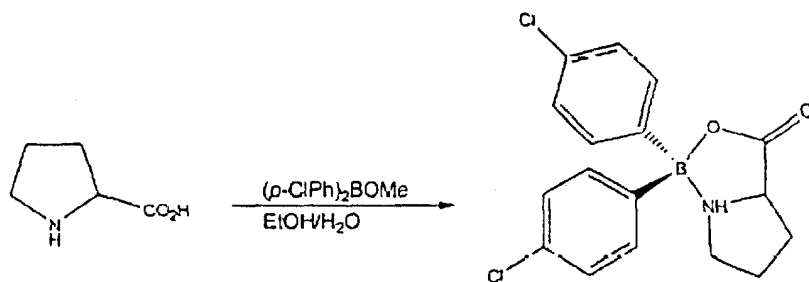


在室温下, 将 8-羟基喹啉(2.03 g, 1.4×10^{-2} mol)在乙醇(40 ml)中的溶液滴加至二(间氯苯基)硼酸甲酯(3.7 g, 1.4×10^{-2} mol)在乙醇(40 ml)中。观察到一种黄色沉淀, 并让其放置过夜。过滤收集固体, 并用冷乙醇洗涤, 得到黄色固体形式的标题产物; mp 144-145°C; $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{H}$): 5.83(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.63(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78(dd, $J = 8.6, 5.0$ Hz, 1H), 7.67(t, $J = 8.2$, 1H), 7.36(d, $J = 8.2$, 1H), 7.26-7.09(m, 9H); MS(+ve ESI)m/z 377($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{10}B , ^{35}Cl , ^{35}Cl), 378($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{11}B , ^{35}Cl , ^{35}Cl), 379($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{11}B , ^{35}Cl , ^{37}Cl), 380($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{11}B , ^{35}Cl , ^{37}Cl), 381($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{10}B , ^{37}Cl , ^{37}Cl), 382($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{10}B , ^{37}Cl , ^{37}Cl); 实测值($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{NOBCl}_2$)C, H, N。

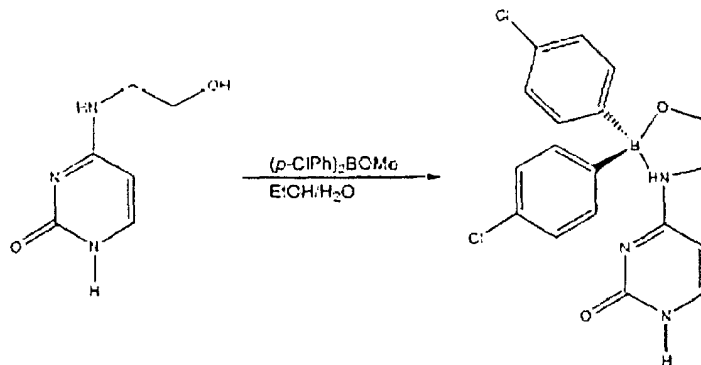
实施例 8: 二-(对氯苯基)硼酸甘氨酸酯



将甘氨酸(67 mg, 8.99×10^{-4} mol)在水(5 ml)中的溶液滴加至二(对氯苯基)硼酸甲酯(250 mg, 9.47×10^{-4} mol)在乙醇(5 ml)的溶液中。混合物搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 得到一种固体, 用乙醚(40 ml)洗涤, 然后用乙醇进行重结晶, 得到白色固体形式的标题化合物(225 mg, 82%)。

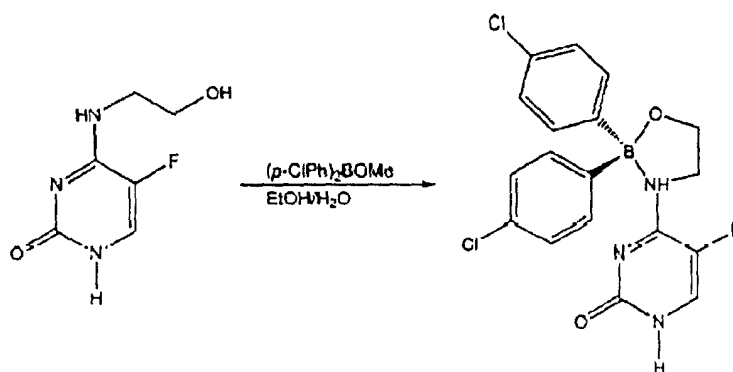
实施例 9: 二-(对氯苯基)硼酸(L)-脯氨酸酯

将(L)-脯氨酸(54 mg, 4.69×10^{-4} mol)在水(5 ml)中的溶液滴加至二(对氯苯基)硼酸甲酯(130 mg, 4.92×10^{-4} mol)在乙醇(5 ml)的溶液中。混合物搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 得到一种固体, 用乙醚(40 ml)洗涤, 然后用乙醇进行重结晶, 得到白色固体形式的标题化合物(149 mg, 90%)。

实施例 10: 二-(对氯苯基)硼酸 N-羟乙基胞嘧啶酯

将 N-羟乙基胞嘧啶(100 mg, 7.04×10^{-4} mol)在水(5 ml)中的溶液滴加至二-(对氯苯基)硼酸甲酯(205 mg, 7.75×10^{-4} mol)在乙醇(5 ml)的溶液中。混合物搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 得到一种固体, 用乙醚(30 ml)洗涤, 然后用乙醇进行重结晶, 得到白色固体形式的标题化合物(211 mg, 79%)。

实施例 11: 二-(对氯苯基)硼酸 N-羟乙基 5-氟胞嘧啶酯



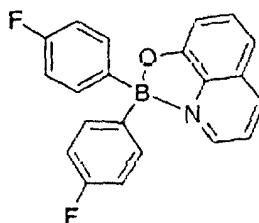
将 N-羟乙基-5-氟胞嘧啶(364 mg, 2.27×10^{-3} mol)在水(5 ml)中的溶液滴加至二(对氯苯基)硼酸甲酯(659 mg, 2.50×10^{-3} mol)在乙醇(20 ml)中的溶液中。混合物搅拌过夜。在真空中除去溶剂,得到一种固体,用乙醚(40 ml)洗涤,然后用乙醇进行重结晶,得到白色固体形式的标题化合物(773 mg, 86%)。

下列化合物是根据本发明的方法制备得到的:

实施例号

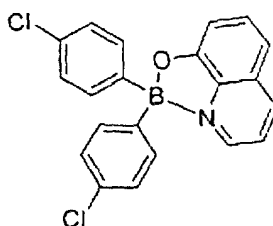
化合物

12



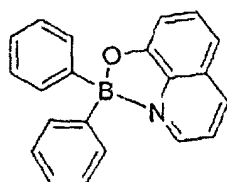
二-(对氟苯基)硼酸 8-羟基喹啉酯

13



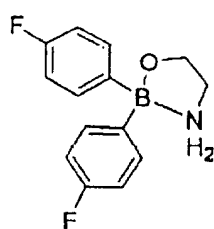
二-(对氯苯基)硼酸 8-羟基喹啉酯

14



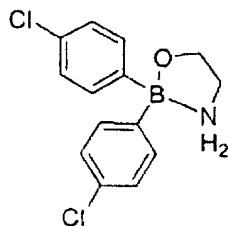
二苯基硼酸 8-羟基喹啉酯

15



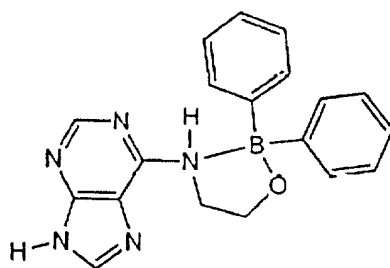
二-(对氟苯基)硼酸乙醇胺酯

16



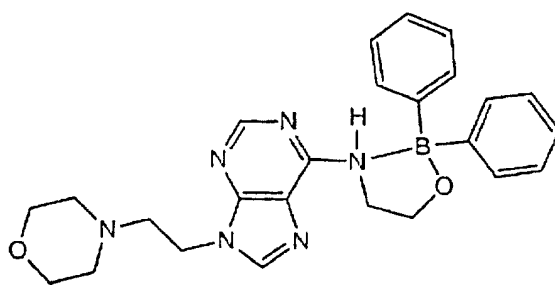
二-(对氯苯基)硼酸乙醇胺酯

17



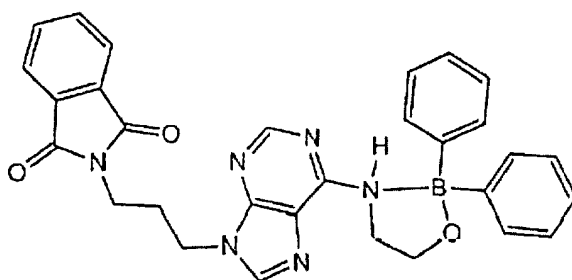
6-N-(二苯基硼酸酯)-乙基-腺嘌呤

18



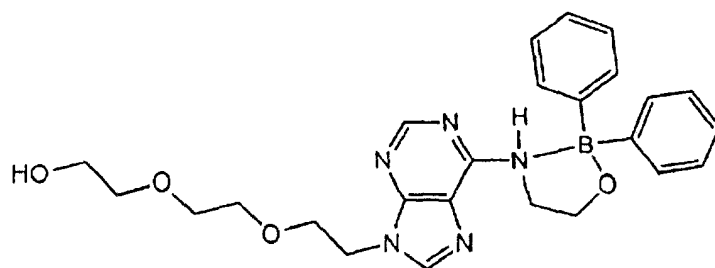
6-N-(二苯基硼酸酯)-乙基-9-(2-(4-吗啉基)-乙基)-腺嘌呤

19



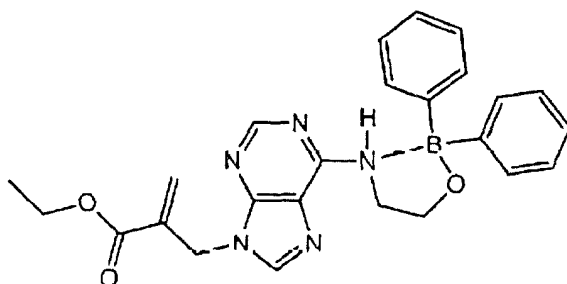
6-N-(二苯基硼酸酯)-乙基-9-(3-(N-邻苯二甲酰基)-氨基丙基)-腺嘌呤

20



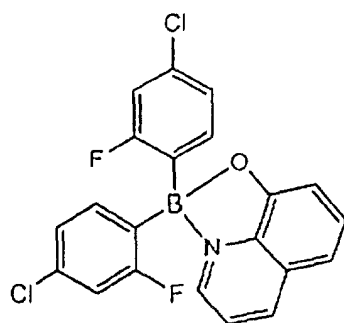
6-N-(二苯基硼酸酯)-乙基-9-(2-(2-羟乙氧基)乙氧基)-乙基-腺嘌呤

21



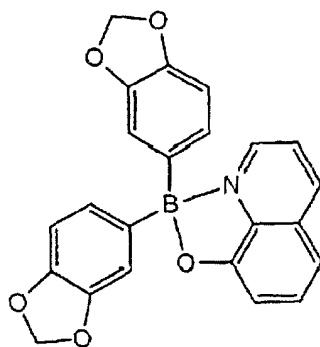
6-N-(二苯基硼酸酯)-乙基-9-(乙基-2-丙烯酸酯)-甲基-腺嘌呤

22



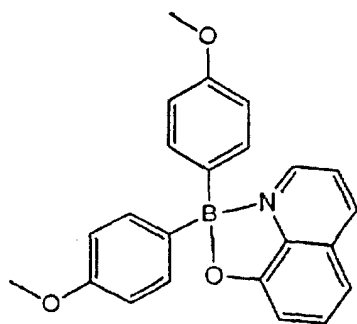
二-(4-氯-2-氟苯基)硼酸 8-羟基喹啉酯

23



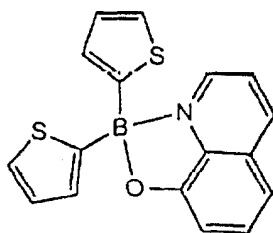
二-(3,4-亚甲基二氧基苯基)硼酸 8-羟基喹啉酯

24



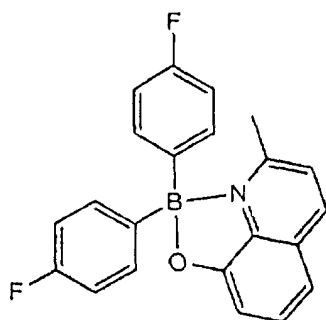
二-(4-甲氧基苯基)硼酸 8-羟基喹啉酯

25



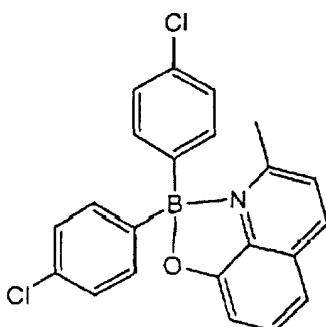
二-(2-噻吩基)硼酸 8-羟基喹啉酯

26



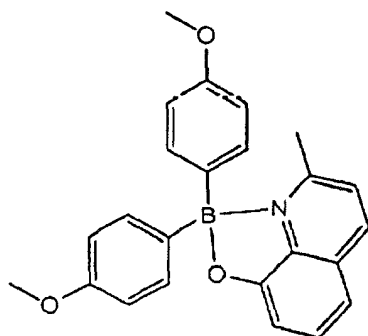
二-(对氟苯基)硼酸 8-羟基喹哪啉酯

27



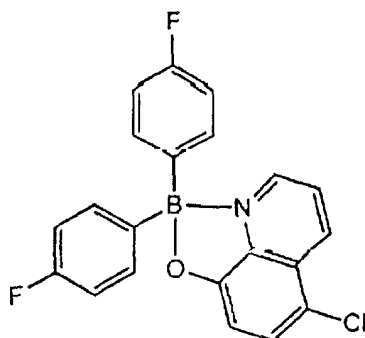
二-(对氯苯基)硼酸 8-羟基喹哪啉酯

28



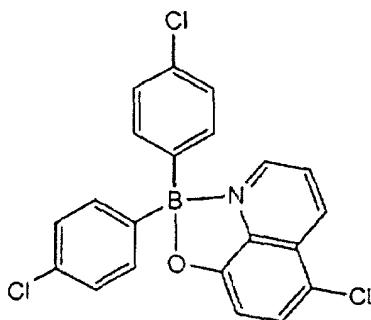
二-(4-甲氧基苯基)硼酸 8-羟基喹啉酯

29



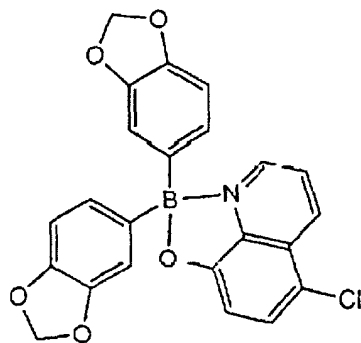
二-(对氟苯基)硼酸 5-氯-8-羟基喹啉酯

30



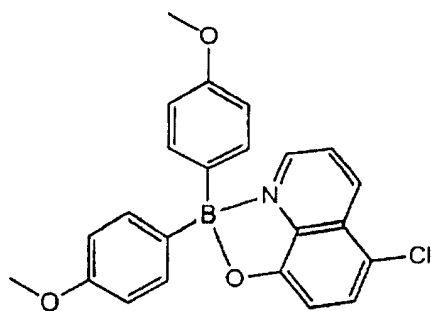
二-(对氯苯基)硼酸 5-氯-8-羟基喹啉酯

31



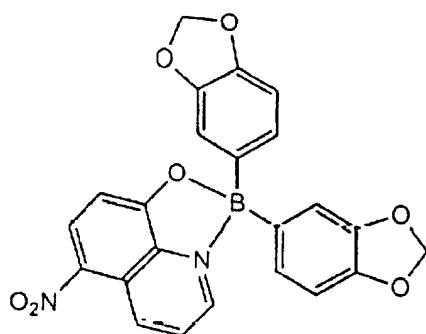
二-(3,4-亚甲基二氧基苯基)硼酸 5-氯-8-羟基喹啉酯

32



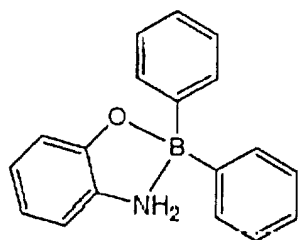
二-(4-甲氧基苯基)硼酸 5-氯-8-羟基喹啉酯

33



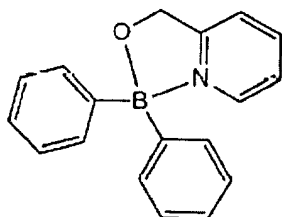
二-(3,4-亚甲基二氧基苯基)硼酸 8-羟基-5-硝基喹啉酯

34



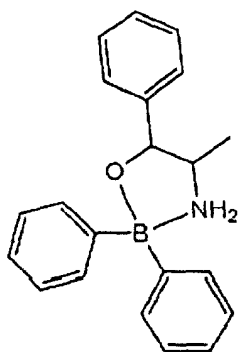
二苯基硼酸 2-氨基苯酚

35



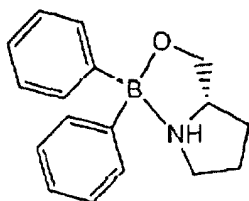
二苯基硼酸吡啶-2-甲醇

36



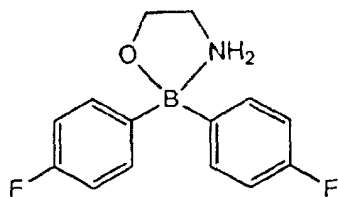
二苯基硼酸 2-氨基-1-苯丙醇

37



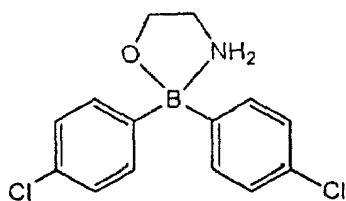
二苯基硼酸(S)-(+)-吡咯烷-2-甲醇

38



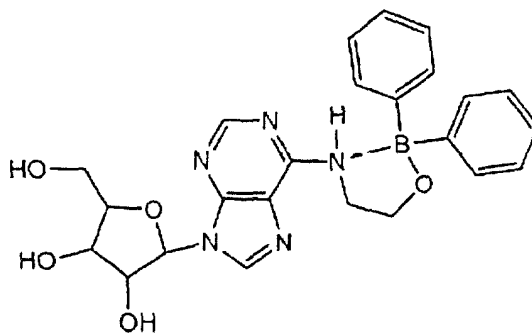
二-(4-氟苯基)硼酸乙醇胺酯

39



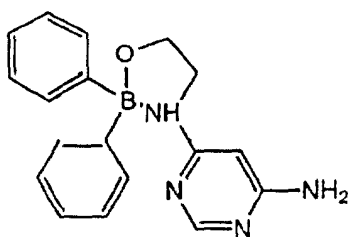
二-(4-氯苯基)硼酸乙醇胺酯

40



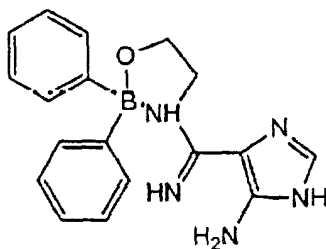
6-N-(二苯基硼酸酯)-乙基-9-(2-羟甲基-5-甲基-四氢-呋喃-3,4-二醇)-腺嘌呤

41



6-氨基-4(2-联苯基硼酸)乙氨基嘧啶

42



4-氨基-5(2-联苯基硼酸酯乙基亚氨基酯)咪唑

应该认识到前面的说明书着重公开了本发明的某些特定实施方案及对其所做的等同改变或替换都是在所附权利要求书所述的构思和范围内。