



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105949230 A

(43)申请公布日 2016.09.21

(21)申请号 201610327999.X

(22)申请日 2006.08.16

(30)优先权数据

- 60/755,227 2005.12.30 US
- 11/357,687 2006.02.16 US
- PCT/US2006/05542 2006.02.16 US
- 60/746,361 2006.05.03 US

(62)分案原申请数据

200680053619.2 2006.08.16

(71)申请人 安纳考尔医药公司

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 S·J·贝克 赤间勉

- M·R·K·阿利 S·J·本科维克
- M·蒂皮埃罗 V·S·赫尔南德斯
- K·M·霍尔德 I·肯尼迪

I·利霍特沃里克 毛伟敏

K·R·马普里斯 J·J·普拉特纳

F·罗克 V·桑德斯

A·M·斯丹佛斯基

G·P·亚尼克洛斯 S·泽加

张永康 周虎臣

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51)Int.Cl.

C07F 5/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书158页 附图57页

(54)发明名称

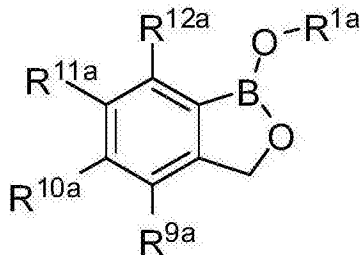
含硼的小分子

(57)摘要

本发明涉及含硼的小分子,具体涉及用于治疗真菌感染,更具体地说为局部治疗甲癣和/或皮肤真菌感染的化合物。本发明涉及对真菌具有活性并且在接触患者时能够使化合物到达受真菌感染的皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的特定部分的特性的化合物。本发明的化合物特别具有有利于透入指甲板的生理化学特性。

	0.5% 硼酸 ATCC 90028	0.5% 硼酸 90028	0.5% 硼酸 90028	0.5% 硼酸 ATCC 15073	0.5% 硼酸 ATCC 15073	0.5% 硼酸 ATCC 15073	0.5% 硼酸 ATCC 15073	0.5% 硼酸 ATCC 15073	0.5% 硼酸 ATCC 15073
C1	1	2	2	1	2	0.5	1	1	
C2	2	0.5	1	2	4		2	2	
C3	16	32	32	16	16	8	32		
C4	64	64	>64	32	32	8	32		
C5	4	8	2	2	4	0.25	4		
C6	8	16	8	16	16	34	16		
C7	>64	>64	>64	>64	32	4	64		
C8	2	2	8	2	4	2	8		
C9	>64	>64	>64	>64	64	>64	64		

1. 一种制备具有下式结构的化合物的方法：



式中，

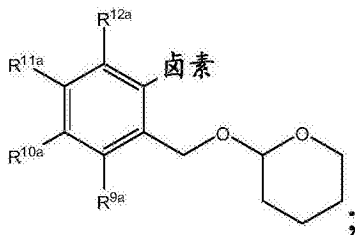
R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员：H、OR*、NR**、SR*、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^{**}$ 、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基；

其中R*和R**是选自如下的成员：H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基；以及

R^{1a} 是H；

所述的方法包括：

a) 使第一化合物经受格利雅或有机锂条件，所述的第一化合物具有下式的结构：



b) 用水和有机酸猝灭步骤a)的产物，从而形成所述的化合物。

2. 权利要求1的方法，其中所述的有机酸是乙酸。

3. 权利要求1的方法，其中所述的猝灭步骤基本上不与强酸接触。

4. 权利要求1的方法，其中

R^{9a} 是H； R^{10a} 是F； R^{11a} 是H以及 R^{12a} 是H；并且 R^{1a} 是H；

R^{9a} 是H； R^{10a} 是Cl； R^{11a} 是H以及 R^{12a} 是H；并且 R^{1a} 是H；

R^{9a} 是H； R^{10a} 是对氰基苯氧基； R^{11a} 是H以及 R^{12a} 是H；并且 R^{1a} 是H；

R^{9a} 是H； R^{10a} 是3,4-二氰基苯氧基； R^{11a} 是H以及 R^{12a} 是H；并且 R^{1a} 是H。

5. 权利要求1~4任一项的方法，其中通过从重结晶溶剂中重结晶来纯化所述的化合物，其中所述的重结晶溶剂基本上不含乙腈。

6. 权利要求5的方法，其中所述的重结晶溶剂含有甲苯和庚烷。

7. 权利要求5的方法，其中所述的重结晶溶剂含有选自如下的成员：少于2%乙腈、少于1%乙腈、少于0.5%乙腈和少于0.1%乙腈。

8. 权利要求5的方法，其中所述的重结晶溶剂含有甲苯和烃溶剂。

9. 权利要求8的方法，其中所述的重结晶溶剂含有选自如下的成员：约1:1甲苯:烃溶剂、约2:1甲苯:烃溶剂、约3:1甲苯:烃溶剂和约4:1甲苯:烃溶剂。

10. 权利要求7或8的方法,其中所述的烃溶剂是选自如下的成员:庚烷、辛烷、己烷、戊烷和壬烷。

11. 权利要求8~10任一项的方法,其中所述的重结晶溶剂是3:1甲苯:庚烷。

含硼的小分子

本申请是申请号为201110378551.8、申请日为2006年8月16日、发明名称为“含硼的小分子”的专利申请的分案申请。

相关申请的交叉参考

本申请是2006年2月16日提交的美国专利申请11/357,687的部分继续申请,该专利申请与2005年2月16日提交的临时专利申请60/654,060有关,为所有目的通过参考将该临时专利申请以其全部内容并入本文。

背景技术

称作指甲和/或甲周感染的指甲和蹄感染在皮肤病学中表现出严重的问题。这些指甲和/或甲周感染可以因诸如真菌、病毒、酵母、细菌和寄生虫之类的来源导致。甲癣是这些严重的指甲和/或甲周感染的实例并且因至少一种真菌导致。目前对指甲和/或甲周感染的治疗一般属于三类:药物的全身给药;手术除去全部或部分指甲或甲周,随后局部治疗暴露的组织;或局部施用常用的霜剂、洗剂、凝胶剂或溶液剂,其中通常包括使用绷带将这些剂型原位保持在指甲或甲周上。所有这些手段均存在主要的缺陷。下面的讨论特别涉及与目前治疗指甲和/或甲周抗真菌感染相关的缺陷。

长期全身(口服)给予抗真菌药治疗甲癣通常需要在甲床内产生治疗作用。例如,使用抗真菌化合物特比萘芬口服治疗一般需要给予200—400毫克/天,持续12周,此后才能实现任何明显的治疗有益性。这种长期、高剂量全身疗法可存在显著的不良作用。例如,已经报导特比萘芬具有肝毒性作用并且因对睾丸的不良作用而降低血液中睾酮水平。患者的依从性因如此长期疗法,尤其是那些包括严重不良作用的疗法而存在问题。此外,这类长期口服疗法不便于治疗患有蹄部真菌感染的马或其它反刍动物。因此,与非肠胃治疗相关的风险因其应用和患者明显的不配合而产生明显的局限。

手术除去全部或部分指甲或甲周,随后局部治疗也存在严重的缺陷。与手术相关的疼痛和不适感以及不理想的指甲或甲床美容外观代表了明显的问题,特别是对身体外观更敏感的患者而言。一般而言,这类治疗对诸如马这类反刍动物是不现实的。

局部疗法也存在明显的问题。局部剂型,诸如霜剂、洗剂、凝胶剂等无法保持药物与受感染区域紧密接触治疗有效时间期限。绷带用于尝试使药物贮器保持固定以便促进药物的吸收。然而,绷带厚、笨拙、麻烦并且一般使得患者的依从性差。

还研发了形成局部抗真菌溶液的亲水性和疏水性薄膜。这些剂型在药物与指甲之间提供了改善的接触。用于真菌感染治疗的局部制剂主要试图通过跨过或经指甲扩散将药物递送至靶部位(受感染的甲床)。

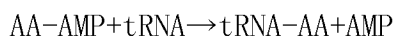
指甲在化学组成和渗透性方面比角质层更类似于毛发。氮是指甲的主要成分,从而证明了指甲的蛋白质属性。发育成熟的指甲的总脂质含量为0.1-1.0%,而角质层脂质约为10%w/w。指甲的厚度为角质层的100-200倍,并且对结合和保持抗真菌药具有极高的亲和力和能力。因此,几乎没有任何药物(如果有的话)穿透通过指甲到达靶部位。由于这些原因,用于真菌感染的局部疗法一般无效。

本领域众所周知称作穿透或渗透促进剂的化合物可产生皮肤或其它身体膜对药物活性剂的渗透性增加。这种增加的渗透性使得药物通过皮肤渗透并且进入血流的速度增加。渗透促进剂成功地克服了药物活性剂通过皮肤的不渗透性。然而,皮肤的薄角质层比指甲更易于穿透,所述的薄角质层约为10—15个细胞厚度,并且它是通过细胞从基底层迁移到皮肤表面而自然形成的。此外,尚未证实已知的渗透促进剂可用于有利于药物通过指甲组织迁移。

已经证实用于控制细菌和真菌感染的包含8-羟基喹啉和烷基苯磺酸的金属螯合物的抗微生物组合物因亲脂性基团穿透微细胞脂类层的能力增加而有效。然而,这些化合物无法有效增加携带抗真菌药物活性剂通过皮肤的角质化层或角质层的能力。美国专利US 4,602,011,West等,1986年7月22日;美国专利US4,766,113,West等,1988年8月23日。

因此,本领域中可对有效穿透指甲的化合物存在需求。本领域中还可对有效治疗指甲和/或甲周感染的化合物存在需求。本发明解决了这些和其它需求。

氨基酰-tRNA合成酶(ARS)是一族必需酶,其将氨基酸连接至tRNA的3'末端腺苷端,然后已载有氨基酸的tRNA被将mRNA翻译成合成蛋白质的翻译机利用。尽管存在少数例外,例如在革兰氏阳性菌和古细菌(archaea)中,但大多数生物对于每种氨基酸具有至少一种ARS。在真核生物的情况中,它们具有两种ARS,一种集中在胞质,而另一种ARS集中在细胞器。如下文所概述的,ARS催化两种反应,第一种反应用ATP使氨基酸腺苷酰化,接着其转移至tRNA末端腺苷的2'-或3'-羟基。



根据它们的晶体结构,该家族的20种ARS分为两种不同的结构类型。具有Rossmann样折叠的I型包括针对下列氨基酸的ARS-精氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸(在古细菌和一些细菌中)、缬氨酸、甲硫氨酸、色氨酸和酪氨酸。II型ARS包括针对以下氨基酸的酶:丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸。ARS介导的反应是确保正确的氨基酸被装料到其关连tRNA的特异性的主要关卡。因为一些氨基酸的区别仅在于单个亚甲基,例如缬氨酸和异亮氨酸,所以推测合成反应的特异性单独不能解释所观察到的tRNA装料的体内精确性。合成活性位点应能够将不是关连氨基酸相近类似物的氨基酸排除,但类似的氨基酸具有更大的问题。因此,为了增加特异性,必须进行校正和编辑。至今已显示9种ARS具有编辑机制,该机制显著减少错配tRNA的频率。已显示针对下列氨基酸的酶具有编辑活性-丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、苏氨酸和缬氨酸。这些ARS能够水解不正确腺苷酰化的氨基酸AA-AMP(转移前编辑)或不正确载有氨基酸的tRNA(转移后编辑)。至今,异亮氨酰、亮氨酰和缬氨酰-tRNA合成酶具有表征最好的编辑机制;已显示插入合成结构域中的被称为连接多肽I(CP1)的附加结构域含有编辑活性位点。这位于离合成活性位点超过**25Å**,这提示腺苷酰化的氨基酸中间体和粘连至tRNA的3'端的氨基酸二者都必须从合成结构域中的活性位点移到将被校正的反应的编辑位点。据推测,载有氨基酸的tRNA的3'端以类似于DNA聚合酶的校正机制的方式易位。关于腺苷酰化的氨基酸的易位知之甚少。在甲硫氨酸和半胱氨酸ARS酶中也存在类似的CP1结构域,但它比在缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸酶中发现的更小。尽管在II型ARS中缺乏CP1-样结构域的直接同系物,但已在针对脯氨酸和苏氨酸的酶中发

现单独的编辑结构域。尽管编辑对确保tRNA的正确装料是重要的,但是对于生存力它不是必需的,并且不是载有氨基酸的tRNA的合成所必需的。例如,在大肠杆菌(*Escherichia coli*)中,其中异亮氨酰-tRNA合成酶的编辑结构域中的10个氨基酸被装料至丙氨酸,导致的突变体仍能存活,尽管它确实具有许多多效效应,包括显著的细胞生长缺陷。

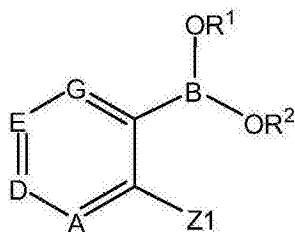
尽管在人、细菌和真菌ARS之间具有显著的同源性,但是存在许多被开发为抗感染剂的化合物。最值得注意的ARS抑制剂的实例是商业抗生素莫匹罗星(假单胞菌酸),它以商标百多邦销售。莫匹罗星特异性地抑制细菌异亮氨酰-tRNA合成酶,但对抗人同系物的活性低1000倍。莫匹罗星与合成活性位点特异性结合,并且对该药耐药的突变体在亮氨酰-tRNA合成酶的合成结构域中具有突变。同样,reveromycin A抑制真核生物的异亮氨酰-tRNA合成酶:酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)耐药突变体在合成结构域中具有突变。到目前为止所有开发比莫匹罗星更好的ARS抑制剂,一种异亮氨酸腺苷酸类似物,都依赖于抑制合成反应。

因为先前认为它不是合成载有氨基酸的tRNA所必需的,所以认为tRNA合成酶的编辑结构域不是一个有希望的药物开发的靶。来自ARS编辑结构域的突变分析的数据趋向于提示,编辑机制的抑制仅导致错载氨基酸的tRNA的增加并且不会导致细胞死亡。有效对抗tRNA合成酶的编辑结构域并对其具有特异性化合物将提供新的一类抗微生物治疗剂以增加目前在用药剂的贮存的途径。非常令人意外的是,本发明提供了这类化合物和使用这些化合物的方法。

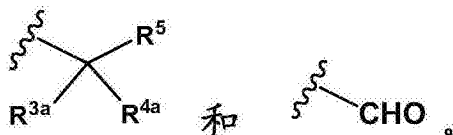
发明内容

发明概述

一方面,本发明提供根据下式的结构:



其中 R^1 和 R^2 是独立地选自以下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选结合形成4-至7-元环。 $Z1$ 是选自如下的成员:



R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自以下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^5 是选自如下的成员:卤素和 OR^8 。 R^8 是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基

以及被取代或未被取代的杂芳基。A是选自如下的成员： CR^{9a} 和N。D是选自如下的成员： CR^{10a} 和N。E是选自如下的成员： CR^{11a} 和N。G是选自如下的成员： CR^{12a} 和N。 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员： H 、 OR^* 、 NR^*R^{**} 、 SR^* 、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^*R^{**}$ 、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。每个 R^* 和 R^{**} 是独立地选自以下的成员： H 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^{9a} 和 R^{10a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。 R^{10a} 和 R^{11a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。 R^{11a} 和 R^{12a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。氮的组合(A+D+E+G)是选自0至3的整数。

附图说明

图1为环状烃基代硼酸酯对各种真菌的最低抑制浓度(MIC)数据的表格。

图2A展示了C10、环吡酮、特比萘芬、氟康唑和伊曲康唑(对比药物)对19种测试真菌株的最低抑制浓度(MIC)。

图2B展示了C10、环吡酮、特比萘芬和伊曲康唑(对比药物)对2种测试真菌株的最低杀真菌浓度(MFC)。

图3展示了标准化C10和环吡酮在14-天治疗后在每一指甲板样品部分中的当量比较。

图4展示了C10和环吡酮在14-天治疗后在棉球支持的床样品中的当量比较。

图5展示了在5天内每天施用C10(50:50丙二醇和乙酸乙酯)的安慰剂的结果。观察到了生物体深红色发癣菌(*T. rubrum*)的完全铺板生长。

图6展示了5天内每天施用的 $40\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 的C10 10%w/v溶液等分试样的结果。对深红色发癣菌的生长观察到了100%、67%、46%、57%、38%和71%的抑制区(以图中所示细胞的顺序)。绿色箭头表示抑制区的测量值。

图7展示了5天内每天施用的 $40\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 的C10 10%w/v溶液等分试样的结果。对深红色发癣菌的生长观察到了74%、86%、100%、82%、100%和84%的抑制区(以图中所示细胞的顺序)。

图8展示了5天内每天施用的 $40\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 的在市售漆中8%环吡酮等分试样(以w/w计)的结果。未观察到抑制区;深红色发癣菌完全铺板生长。

图9展示了5天内每天施用的 $40\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 的在市售漆中5%阿莫罗芬等分试样(以w/w计)的结果。未观察到抑制区;深红色发癣菌完全铺板生长。

图10亮氨酰-tRNA合成酶编辑结构域的氨基酸序列和tRNA-Leu和tRNA-Ile的核苷酸序列。(A)来自野生型(SEQ ID NO:1)和过量表达形式(SEQ ID NO:2)酿酒酵母(*S. cerevisiae*)的亮氨酰-tRNA合成酶编辑结构域的氨基酸序列;(B)来自所示物种的亮氨酰-tRNA合成酶编辑结构域的氨基酸序列;(C)来自酿酒酵母的tRNA-leu和tRNA-ile的基因组核苷酸序列;在本发明的一个实施方案中,氨基酰基tRNA合成酶与转录的和甲基化的产物结合,这些序列用作该产物的模板;(D)来自所示物种的tRNA-Leu核苷酸序列。

图11显示了环状烃基代硼酸酯的结构。

图12显示了部分本发明化合物的不同结构。

图13 ATP对C10与cdc60结合的影响。用大约72-79 μ M(平衡前)的初始[C10]浓度进行结合测定法。

图14 cdc60与游离[C10]的浓度的结合曲线。

图15来自测定在C10存在和不存在下编辑率的PPi交换反应实验的数据。

图16来自氨基酰基化实验的数据,其显示不同浓度的C10对tRNA^{Leu}的氨基酰基化的作用。

图17来自转移后编辑测定法的结果,该方法在酿酒酵母中以不同浓度的C10跨一定范围时间点进行。

图18显示了本发明典型化合物的名称。

图19显示了本发明的典型化合物。

图20显示了本发明的典型化合物。

发明详述

I. 定义和缩写

本文所用的缩写一般具有其在化学和生物学领域中通常的含义。

本文所用的“本发明化合物”意指本文所述的化合物,这些化合物的药学上可接受的盐和前体药物。


本文所用的“含硼的化合物”是指含有硼作为它们化学式一部分的本发明化合物。

MIC,或最小抑制浓度,是相对于未处理的对照而言,该化合物终止超过50%的细胞生长,优选超过60%的细胞生长,优选超过70%的细胞生长,优选超过80%的细胞生长,优选超过90%的细胞生长的点。

如果取代基被指定按常用的从左到右书写化学式,那么它们等同于包括可以因从右到左书写产生的化学上相同的取代基,例如,-CH₂O-意指也书写为-OCH₂-。

本文所用的术语“多”意指至少2个。例如,多价金属离子为价态至少为2的金属离子。

“部分”意指与另一部分结合的分子的基团。

符号,无论是用作键还是表示与键垂直,均表示展示的部分与分子的剩余部分结合的点。

除非另作陈述,否则术语“烷基”自身或作为另一取代基的组成部分意指直链或支链或环状烷基或其组合,它们可以为完全饱和的,单-或多不饱和的并且可以包括具有指定碳原子数的二-和多价基团(即C₁-C₁₀意指1-10个碳)。饱和烷基的实例包括,但不限于下列基团:诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基的同系物和异构体等。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括,但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。除非另作陈述,否则术语“烷基”还意指包括那些在下文中更详细定义的烷基衍生物,诸如“杂烷基”。限于烃基的烷基称作“同型烷基(homoalkyl)”。

术语“亚烷基”自身或作为另一取代基的组成部分意指来源于烷烃的二价基团,作为典型的是,但不限于-CH₂CH₂CH₂CH₂-,并且进一步包括那些下文如“杂亚烷基”中所述的基团。

一般而言,烷基(或亚烷基)带有1—24个碳原子,其中本发明优选带有10个或10个以下碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”为较短链,一般具有8个或8个以下碳原子的烷基或亚烷基。

术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(硫代烷氧基)以其通常的含义使用,并且意指那些分别通过氧原子、氨基或硫原子与分子的剩余部分结合的烷基。

除非另作陈述,否则术语“杂烷基”自身或与另一术语组合意指由所述碳原子数和至少一个杂原子组成的稳定的直链或支链或环状烃基或其组合。在典型的实施方案中,杂原子可以选自B、O、N和S,并且其中氮和硫原子可以任选被氧化且氮杂原子可以任选被季铵化。杂原子B、O、N和S可以位于杂烷基的任意内部位置上或烷基与分子剩余部分结合的位置上。实例包括,但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以相邻,诸如,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。类似地,术语“杂亚烷基”自身或作为另一取代基的组成部分意指来源于杂烷基的二价基团,作为举例,但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。就杂亚烷基而言,杂原子还可以占据链末端之一或两侧(例如亚烷氧基、亚烷二氧基、亚烷氨基、亚烷二氨基等)。此外,就亚烷基和杂亚烷基连接基而言,书写连接基通式的方向并不意味着连接基的方向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 同时表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 。

除非另作陈述,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”自身或与其它术语组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状变体。另外,就杂环烷基而言,杂原子可以占据杂环结合分子剩余部分的位置。环烷基的实例包括,但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括,但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。

除非另作陈述,否则术语“卤代(halo)”或“卤素(halogen)”自身或作为另一取代基的组成部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外,术语,诸如“卤代烷基”意指包括一卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C_1-C_4)烷基”意指包括,但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

除非另作陈述,否则术语“芳基”意指可以为单环或多环(优选1—3个环)的彼此稠合或共价连接的多不饱和芳族取代基。术语“杂芳基”意指包含1—4个杂原子的芳基(或环)。在典型的实施方案中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选被氧化并且氮原子任选被季铵化。杂芳基可以通过杂原子与分子的剩余部分结合。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噁唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基、6-喹啉基、二氧硼杂环戊烷(dioxaborolane)、二氧硼杂环己烷(dioxaborinane)和二氧硼杂环庚烷(dioxaborepane)。用于上述芳基和杂芳基环系的各自的取代基选自下述可接受的取代基

组。

为简便起见,术语“芳基”在与其它术语组合时(例如芳氧基、芳基硫氧基(arylthioxy)、芳基烷基)包括如上述定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意指包括那些芳基与烷基结合的基团(例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等),其中包括那些碳原子(例如亚甲基)被例如氧原子取代的烷基(例如苯氧基甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)。

上述术语(例如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)各自意指包括所示基团的取代和未被取代的两种形式。各类基团的优选的取代基提供于下文。

烷基和杂烷基的取代基(包括那些通常称作亚烷基、链烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的基团)一般称作“烷基取代基”,并且它们可以为选自下列的各种基团中的一种或多种,但不限于它们: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-$ 卤素, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ 和 $-NO_2$,其中数值范围为 $0-(2m'+1)$,其中 m' 为这类基团中的碳原子总数。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自优选独立地指氢、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的芳基,例如被1-3个卤素取代的芳基、取代或未被取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。例如,当本发明的化合物包括一种以上R基团,R基团各自独立的选作 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各基团,此时存在一种以上的这些基团。当 R' 和 R'' 与相同氮原子结合时,它们可以与氮原子合并成5-,6-或7-元环。例如, $-NR'R''$ 意指包括,但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。从上述取代基讨论中,本领域技术人员可以理解术语“烷基”意指包括包含与非氢基团的基团结合的碳原子在内的基团,诸如卤代烷基(例如 $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

与对烷基描述的取代基类似,芳基和杂芳基的取代基一般称作“芳基取代基”。例如,该取代基选自:卤素、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-$ 卤素、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟(C_1-C_4)烷氧基和氟(C_1-C_4)烷基,其中数值范围为0至在芳族环系上的开放化合价总数;且其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选独立地选自氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基。当本发明的化合物包括一种以上R基团时,例如R基团各自独立的选作 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各基团,此时存在一种以上的这些基团。

芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选被式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 的取代基取代,其中T和U独立为 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'$ 或单键,并且q为0-3的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选被式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 的取代基取代,其中A和B独立为 $-CRR'$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 或单键,并且r为1-4的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选被双键取代。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选被式 $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$ 的取代基取代,其中s和d独立为0-3的整数,并且X为 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基 R 、 R' 、 R'' 和 R'''' 优选独立地选自氢或者取代或未被取代的(C_1-C_6)烷基。

本文所用的“环”意指取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。环包括稠合环部分。环上的原子数一般由环上成员的数量确定。例如，“5-至7-元环”意指存在环绕排列的5-7个原子。环任选包括杂原子。因此，术语“5-至7-元环”包括：例如吡啶基和哌啶基。术语“环”进一步包括包含一个以上“环”的环系，其中各“环”独立地如上文定义。

本文所用的术语“杂原子”包括不同于碳(C)和氢(H)的原子。实例包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)和硼(B)。

符号“R”为表示取代基的一般缩写，所述的取代基选自取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的杂芳基、取代或未被取代的环烷基和取代或未被取代的杂环烷基。

术语“衍生自”包括其普通语言含义，也指与所参照分子99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%、80%、75%、70%、65%、或60%同源的分子。该定义中所称的分子包括RNA或DNA链、寡核苷酸、多肽或任意长度和组成的蛋白质。

术语“免疫标记”包括寡核苷酸、蛋白质、抗体、肽、多肽、酶或任意其它能够在适合的动物或细胞中诱导免疫反应或与特异抗体结合分子。

术语“非关联的”意指包括该单词的单数和复数形式，即，短语“非关联的氨基酸”包含一种或多种氨基酸。

所谓“有效”量的药物、制剂或渗透药意指提供所需局部或全身作用的足量活性剂。“局部有效”、“美容有效”、“药学有效”或“治疗有效”量意指引起所需治疗效果所需的药物量。

“局部有效”意指在施用于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄上时，物质在施用部位产生局部所需药理学效果或作为物质中活性组分的透皮通道的结果全身产生所需药理学效果。

“美容有效”意指在施用于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄上时，物质在物质中活性组分施用部位产生局部所需美容效果。

术语“药学上可接受的盐”意指包括由相对无毒性酸或碱制备的本发明化合物的盐，这依赖于本文所述的化合物中发现的特定取代基。当本发明的化合物包含相对酸性的官能基时，可以通过使这类化合物的中性形式与足量的所需碱在纯净条件下或在合适的惰性溶剂中接触获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物包含相对碱性的官能基时，可以通过使这类化合物的中性形式与足量的所需酸在纯净条件下或在合适的惰性溶剂中接触获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括那些来源于无机酸的盐和来源于相对无毒性的有机酸的盐，所述的无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等，所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐，诸如精氨酸盐等，和有机酸，如葡糖醛酸或半乳糖醛酸的盐等（例如，参见 Berge等，“Pharmaceutical Salts”，*Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)）。本发明的某些具体化合物同时包含能够使化合物转化成碱或酸加成盐的碱性和酸性官能基。

化合物的中性形式优选通过使其盐与碱或酸接触并且按照常规方式分离母体化合物

再生。化合物的母体形式在某些物理特性,诸如在极性溶剂中的溶解度方面与各种盐不同。

除了盐形式外,本发明还提供了前体药物形式的化合物。本文所述的化合物或复合物的前体药物易于在生理条件下发生化学改变而得到本发明的化合物。另外,可以通过在离体环境中的化学或生化方法将前体药物转化成本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式和溶剂化形式存在,其中包括水合形式。一般而言,溶剂化形式与非溶剂化形式等同并且包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多晶形或非晶形式存在。一般而言,所有物理形式在本发明关注的应用方面均等同并且属于本发明范围内。

本发明的某些化合物带有不对称碳原子(光学中心)或双键;本发明范围内包括外消旋物、非对映体、几何异构体和各异构体。

本发明的化合物还可以在构成这类化合物的原子中的一个或多个上包含非天然比例的原子同位素。例如,可以用放射性同位素,诸如,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)对化合物进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变化形式,无论是否为放射性的,均被指定包括在本发明范围内。

术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的介质”意指任意制剂或载体介质,它可如本文所述提供有效量活性剂的适当递送,不会干扰活性剂的生物活性的有效性,并且对宿主或患者而言足够的无毒性。代表性的载体包括水、植物和动物的油、霜剂基质、洗剂基质、软膏剂基质等。这些基质包括悬浮剂、增稠剂、渗透促进剂等。其制剂为化妆品和局部用药领域中众所周知的。有关载体的其它信息可以在Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott, Williams&Wilkins(2005)中找到,将该文献引入本文作为参考。

“药学上可接受的局部用载体”和等同术语意指如上文所述适合于局部应用的药学上可接受的载体。能够使活性剂悬浮或溶解并且在施用于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄上时具有无毒和非炎性的特性的无活性液体或霜剂赋形剂为药学上可接受的局部用载体的实例。该术语具体包括也批准应用于局部用化妆品的载体物质。

术语“药学上可接受的添加剂”意指已知或应用于药物制剂领域并且不会不适当地干扰活性剂生物活性的有效性且对宿主或患者而言足够无毒性的防腐剂、抗氧化剂、芳香剂、乳化剂、染料和赋形剂。用于局部制剂的添加剂为本领域众所周知的,并且可以将其加入到局部用组合物中,只要它们为药学上可接受的并且对上皮细胞或其功能无害。此外,它们不应应对组合物的稳定性产生有害作用。例如,惰性填料、抗刺激剂、增粘剂、赋形剂、芳香剂、遮光剂、抗氧化剂、胶凝剂、稳定剂、表面活性剂、软化剂、着色剂、防腐剂、缓冲剂、其它渗透促进剂和其它常用的局部或透皮递送制剂成分为本领域中公知的。

术语“促进”、“穿透促进”或“渗透促进”涉及皮肤、指甲、毛发、爪或蹄对药物的渗透性增加,以便增加药物通过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄渗透的速率。例如,可以通过使用扩散池仪器测定药物通过动物或人的皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的扩散速率,观察通过应用这类促进剂产生的渗透促进作用。由Merritt等,Diffusion Apparatus for Skin Penetration, *J of Controlled Release*, 1(1984)pp. 161-162描述了扩散池。术语“渗透促进剂”或“穿透促进剂”意指单独或以组合方式起增加皮肤、指甲、毛发、爪或蹄对药物的渗透性的作用的活性剂或活性剂混合物。

通常已知术语“赋形剂”意指为配制有效用于所需应用的药物组合物中使用的载体、稀释剂和/或赋形剂。

术语“局部给药”意指将药物活性剂施用于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄外表面，使得活性剂通过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的外表面并且进入下面的组织。局部给药包括将组合物施用于完整的皮肤、指甲、毛发、爪或蹄或破损、刺痛或开放伤口的皮肤、指甲、毛发、爪或蹄。局部给予药物活性剂可以导致该活性剂有限的分布在皮肤和周围组织上，或在从治疗区域经血流除去活性剂时，可以导致活性剂全身分布。

术语“透皮递送”意指因组合物局部给药或其它施用导致活性剂通过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的屏障扩散。角质层作为屏障起作用并且几乎没有药物活性剂能够穿透完整的皮肤。相反，表皮和真皮可透过许多溶质并且通过暴露表皮的角质层刮擦或者剥离的皮肤、指甲、毛发、爪或蹄由此更易于进行药物吸收。透皮递送包括通过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄或粘膜的任意部分注射或其它递送和通过剩余部分吸收或渗透。可以通过将活性剂置于合适的药理学上可接受的赋形剂中，此后施用于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄来促进通过完整皮肤、指甲、毛发、爪或蹄吸收。被动局部给药可以由将活性剂与软化剂或渗透促进剂联用直接施用于治疗部位组成。本文所用的透皮递送用以包括通过或经由体被，即皮肤、指甲、毛发、爪或蹄渗透而递送。

术语“微生物感染”是指宿主组织被感染因子的任意感染，所述感染因子包括，但不限于，病毒、细菌、分支杆菌、真菌和寄生虫（参见，例如，Harrison's Principles of Internal Medicine, pp.93-98(Wilson等人编, 12th ed.1991); Williams等人, J.of Medicinal Chem.42:1481-1485(1999), 通过参考以其全文并入本文）。

本文使用的“生物培养基”是指既指体外环境，又指体内环境。典型的体外“生物培养基”包括，但不限于，细胞培养基、组织培养基、匀浆物、血浆和血液。体内应用一般在哺乳动物中，优选在人体中进行。

本文交互使用“抑制”和“阻滞”以指tRNA合成酶的编辑结构域的部分或完全阻滞。

本文使用的“腹侧/中间中心”是指从内表面(面向所述甲床)距离该表面大约0.3-0.5mm钻出的粉状甲样品。该部位位于所述甲部位的给药位点下面，但不包括给药表面(背侧甲表面)。

本文使用的“腹侧/中间中心”是指给药位点的中间部位。

本文使用的“剩余的甲”是指没有被给药的所述甲的剩余部分。

本文使用的“支持床”是指置于扩散池的特氟隆格室内向甲板提供水分并同时接受穿透甲板化学物质的棉球。

本文使用的“表面洗涤”是指在给药位点的表面上的乙醇(或其它有机溶剂)和皂/水洗涤。

本文使用的“池洗涤”是指在扩散池的内部的乙醇(或其它有机溶剂)和皂/水洗涤。

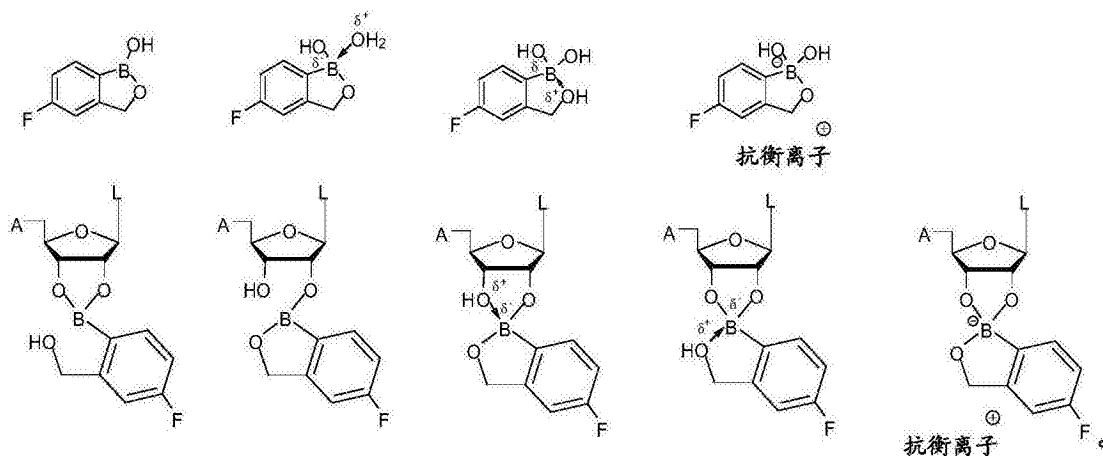
本文所定义的“人甲单元”可以是甲板、甲床、邻近的甲褶、外侧甲褶和它们的组合。

术语“离去基团”意指在取代反应，例如亲核取代反应中可以被另一个功能团或原子替代的功能团或原子。举例来说，代表性的离去基团包括三氟甲基磺酸酯、氯、溴和碘基团；磺酸酯基团，例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对硝基苯磺酸酯等等；以及酰氧基基团，例如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“氨基-保护基”意指适合于防止在氨基氮上发生不需要的反应的保护基。代表性的氨基-保护基包括,但不限于,甲酰基;酰基,例如烷酰基基团,例如乙酰基,三氯乙酰基或三氟乙酰基;烷氧羰基基团,例如叔丁氧羰基(Boc);芳基甲氧基羰基基团,例如苄氧羰基(Cbz)和9-苄甲氧基羰基(Fmoc);芳基甲基基团,例如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)和1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,例如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS);等等。

术语“羟基-保护基”意指适合于防止在羟基上发生不需要的反应的保护基。代表性的羟基-保护基包括,但不限于,烷基基团,例如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如烷酰基基团,例如乙酰基;芳基甲基基团,例如苄基(Bn)、对甲氧基苄基(PMB)、9-苄甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基,DPM);甲硅烷基,例如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS);等等。

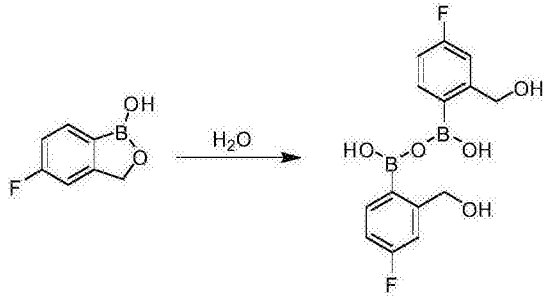
在本发明中,在某些条件下硼能够与氧、硫或氮形成配价键。配价键通常比共价键弱。在硼与至少一个氧、硫或氮共价结合并且同时分别与氧、硫或氮配价结合的情况下,硼与所述两个相同杂原子之间的配价键和共价键可以相互转化或呈共振杂化物的形式。在这些情况中共享的电子的准确性质和程度方面存在潜在的不确定性。提供的结构不打算用来包括硼与其所结合的原子之间的任意和所有可能的键合情况。这些键的非限制性实例如下:



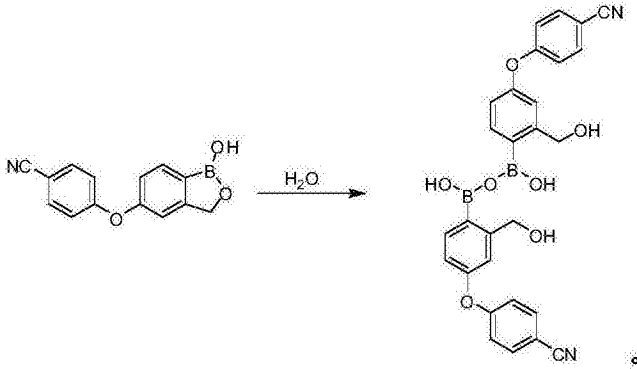
本文使用的“盐抗衡离子”是指当硼完全带负电荷或部分带负电荷时与本发明化合物结合的带正电荷的离子。盐抗衡离子的实例包括 H^+ 、 H_3O^+ 、铵、钾、钙、镁和钠。

由于硼与所述氧之一之间的配价键的属性,包含与碳和三个杂原子(例如本部分中描述的三个氧原子)结合的硼的化合物可任选含有完全带负电荷的硼或部分带负电荷的硼。由于负电,带正电荷的抗衡离子可以与该化合物结合,因此形成盐。带正电荷的抗衡离子的实例包括 H^+ 、 H_3O^+ 、钙、钠、铵、钾。这些化合物的盐隐含在这些化合物的描述中。

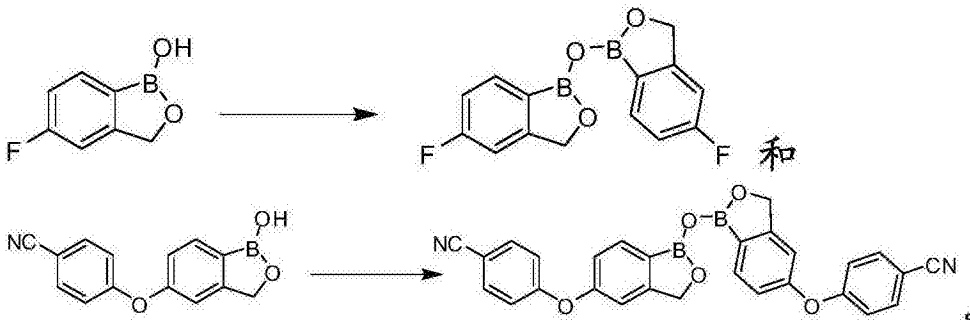
本发明还包括属于多-或多重-价物类的化合物,包括,例如,物类例如用于本发明的化合物的二聚体、三聚体、四聚体和高级同系物或其反应性类似物。例如,在下列条件下可以形成C10的二聚体:



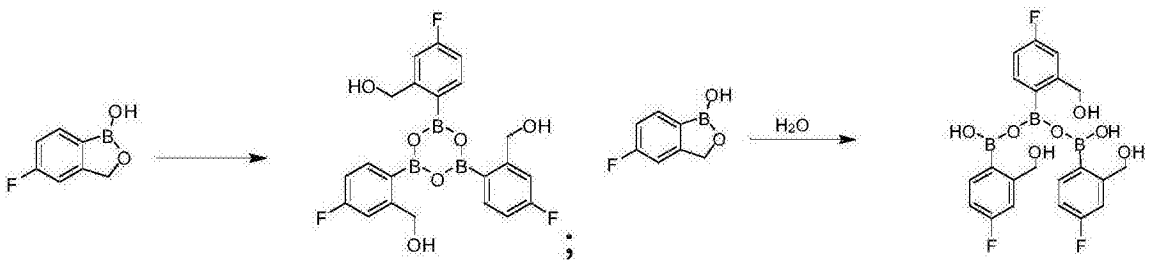
在另一个实例中,在下列条件下可以形成C17的二聚体:

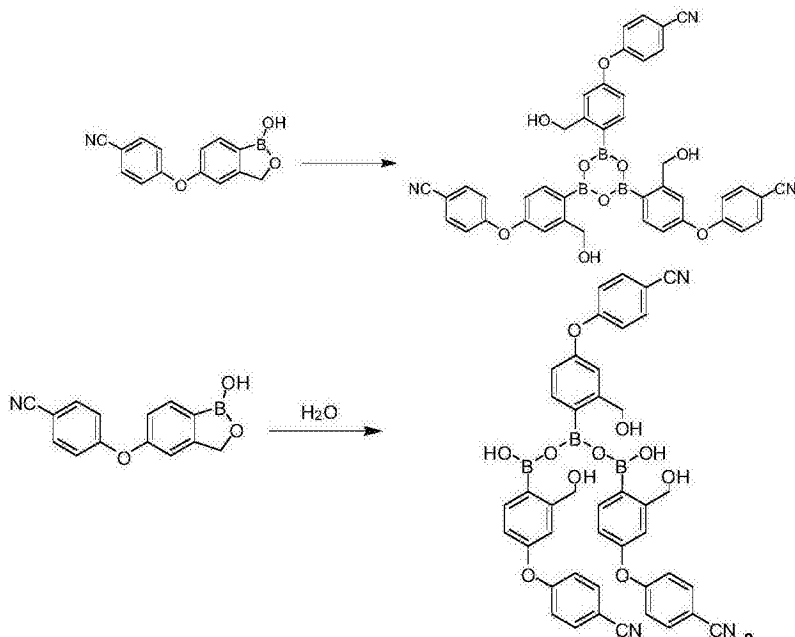


本发明还包括属于环状烃基代硼酸酯的酸酐的化合物,其通过使这些化合物经受脱水条件进行合成。这些酸酐的实例提供如下:

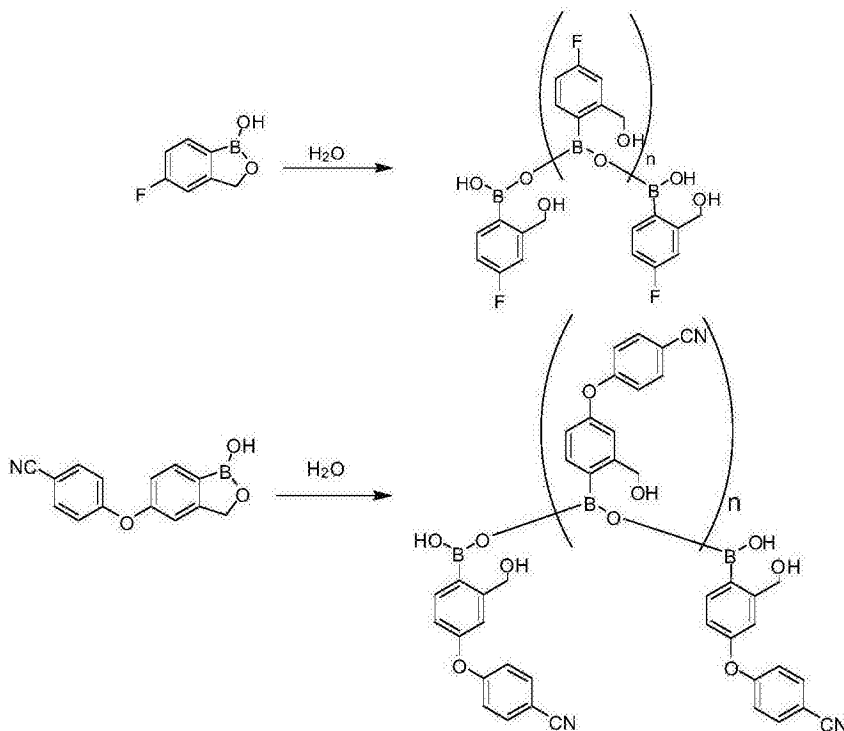


还制备了本发明化合物三聚体。例如,可以如下形成环状烃基代硼酸酯的三聚体:





通过在强酸中除去某些保护基,还制备了本发明化合物的聚合物。例如,可以如下制备环状烷基代硼酸酯的三聚体:



还可以用于本发明的是属于多-或-多重-价物类的化合物,包括,例如,物类例如用于本发明的化合物的二聚体、三聚体、四聚体高级同系物或其反应性类似物。所述多-和多重-价物类可以由本发明的单个物类或多个物类组装而成。例如,二聚体构建体可以是“同-二聚体”或“杂二聚体”。此外,其中本发明的化合物或其反应性类似物寡聚体或多聚体骨架(例如,聚赖氨酸、葡聚糖、羟基乙基淀粉等等)连接的多-和多重-价构建体都在本发明的范围内。所述骨架优选是多功能的(即,具有一连串用于连接用于本发明的化合物的反应性位点)。此外,可以用本发明的单个物类或本发明的多个物类衍生骨架。

此外,本发明包括化合物在本文所含式中所所述的模体中的用途,其被功能化以提供相

对于没有被类似功能化的类似化合物而言水-溶解度增加的化合物。因此,本文所述的任意取代基可以被水溶解度增加的类似基团替代。例如,在本发明的范围内的是,用二醇或具有季胺、羟胺或相似的更可水溶的部分的胺替代羟基。在优选的实施方案中,通过用增加母体化合物的水溶解度的部分在对本发明所述化合物的编辑结构域的活性不是必需的部位进行取代,赋予了额外的水溶解度。增加有机化合物水-溶解度的方法是本领域中已知的。这类方法包括,但不限于,用永久性带电荷的部分例如,季铵,或在生理有关pH下带电荷的基团,例如羧酸、胺,使有机核功能化。其它方法包括,使含羟基的基团或含胺的基团,例如醇,多元醇,聚醚,等等附加到有机核上。代表性的实例包括,但不限于,聚赖氨酸,聚乙烯亚胺,聚(乙二醇)和聚(丙二醇)。用于这些化合物的适合的功能化化学和策略是本领域中已知的。参见,例如,Dunn,R.L.,等人编,POLYMERIC DRUGS and DRUG DELIVERY SYSTEMS,ACS研讨会系列,Vol.469,美国化学协会(American Chemical Society),Washington,D.C.1991。

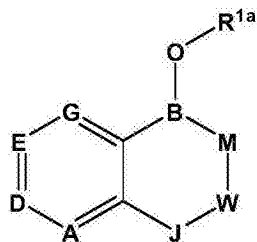
II. 引言

本发明提供了新的硼化合物和制备这些分子的方法。本发明进一步提供了作为包含功能部分,诸如药物部分的类似物的硼化合物和使用所述类似物的方法。

III. 所述化合物

III.a) 环状烃基代硼酸酯

在第一方面,本发明提供了具有式I结构的化合物:

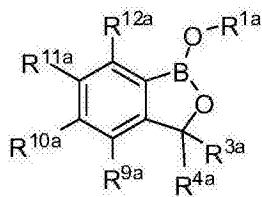


(I)

其中B是硼。 R^{1a} 是选自如下的成员:负电荷、盐抗衡离子、H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。M是选自如下的成员:氧、硫和 NR^{2a} 。 R^{2a} 是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。J是选自如下的成员: $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 和 CR^{5a} 。 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 是独立地选自以下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。下标 $n1$ 是选自0至2的整数。W是选自如下的成员: $C=O$ (羰基)、 $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$ 和 CR^{8a} 。 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 是独立地选自以下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。下标 $m1$ 是选自0和1的整数。A是选自如下的成员: CR^{9a} 和N。D是选自如下的成员: CR^{10a} 和N。E是选自如下的成员: CR^{11a} 和N。G是选自如下的成员: CR^{12a} 和N。 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员:H、OR*、NR*R**、SR*、-S(O)R*、-S(O)₂R*、-S(O)₂NR*R**、-C(O)R*、-C(O)OR*、-C(O)NR*R**、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷

基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。每个R*和R**是独立地选自以下的成员：H、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。氮的组合(A+D+E+G)是选自0至3的整数。选自R^{3a}、R^{4a}和R^{5a}的成员和选自R^{6a}、R^{7a}和R^{8a}的成员与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R^{3a}和R^{4a}与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R^{6a}和R^{7a}与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R^{9a}和R^{10a}与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R^{10a}和R^{11a}与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R^{11a}和R^{12a}与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。

在典型的实施方案中,所述化合物具有根据式(Ia)的结构:



(Ia).

在另一个典型的实施方案中,每个R^{3a}和R^{4a}是独立地选自如下的成员：H、氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基和被取代或未被取代的酰氨基。在另一个典型的实施方案中,每个R^{3a}和R^{4a}是独立地选自如下的成员：氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的酰氨基。

在另一个典型的实施方案中,每个R^{3a}和R^{4a}是选自如下的成员：H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。在另一个典型的实施方案中,R^{3a}和R^{4a}是选自如下的成员：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中,R^{3a}是H并且R^{4a}是选自如下的成员：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中,R^{3a}是H并且R^{4a}是H。

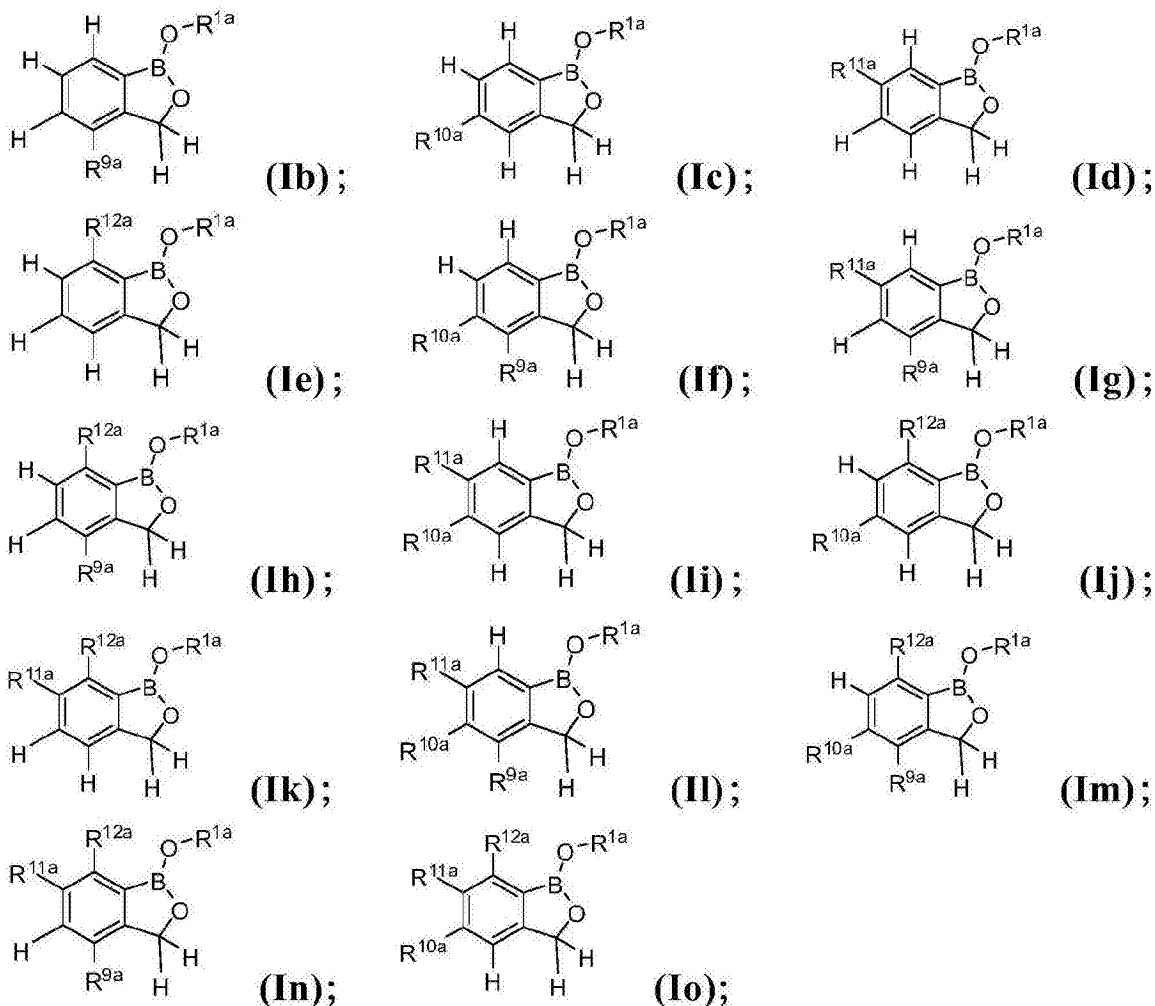
在另一个典型的实施方案中,每个R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}和R^{12a}是独立地选自如下的成员：H、OR*、NR*R**、SR*、-S(O)R*、-S(O)₂R*、-S(O)₂NR*R**、-C(O)R*、-C(O)OR*、-C(O)NR*R**、卤素、氰基、硝基、被取代或未被取代的甲氧基、被取代的或未被取代的甲基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代

的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯甲氧基、被取代或未被取代的噻吩氧基、被取代或未被取代的吡啶氧基、被取代或未被取代的嘧啶氧基、被取代或未被取代的苄基呋喃、被取代或未被取代的甲硫基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的苯硫基、被取代或未被取代的噻吩硫基、被取代或未被取代的苯甲硫基、被取代或未被取代的吡啶硫基、被取代或未被取代的嘧啶硫基、被取代或未被取代的苄硫基呋喃基、被取代或未被取代的苯基磺酰基、被取代或未被取代的苄基磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基磺酰基、被取代或未被取代的噻吩磺酰基、被取代或未被取代的吡啶磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶磺酰基、被取代或未被取代的磺酰氨基、被取代或未被取代的苯基亚磺酰基、被取代或未被取代的苄基亚磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基亚磺酰基、被取代或未被取代的噻吩亚磺酰基、被取代或未被取代的吡啶亚磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶亚磺酰基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的三氟甲基氨基、被取代或未被取代的氨甲基、被取代或未被取代的烷基氨甲基、被取代或未被取代的二烷基氨甲基、被取代或未被取代的芳基氨甲基、被取代或未被取代的苄氨基、被取代或未被取代的苯氨基、被取代或未被取代的噻吩氨基、被取代或未被取代的吡啶氨基、被取代或未被取代的嘧啶氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的吗啉代基、被取代或未被取代的烷基酰氨基、被取代或未被取代的芳基酰氨基、被取代或未被取代的脲基、被取代或未被取代的氨甲酰基和被取代或未被取代的哌嗪基。在典型的实施方案中， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 选自上述取代基的目录，其中 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^*$ 除外。

在另一个典型的实施方案中， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员：氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基

基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、未取代的苯基、未取代的苄基。在典型的实施方案中， R^{9a} 是H并且 R^{12a} 是H。

在典型的实施方案中，根据式(I)或式(Ia)的化合物是选自如下的成员：



在典型的实施方案中，化合物具有根据式I-Io之一的结构， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的取代基选择包括第106段中所含的除H以外的所有可能情况。在典型的实施方案中，化合物具有根据式Ib-Io之一的结构， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的取代基选择包括在第107段中所含的除H以外的所有可能情况。

在典型的实施方案中，化合物具有根据式(Ib)-(Ie)的式，其中 R^{1a} 是选自如下的成员：H、负电荷和盐抗衡离子并且剩余的R基团(Ib中的 R^{9a} ，Ic中的 R^{10a} ，Id中的 R^{11a} 和Ie中的 R^{12a})是选自如下的成员：氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪基、哌嗪基、哌嗪基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噁吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基、1-乙氧羰基甲基、1-乙氧羰基、羧基甲氧基、噁吩-2-基、噁吩-2-基硫基、噁吩-3-基、噁吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基

基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨基甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。

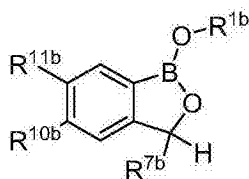
在典型的实施方案中,化合物具有根据式(I_f)-(I_k)的式,其中R^{1a}是选自如下的成员: H、负电荷和盐抗衡离子并且和剩余的两个R基团各自(I_f中的R^{9a}和R^{10a}, I_g中的R^{9a}和R^{11a}, I_h中的R^{9a}和R^{12a}, I_i中的R^{10a}和R^{11a}, I_j中的R^{10a}和R^{12a}, I_k中的R^{11a}和R^{12a})是独立地选自如下的成员: 氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨基甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噁吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噁吩-2-基、噁吩-2-基硫基、噁吩-3-基、噁吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨基甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。

在典型的实施方案中,化合物具有根据式(I_l)-(I_o)的式,其中R^{1a}是选自如下的成员: H、负电荷和盐抗衡离子并且和剩余的三个R基团各自((I_l)中的R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}, (I_m)中的R^{9a}、R^{10a}、R^{12a}, (I_n)中的R^{9a}、R^{11a}、R^{12a}, (I_o)中的R^{10a}、R^{11a}、R^{12a})是独立地选自如下的成员: 氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨基甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噁吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噁吩-2-基、

噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(咪啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(咪啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(咪啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(咪啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。

在典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能是选自图11的成员。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能是选自C1-C40的成员。

在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构：

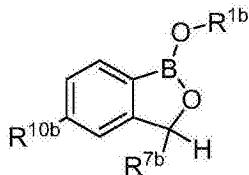


(Ix)

其中R^{7b}是选自如下的成员：H、甲基、乙基和苯基。R^{10b}是选自如下的成员：H、OH、NH₂、SH、卤素、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯基烷氧基、被取代或未被取代的苯硫基和被取代或未被取代的苯基烷硫基。R^{11b}是选自如下的成员：H、OH、NH₂、SH、甲基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯基烷氧基、被取代或未被取代的苯硫基和被取代或未被取代的苯基烷硫基。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中R^{1b}是选自如下的成员：负电荷、H和盐抗衡离子。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中R^{10b}和R^{11b}是H。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中选自R^{10b}和R^{11b}的一个成员是H，并且选自R^{10b}和R^{11b}的另一个成员是选自如下的成员：卤素、甲基、氰基、甲氧基、羟基甲基和对氰基苯氧基。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中R^{10b}和R^{11b}是独立地选自以下的成员：氟、氯、甲基、氰基、甲氧基、羟基甲基和对氰基苯基。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中R^{1b}是选自如下的成员：负电荷、H和盐抗衡离子；R^{7b}是H；R^{10b}是F并且R^{11b}是H。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中R^{11b}和R^{12b}连同它们所连接的原子连

接在一起形成苯基。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即化合物不能具有根据式(Ix)的结构,其中 R^{1b} 是选自如下的成员:负电荷、H和盐抗衡离子; R^{7b} 是H; R^{10b} 是4-氰基苯氧基;并且 R^{11b} 是H。

在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即化合物不能具有根据式(Iy)的结构

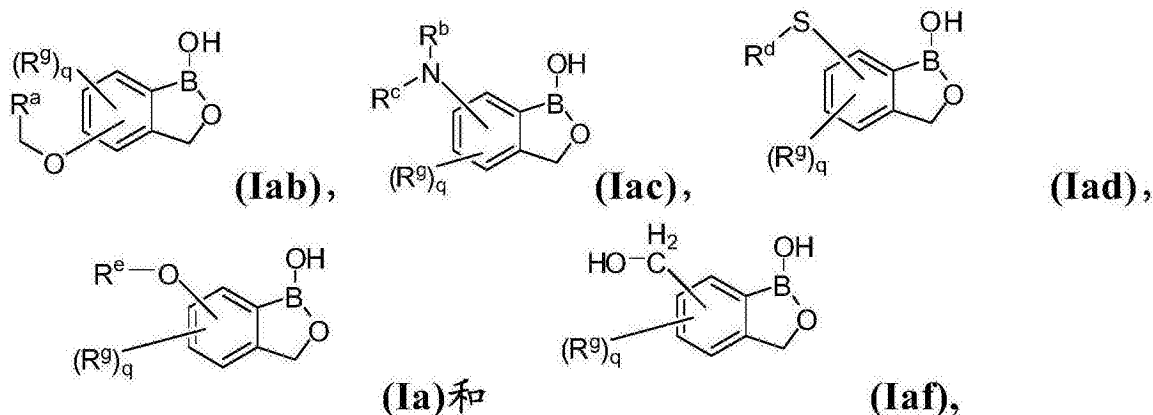


(Iy)

其中 R^{10b} 是选自如下的成员:H、卤素、CN和被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基。

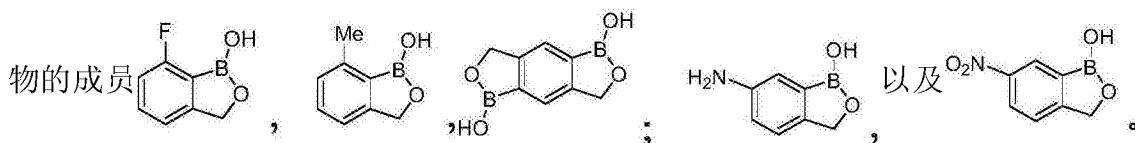
在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即结构不具有选自式(I)至(Io)的成员,选自 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的至少一个成员是硝基、氰基或卤素。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即当M是氧,W是选自 $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 的成员,其中 $n1$ 是0,J是选自 $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$ 的成员,其中 $m1$ 是1,A是 CR^{9a} ,D是 CR^{10a} ,E是 CR^{11a} ,G是 CR^{12a} 时,那么 R^{9a} 不是卤素、甲基、乙基,或者任选与 R^{10a} 结合形成苯环; R^{10a} 不是未被取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 CF_3 、甲氧基、乙氧基,或者任选与 R^{9a} 结合形成苯环; R^{11a} 不是卤素或任选与 R^{10a} 结合形成苯环;并且 R^{12a} 不是卤素。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即当M是氧,W是选自 $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 的成员,其中 $n1$ 是0,J是选自 $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$ 的成员,其中 $m1$ 是1,A是 CR^{9a} ,D是 CR^{10a} ,E是 CR^{11a} ,G是 CR^{12a} 时,那么 R^{6a} 或 R^{7a} 都不是卤代苯基。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即当M是氧,W是选自 $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 的成员,其中 $n1$ 是0,J是选自 $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$ 的成员,其中 $m1$ 是1,A是 CR^{9a} ,D是 CR^{10a} ,E是 CR^{11a} ,G是 CR^{12a} ,并且 R^{9a} 、 R^{10a} 和 R^{11a} 是H时,那么 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{12a} 不是H。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即当M是氧,其中 $n1$ 是1,J是选自 $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$ 的成员,其中 $m1$ 是0,A是 CR^{9a} ,D是 CR^{10a} ,E是 CR^{11a} ,G是 CR^{12a} , R^{9a} 是H, R^{10a} 是H, R^{11a} 是H, R^{6a} 是H, R^{7a} 是H, R^{12a} 是H时,那么W不是 $C=O$ (羰基)。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即当M是氧,W是 CR^{5a} ,J是 CR^{8a} ,A是 CR^{9a} ,D是 CR^{10a} ,E是 CR^{11a} ,G是 CR^{12a} , R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是H时,那么 R^{5a} 和 R^{8a} 与它们所连接的原子一起不形成苯环。

在典型的实施方案中,本发明的化合物具有选自如下的结构:

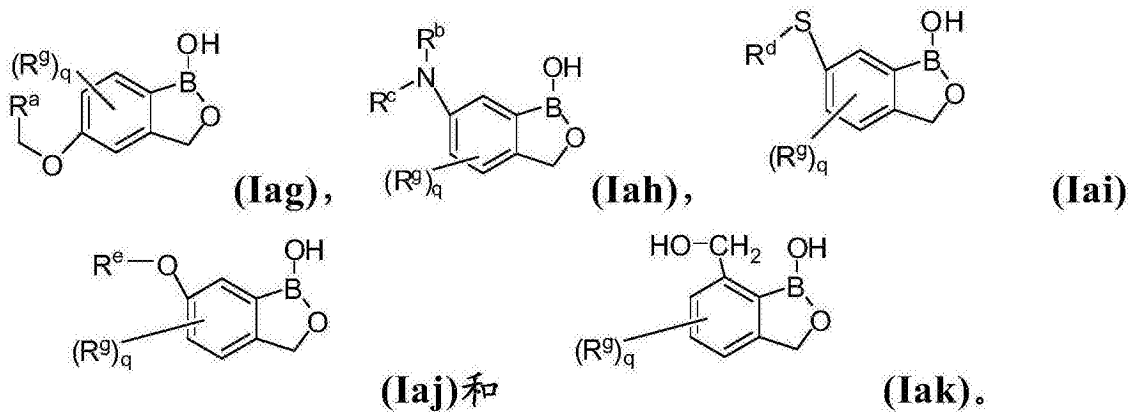


其中 q 是0和1之间的数字。 R^g 是卤素。 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 是独立地选自以下的成员:选自H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷

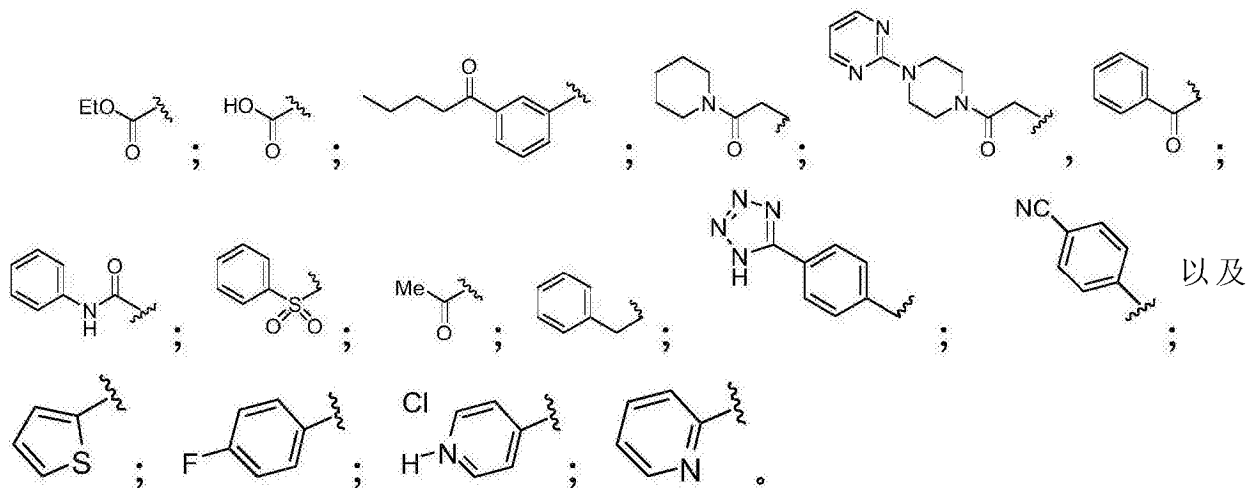
基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基的成员。在典型的实施方案中,具有一个前提条件,即该化合物不是选自如下化



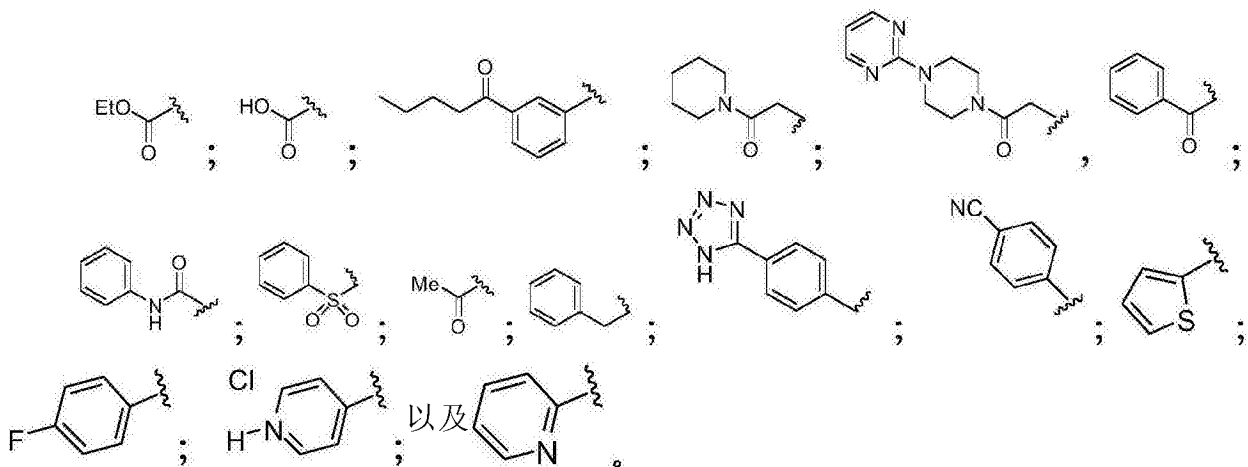
在典型的实施方案中,化合物具有选自如下的结构:



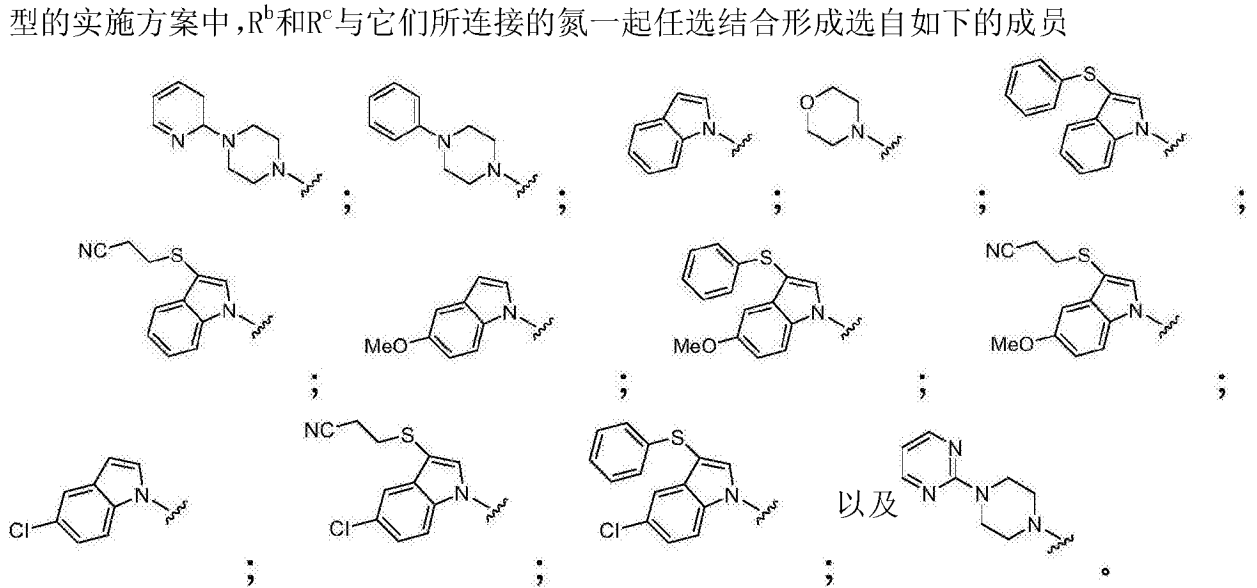
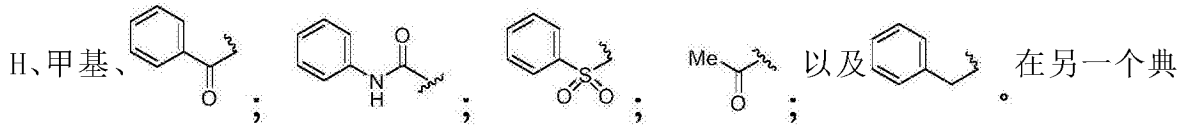
在典型的实施方案中, R^a 、 R^d 和 R^e 各自是独立地选自如下的成员:



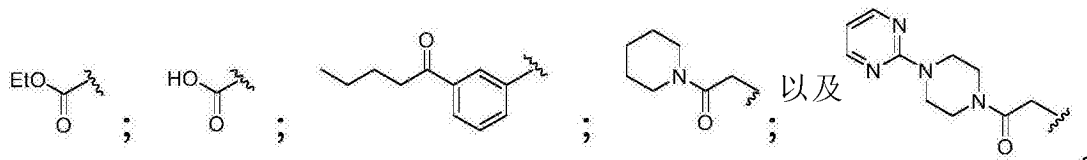
在典型的实施方案中, R^b 和 R^c 是独立地选自以下的成员:H、甲基、



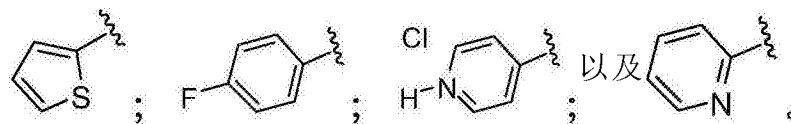
在另一个典型的实施方案中, R^b 是H并且 R^c 是选自如下的成员:



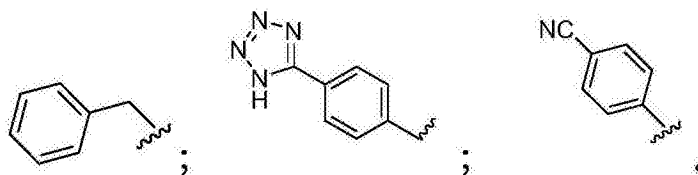
在典型的实施方案中，R^a是选自如下的成员：



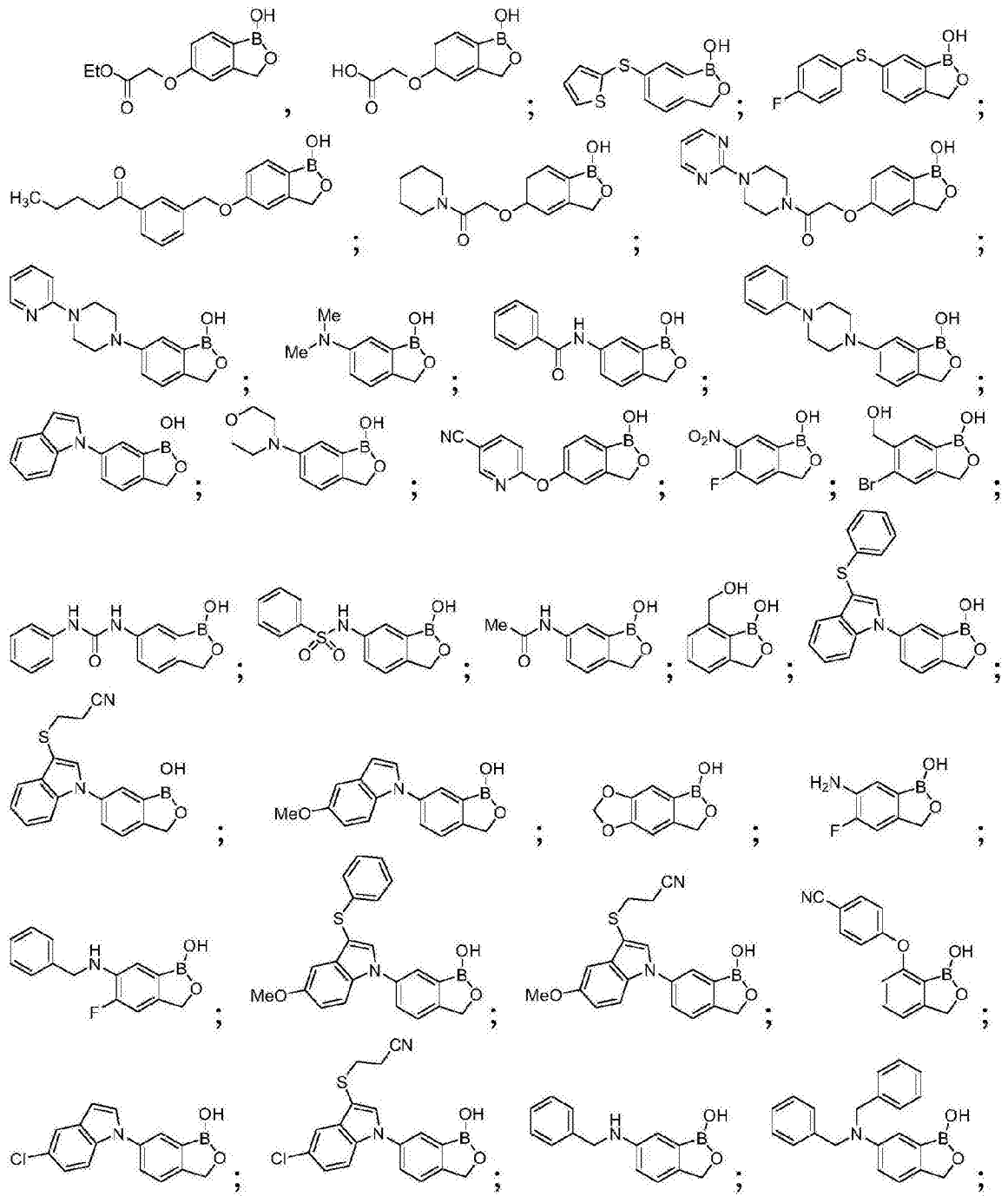
在典型的实施方案中，R^d是选自如下的成员：

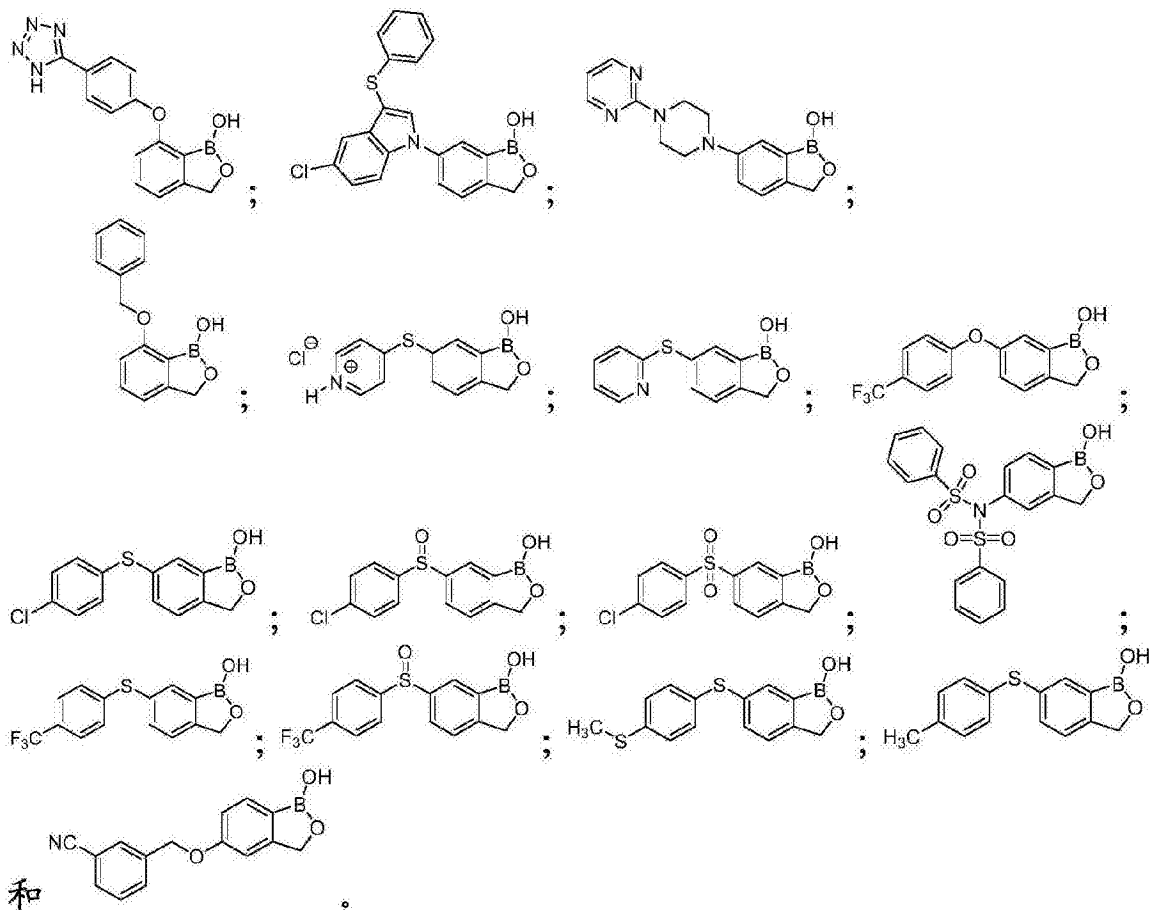


在典型的实施方案中，R^e是选自如下的成员：



在典型的实施方案中，所述化合物是选自如下的成员：



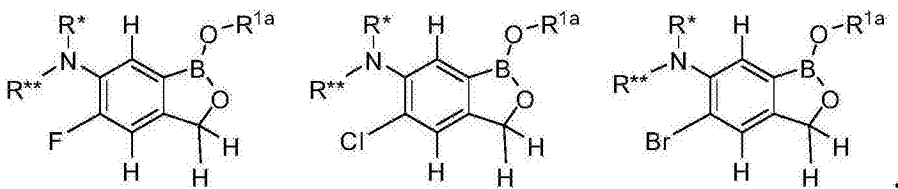


在典型的实施方案中,化合物具有在图19中描述的结构。在典型的实施方案中,化合物具有在图20中描述的结构。

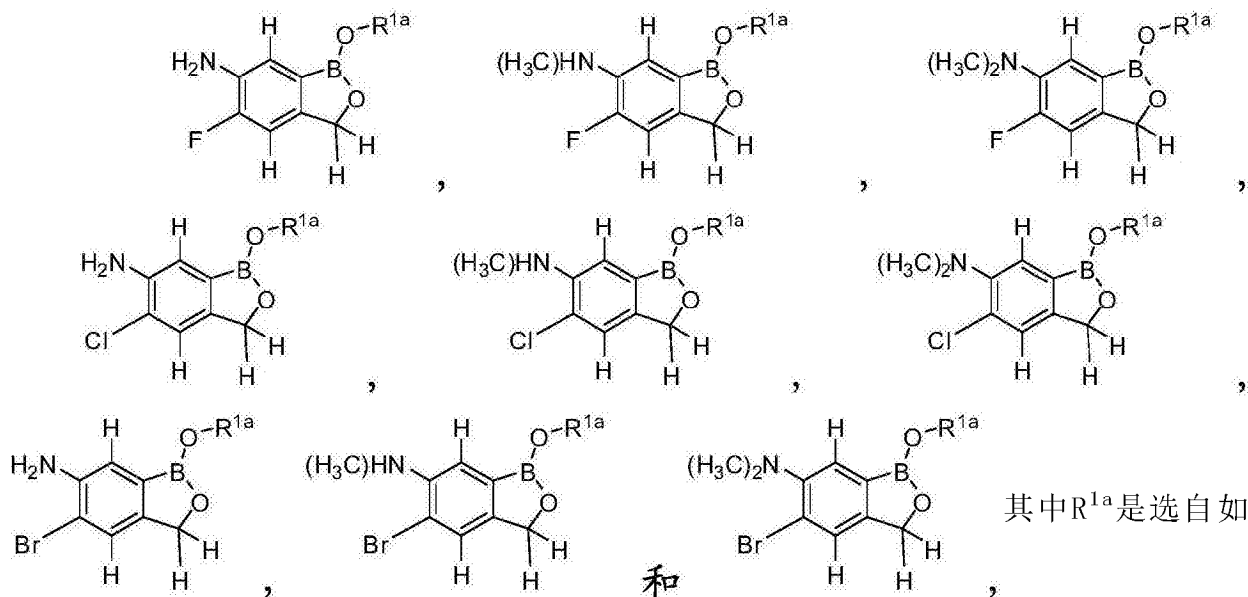
在典型的实施方案中,化合物具有选自式I(b)、I(c)、I(d)和I(e)的结构,其中所述的剩余的R基团(对于I(b)来说是R^{9a},对于I(c)来说是R^{10a},对于I(d)来说是R^{11a}并且对于I(e)来说是R^{12a})是羧基甲氧基。

在典型的实施方案中,所述化合物具有选自式(I f)-(I k)的结构,其中式(I f)的R^{9a}或R^{10a},式(I g)的R^{9a}或R^{11a},式(I h)的R^{9a}或R^{12a},式(I i)的R^{10a}或R^{11a},式(I j)的R^{10a}或R^{12a},式(I k)的R^{11a}或R^{12a}是卤素,并且在所述配对中的其它取代基(例如如果式(I f)中的R^{9a}是F,那么R^{10a}选自下面所列的取代基)是选自如下的成员:NH₂、N(CH₃)H和N(CH₃)₂。

在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有选自如下的结构:

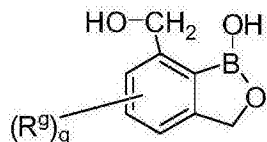


其中R* 和R** 是选自:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基的成员。在典型的实施方案中,所述化合物是选自如下的成员:



下的成员:负电荷、H和盐抗衡离子。

在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有选自如下的结构:

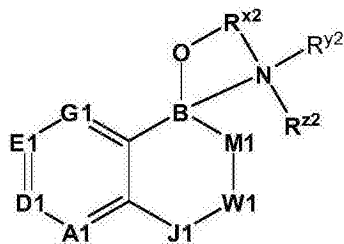


其中q是1并且R⁹是选自如下的成员:氟、氯和溴。

(Iak),

在另一个典型的实施方案中,在式(I)-(Io)中上述的化合物和实施方案可以与水形成水合物,与醇(例如甲醇、乙醇、丙醇)形成溶剂合物;与氨基化合物(例如氨、甲胺、乙胺)形成加合物;与酸(例如甲酸、乙酸)形成加合物;与乙醇胺、喹啉、氨基酸形成络合物,等等。

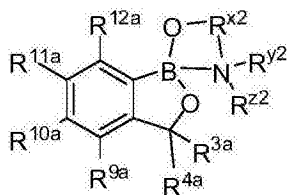
在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有根据式(Ip)的结构:



(Ip)

其中R^{x2}是选自如下的成员:被取代或未被取代的C₁-C₅烷基和被取代或未被取代的C₁-C₅杂烷基。R^{y2}和R^{z2}是独立地选自以下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。

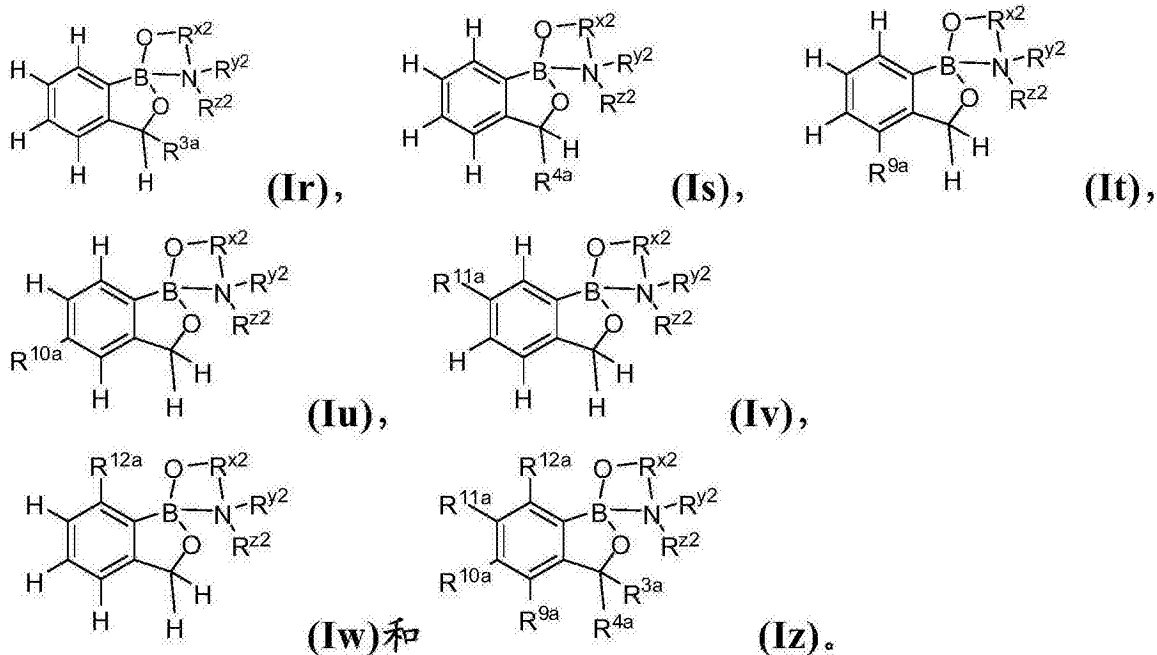
在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有根据式(Iq)的结构:



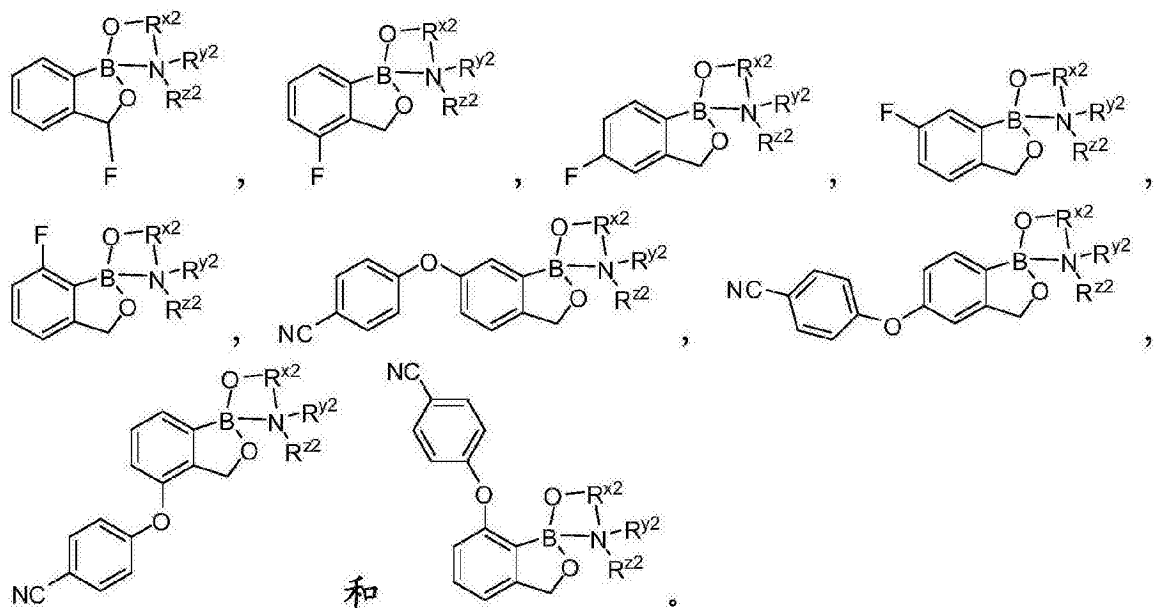
(Iq)

其中B是硼。R^{x2}是选自如下的成员：被取代或未被取代的C₁-C₅烷基和被取代或未被取代的C₁-C₅杂烷基。R^{y2}和R^{z2}是独立地选自以下的成员：H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。在另一个典型的实施方案中，选自R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}和R^{12a}的至少一个成员是选自硝基、氰基和卤素的成员。

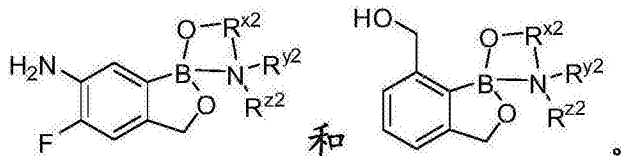
在另一个典型的实施方案中，所述化合物具有选自下式的结构：



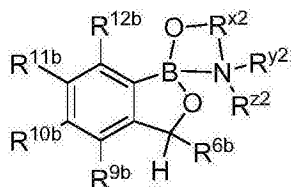
在另一个典型的实施方案中，化合物具有根据式(Ib)-(Ie)的式，其中选自R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}和R^{12a}的至少一个成员是选自如下的成员：硝基、氰基、氟、氯、溴和氰基苯氧基。在另一个典型的实施方案中，所述化合物是选自如下的成员：



在另一个典型的实施方案中，所述化合物是选自如下的成员：



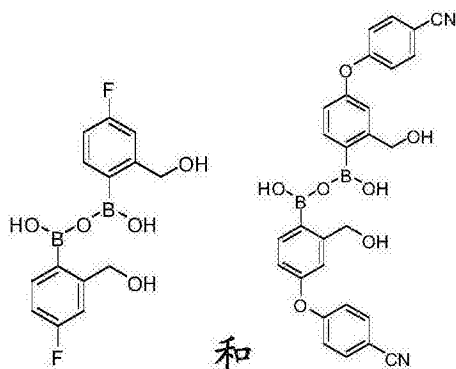
在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即化合物不能具有根据式(Iaa)的结构:



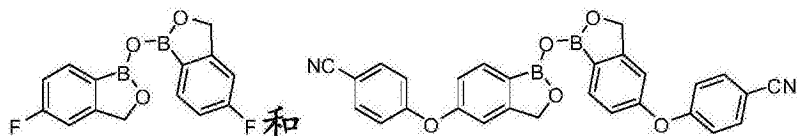
(Iaa)

其中R^{6b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{11b}和R^{12b}具有如上文式(Ix)和(Iy)所述的相同取代基编目。

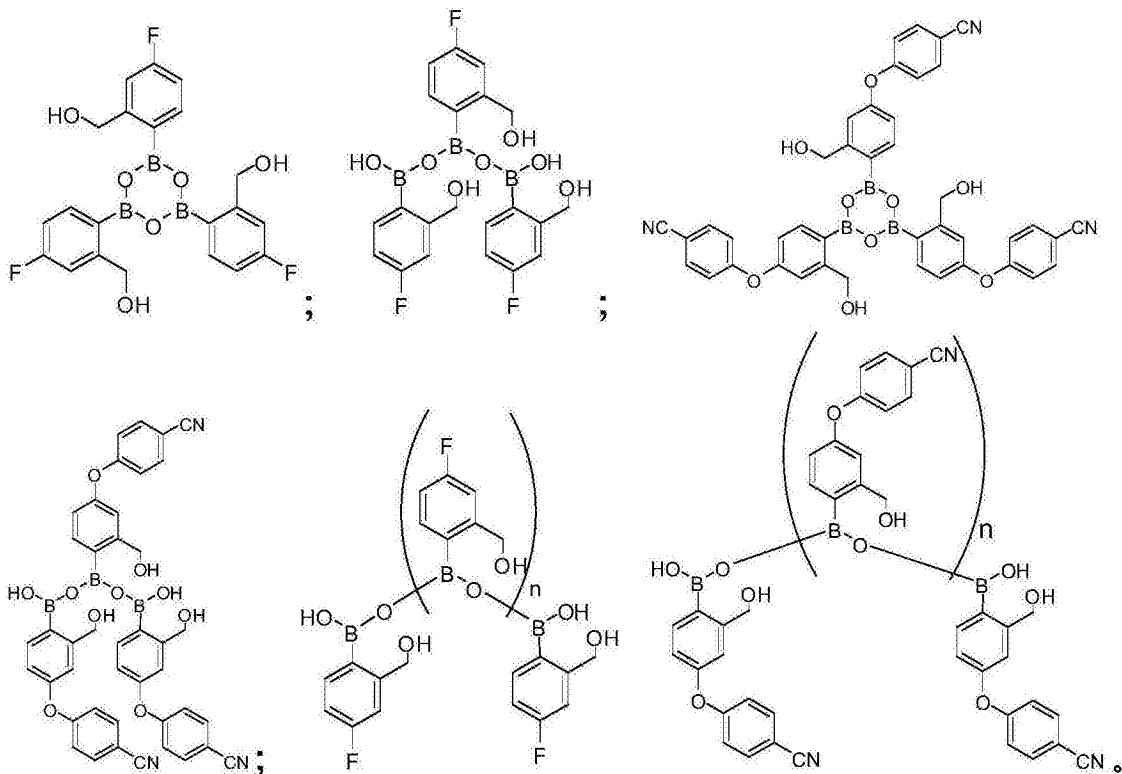
在另一个典型的实施方案中,本发明提供本发明化合物的多-或-多重-价物类。在典型的实施方案中,本发明提供本文所述化合物的二聚体。在典型的实施方案中,本发明提供本文所述化合物的二聚体。在典型的实施方案中,本发明提供化合物的二聚体,该化合物是选自C1-C96的成员。在典型的实施方案中,二聚体是选自如下的成员:



在典型的实施方案中,本发明提供本文所述化合物的酸酐。在典型的实施方案中,本发明提供本文所述化合物的酸酐。在典型的实施方案中,本发明提供化合物的酸酐,该化合物是选自如下的成员:C1-C96。在典型的实施方案中,酸酐是选自如下的成员:

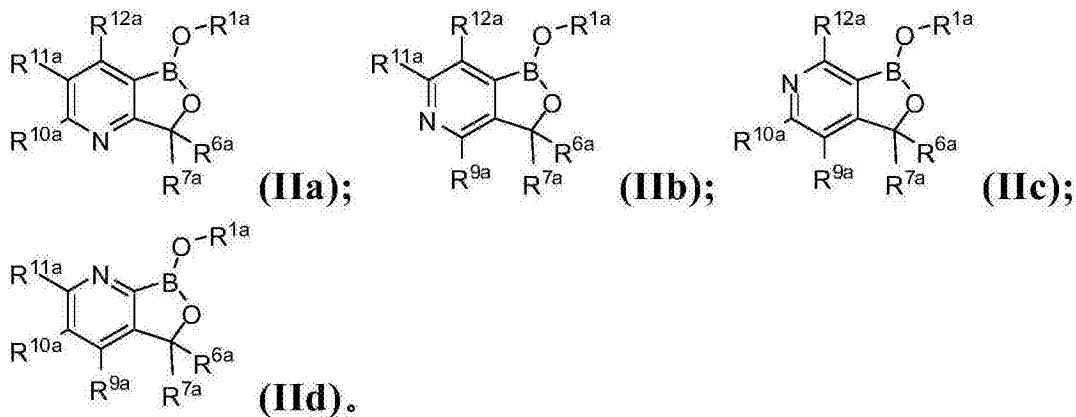


在典型的实施方案中,本发明提供本文所述化合物的三聚体。在典型的实施方案中,本发明提供本文所述化合物的三聚体。在典型的实施方案中,本发明提供的化合物的三聚体,该化合物是选自C1-C96的成员。在典型的实施方案中,三聚体是选自如下的成员:



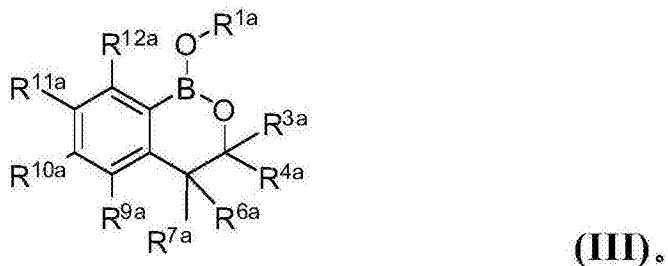
吡啶基氧硼杂环戊二烯(pyridinylozaboroles)

在典型的实施方案中,所述化合物具有选自式(IIa)、(IIb)、(IIc)和(IId)的结构:



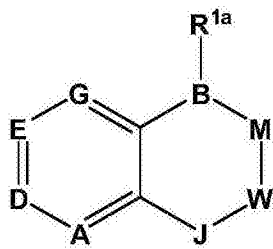
氧杂甲硼烷(oxaborines)

在典型的实施方案中,所述化合物具有根据式(III)的结构:



I. b.) 环状二烃基代硼酸酯

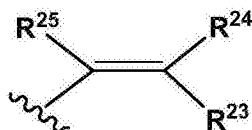
在一方面,本发明提供适用于所述方法中的化合物,其具有根据式VII的结构:



(VII)

其中变量R^{1a}、A、D、E、G、J、W和M在本文其它地方进行了描述。

在式(VII)的典型实施方案中,R¹是被取代或未被取代的烷基(C₁-C₄)。在式(VII)的典型实施方案中,R¹是被取代或未被取代的烷氧基。在式(VII)的典型实施方案中,R¹是被取代或未被取代的环烷基(C₃-C₇)。在式(VII)的典型实施方案中,R¹是被取代或未被取代的烯基。在其进一步的典型实施方案中,取代的烯基具有如下结构



(VIIa)

其中R²³、R²⁴和R²⁵各自是独立地选自如下的成员:H、卤代烷基、芳烷基、取代的芳烷基、(CH₂)_rOH(其中r=1至3)、CH₂NR²⁶R²⁷(其中R²⁶和R²⁷独立地选自氢和烷基)、CO₂H、CO₂烷基、CONH₂、S-烷基、S-芳基、SO₂烷基、SO₃H、SCF₃、CN、卤素、CF₃、NO₂、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。

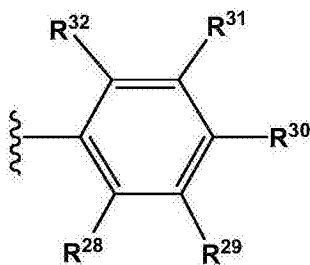
在式(VII)的另一个典型实施方案中,R¹是被取代或未被取代的炔基。在其进一步的典型实施方案中,取代的炔基具有如下结构



(VIIb)

其中R²³如上文所定义。

在式(VII)的典型实施方案中,R¹是被取代或未被取代的芳基。在其进一步的典型实施方案中,取代的芳基具有如下结构

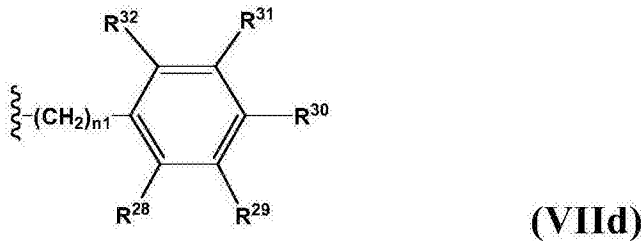


(VIIc)

其中R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹和R³²各自是独立地选自如下的成员:H、芳烷基、取代的芳烷基、(CH₂)_sOH(其中s=1至3)、CO₂H、CO₂烷基、CONH₂、CONH烷基、CON(烷基)₂、OH、烷氧基、芳基氧基、SH、S-烷基、S-芳基、SO₂烷基、SO₃H、SCF₃、CN、卤素、CF₃、NO₂、(CH₂)_tNR²⁶R²⁷(其中R²⁶和R²⁷独立地选自氢、烷基和烷酰基)(t=0至2)、SO₂NH₂、OCH₂CH₂NH₂、OCH₂CH₂NH烷基、OCH₂CH₂N(烷基)₂、噁唑烷-2-基、烷基取代的噁唑烷-2-基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代

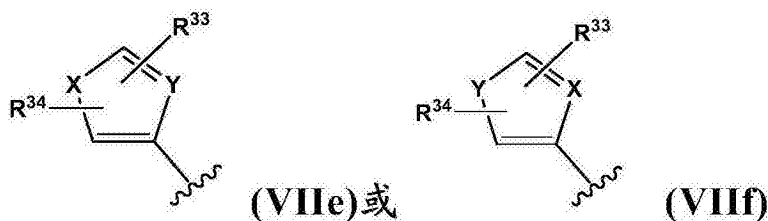
的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。

在式(VII)的典型实施方案中, R¹是被取代或未被取代的芳烷基。在其进一步的典型实施方案中, 取代的芳烷基具有如下结构



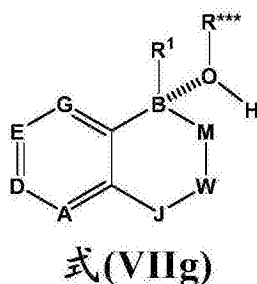
其中R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹和R³²如上文所定义, 并且n1是选自1至15的整数。

在式(VII)的典型实施方案中, R¹是被取代或未被取代的杂芳基。在其进一步的典型实施方案中, 杂芳基具有如下结构



其中X是选自如下的成员: CH=CH、N=CH、NR³⁵ (其中R³⁵=H、烷基、芳基或苄基)、O或S。Y=CH或N。R³³和R³⁴各自是独立地选自如下的成员: H、卤代烷基、芳烷基、取代的芳烷基、(CH₂)_uOH (其中u=1, 2或3)、(CH₂)_vNR²⁶R²⁷ (其中R²⁶和R²⁷独立地选自氢、烷基和烷酰基)(v=0至3)、CO₂H、CO₂烷基、CONH₂、S-烷基、S-芳基、SO₂烷基、SO₃H、SCF₃、CN、卤素、CF₃、NO₂、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。

本发明的结构还允许溶剂相互作用, 其可提供结构(式VIIg), 该结构包含衍生自本发明化合物在合成操作和治疗使用期间遭遇的溶剂的原子。结构VIIg产生于溶剂与路易斯酸硼中心之间配价键的形成。因此, 这类溶剂络合物可以是稳定的实体, 具有相当的生物活性。本发明明确包括这类结构, 其中R***是H或烷基。



在典型的实施方案中, 所述化合物具有选自如下成员的结构: 2-(3-氯苯基)-[1, 3, 2]-二氧硼杂环戊烷, (3-氯苯基)(4'-氟-(2'-(甲氧基甲氧基)-甲基)-苯基)-硼酸, 1-(3-氯苯基)-5-氟-1, 3-二氢苯并[c][1, 2]氧硼杂环戊二烯, 1-(3-氯苯基)-6-氟-1, 3-二氢苯并[c][1, 2]氧硼杂环戊二烯, 1-(3-氯苯基)-1, 3-二氢苯并[c][1, 2]氧硼杂环戊二烯, 5-氯-1-(3-氟苯基)-1, 3-二氢苯并[c][1, 2]氧硼杂环戊二烯, 2-(3-氟苯基)-[1, 3, 2]-二氧硼杂环戊烷, 3-(苯并[c][1, 2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苄腈, 2-(3-氰基苯基)-[1, 3, 2]-二氧

硼杂环戊烷, (3-氯苯基)(5'-氟-(2'-(甲氧基甲氧基)甲基)-苯基)-硼酸, 1-(3-氯苯基)-1,3-二氢-3,3-二甲基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯, (3-氯苯基)(2-(2-(甲氧基甲氧基)丙烷-2-基)苯基)硼酸, 1-(3-氯苯基)-1,3-二氢-3,3-二甲基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯, 1-(4-氯苯基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯, 2-(4-氯苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, 4-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苄腈, 2-(4-氟基苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, 4-(5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苄腈, 2-(4-氟基苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, 3-(5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苄腈, 2-(3-氟基苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, 3-(6-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苄腈, 2-(3-氟基苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, 1-(3-氟基苯基)-5,6-二甲氧基-1,3-二氢苯并[c][1,2]-氧硼杂环戊二烯, 2-(3-氯苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, (4-(5-(氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲胺, 5-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, 4-(5-(氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲胺, (3-(5-(氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)-苯基)甲胺, (4-(5-(氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲胺, (3-(5-(氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲醇, (3-(5-(氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲醇, 3-(6-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯酚, 3-(5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)吡啶, (2-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲醇, 2-[(甲氧基甲氧基)甲基]苯基硼酸, 2-[(甲氧基甲氧基)甲基]苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, 二[2-(甲氧基甲氧基)甲基]苯基]硼酸, (2-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲醇, (2-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺, (2-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)-5-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺, (2-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)-5-氯苯基)甲醇, (2-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)-5-氯苯基)甲醇, (5-氯-2-(5-氯苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲醇, 双[4-氯-2-(甲氧基甲氧基)甲基]苯基]硼酸, (5-氯-2-(5-氯苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲醇, (5-氯-2-(5-氯苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺, 1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]苯并氧硼杂环戊二烯, 4-氯-2-甲氧基苯基代硼酸乙二醇酯, 1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]苯并氧硼杂环戊二烯, 2-(苯并[c][1,2]氧杂碳化硼铝(boral)-1(3H)-基)-5-氯苯酚, 2-(3-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯氧基)-5-氯苯酚, 2-(3-(苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯氧基)-5-氯苯酚-4-((3-(5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)甲基)吗啉, 3-(5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-基)苯基)-甲基-8-羟基-喹啉-2-甲酸酯, 1-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2-(甲氧基甲基)-1H-苯并[c][1,2]氮杂硼杂环戊二烯, 3-氯苯基-2-[N,N-双(甲氧基甲基)氨基甲基]苯基硼酸, 1-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2-(甲氧基甲基)-1H-苯并[c][1,2]氮杂硼杂环戊二烯, 1-(3-氯苯基)-1,3,4,5-四氢苯并[c][1,2]-氧硼杂环庚三烯, 1-(3-氯苯基)-1,3,4,5-四氢苯并[c][1,2]氧硼杂环庚三烯, 1-(3-氯苯基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]-噁borinine, 2-(3-氯苯基)-[1,3,2]-二氧硼杂环戊烷, (3-氯苯基)(2'-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)苯基)硼酸, 以及1-(3-氯苯基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]氧杂borinine。

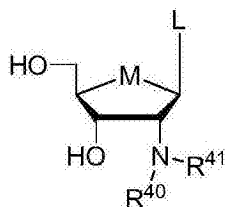
I. c.) 2'-氨基呋喃核糖

另一方面, 本发明提供适用于所述方法中的化合物, 其是2'-氨基呋喃核糖。在典型的

实施方案中,呋喃核糖的1'-位被选自如下的成员取代:被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。在另一个典型的实施方案中,呋喃核糖的1'-位被选自如下的成员取代:被取代或未被取代的嘌呤、被取代或未被取代的嘧啶、被取代或未被取代的吡啶和被取代或未被取代的咪唑。在另一个典型的实施方案中,呋喃核糖的1'-位被选自如下的成员取代:被取代或未被取代的烟酸、被取代或未被取代的烟酰胺、被取代或未被取代的核酸碱

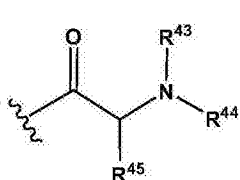
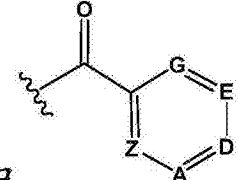
基、被取代或未被取代的腺嘌呤,  被取代或未被取代的胞嘧啶、被取代或未被取

代的鸟嘌呤、被取代或未被取代的胸腺嘧啶、被取代或未被取代的尿嘧啶、被取代或未被取代的N,N-二甲基鸟嘌呤、被取代或未被取代的二氢尿嘧啶、被取代或未被取代的4-硫代尿苷和被取代或未被取代的肌苷。在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有根据式(VIII)的结构:



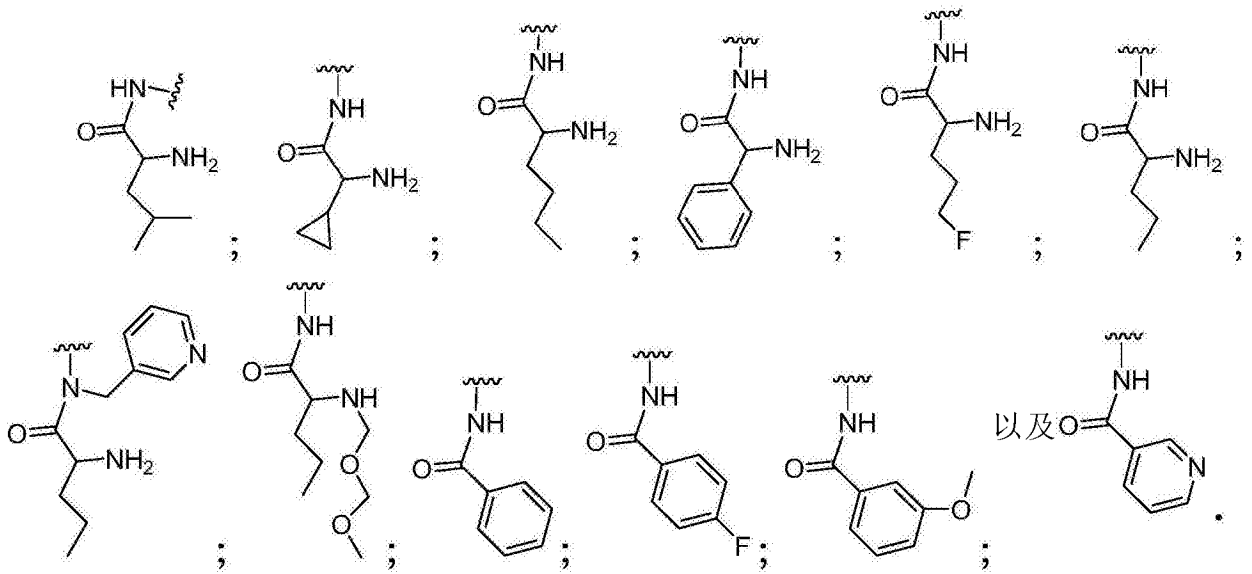
(VIII)

其中L是选自如下的成员:被取代或未被取代的嘌呤、被取代或未被取代的嘧啶、被取代或未被取代的吡啶和被取代或未被取代的咪唑。M,如本文此前所定义的,是选自如下的成员:O、S和NR²。R⁴⁰和R⁴¹各自是独立地选自如下的成员:H、芳烷基、取代的芳烷基、(CH₂)_sOH(其中s=1至3)、CO₂H、CO₂烷基、C(O)NH₂、C(O)NH烷基、CON(烷基)₂、C(O)R²³、OH、烷氧基、芳基氧基、SH、S-烷基、S-芳基、SO₂烷基、SO₃H、SCF₃、CN、卤素、CF₃、NO₂、(CH₂)_tNR²⁶R²⁷(其中R²⁶和R²⁷独立地选自氢、烷基和烷酰基)(t=0至2)、SO₂NH₂、OCH₂CH₂NH₂、OCH₂CH₂NH烷基、OCH₂CH₂N(烷基)₂、噁唑烷-2-基、烷基取代的噁唑烷-2-基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代

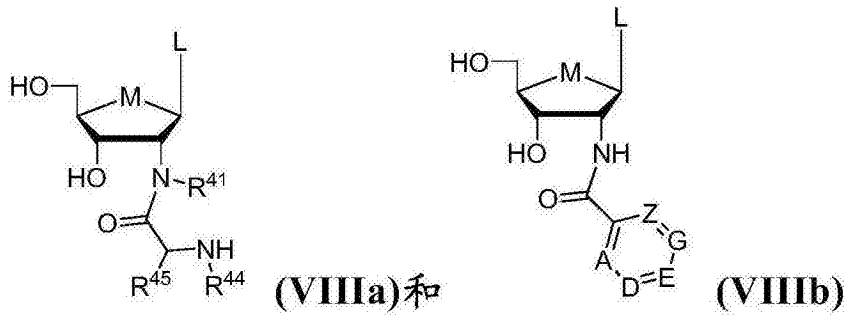
的或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基,  和 。

R⁴³、R⁴⁴和R⁴⁵各自是独立地选自如下的成员:被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。R⁴³和R⁴⁴与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R⁴³和R⁴⁵与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R⁴⁴和R⁴⁵与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。A、D、E和G都在本文其它地方定义。Z是选自如下的成员:CR⁴⁶和N。氮的组合(A+D+E+G+Z)是选自0至4的整数。至少选自R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R⁴⁶的两个成员与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。

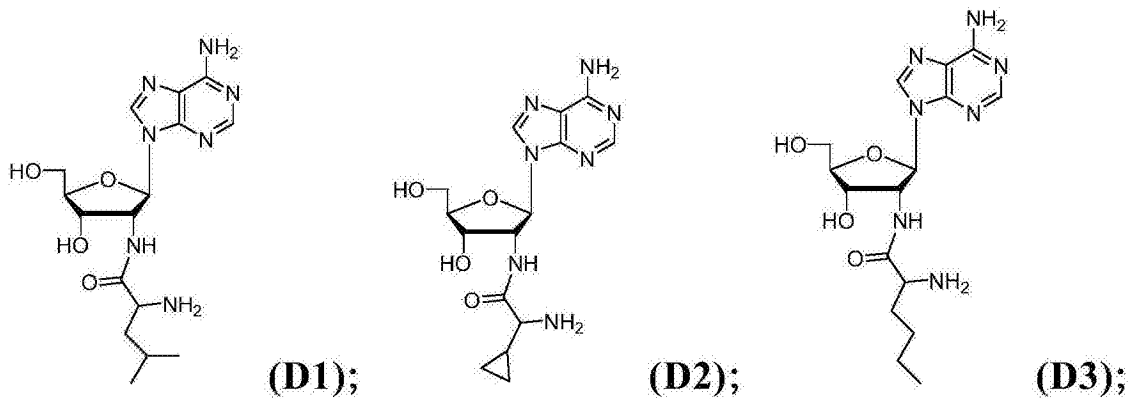
在典型的实施方案中， $R^{40}-N-R^{41}$ 是选自如下的成员：

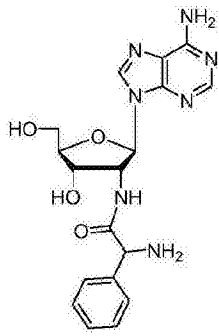


在另一个典型的实施方案中，所述化合物具有根据下式的结构：

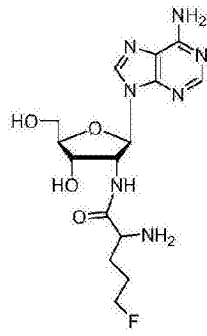


在典型的实施方案中，所述化合物是选自如下的成员：

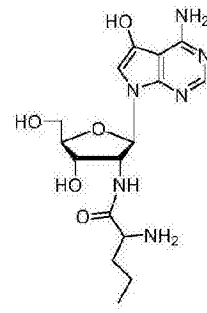




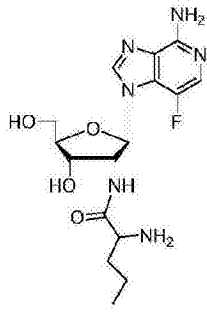
(D4);



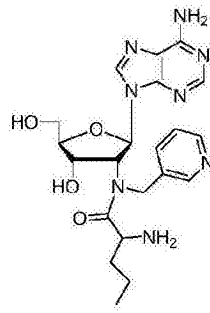
(D5);



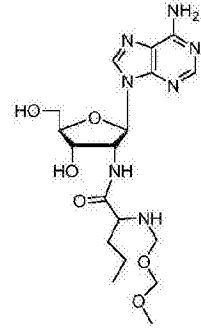
(D6);



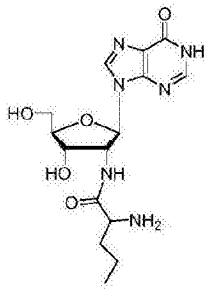
(D7);



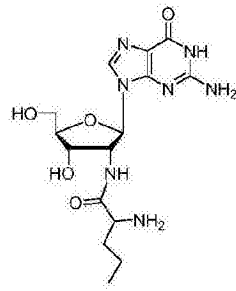
(D8);



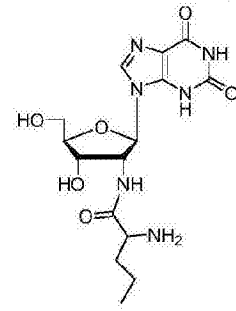
(D9);



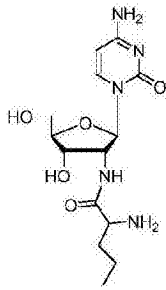
(D10);



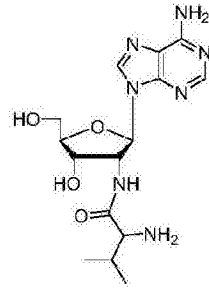
(D11);



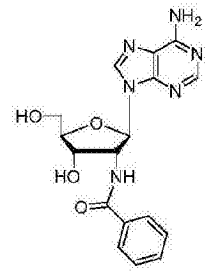
(D12);



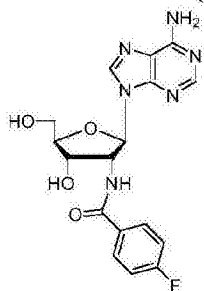
(D13);



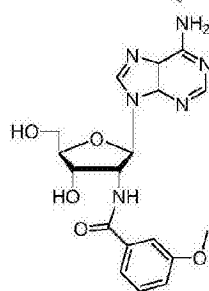
(D14);



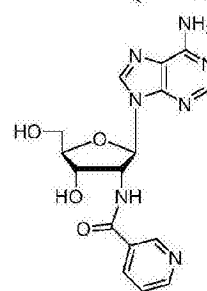
(D15);



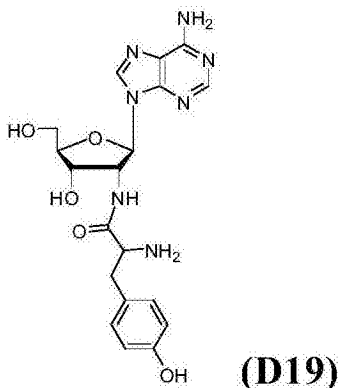
(D16);



(D17);

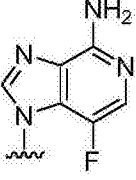


(D18) 和

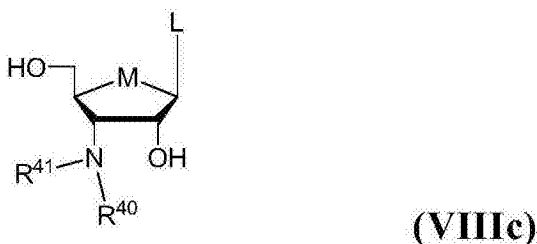


I. d.) 3'-氨基呋喃核糖

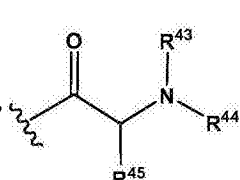
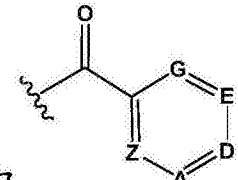
另一方面,本发明提供适用于所述方法中的化合物,其是3'-氨基呋喃核糖。在典型的实施方案中,呋喃核糖的1'-位被选自如下的成员取代:被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。在另一个典型的实施方案中,呋喃核糖的1'-位被选自如下的成员取代:被取代或未被取代的嘌呤、被取代或未被取代的嘧啶、被取代或未被取代的吡啶,以及被取代或未被取代的咪唑。在另一个典型的实施方案中,呋喃核糖的1'-位被选自如下的成员取代:被取代或未被取代的烟酸、被取代或未被取代的烟酰胺、被取代或未被取代的核酸

碱基、被取代或未被取代的腺嘌呤,  被取代或未被取代的胞嘧啶、被取代或未被

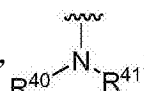
取代的鸟嘌呤、被取代或未被取代的胸腺嘧啶、被取代或未被取代的尿嘧啶、被取代或未被取代的N,N-二甲基鸟嘌呤、被取代或未被取代的二氢尿嘧啶、被取代或未被取代的4-硫代尿苷and被取代或未被取代的肌苷。在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有根据式(VIIIc)的结构:

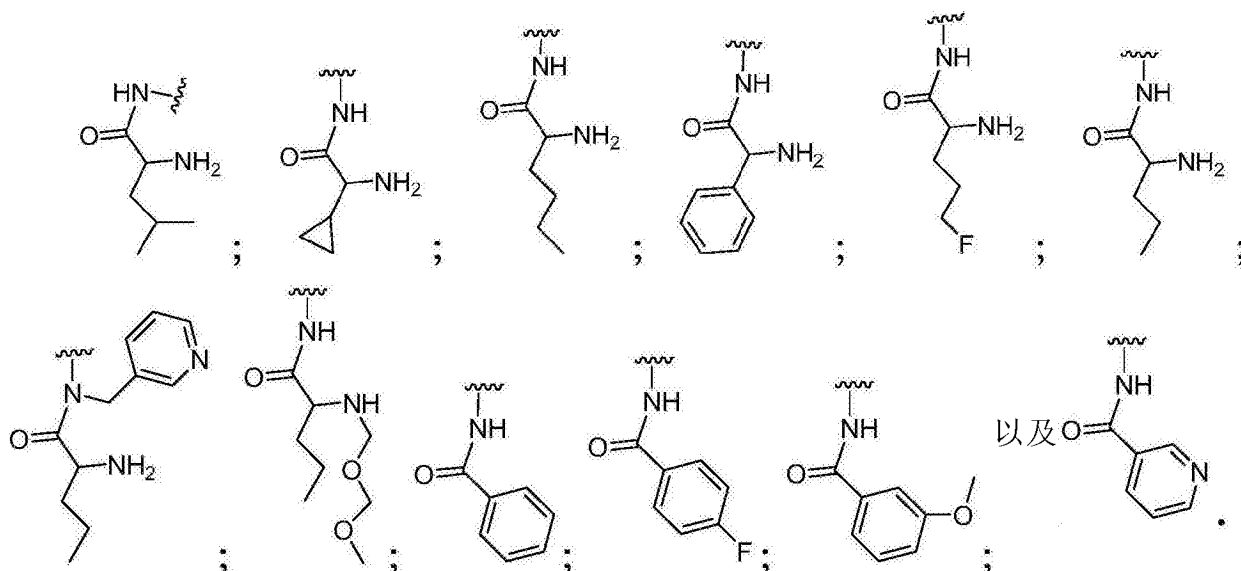


其中L是选自如下的成员:被取代或未被取代的嘌呤、被取代或未被取代的嘧啶、被取代或未被取代的吡啶和被取代或未被取代的咪唑。M,如本文此前所定义的,是选自如下的成员:O、S和NR²。R⁴⁰和R⁴¹各自是独立地选自如下的成员:H、芳烷基、取代的芳烷基、(CH₂)_sOH(其中s=1至3)、CO₂H、CO₂烷基、C(O)NH₂、C(O)NH烷基、CON(烷基)₂、C(O)R²³、OH、烷氧基、芳基氧基、SH、S-烷基、S-芳基、SO₂烷基、SO₃H、SCF₃、CN、卤素、CF₃、NO₂、(CH₂)_tNR²⁶R²⁷(其中R²⁶和R²⁷独立地选自氢、烷基和烷酰基)(t=0至2)、SO₂NH₂、OCH₂CH₂NH₂、OCH₂CH₂NH烷基、OCH₂CH₂N(烷基)₂、噁唑烷-2-基、烷基取代的噁唑烷-2-基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代

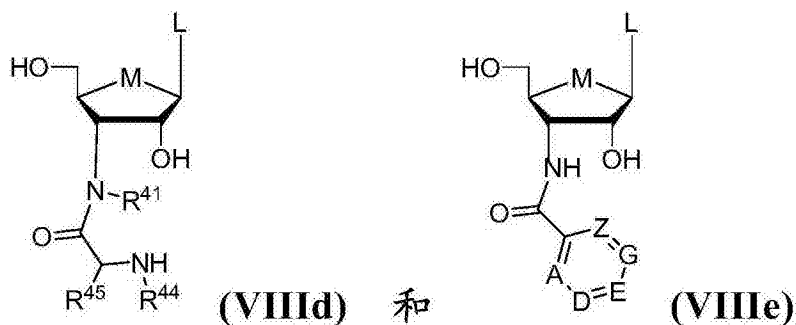
的或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基， 和 .

R⁴³、R⁴⁴和R⁴⁵各自是独立地选自如下的成员：被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。R⁴³和R⁴⁴与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R⁴³和R⁴⁵与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。R⁴⁴和R⁴⁵与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。A、D、E和G都在本文其它地方定义。Z是选自如下的成员：CR⁴⁶和N。氮的组合(A+D+E+G+Z)是选自0至4的整数。至少选自R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R⁴⁶的两个成员与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。

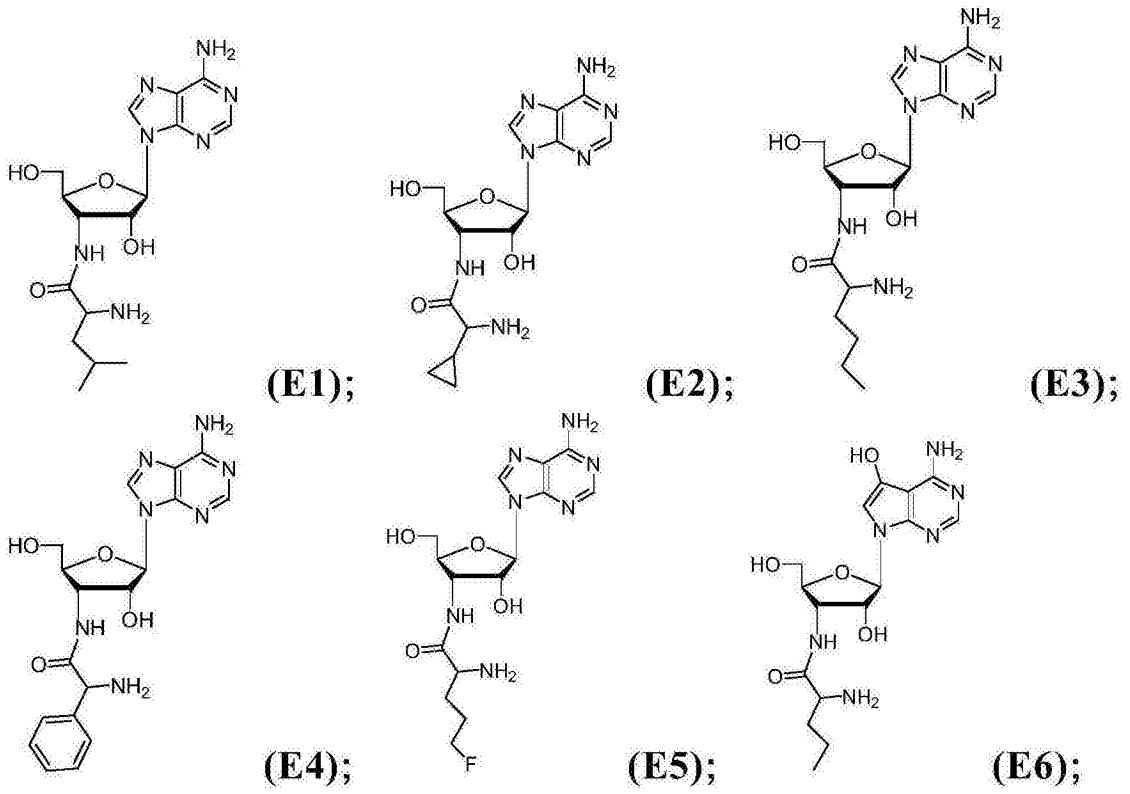
在典型的实施方案中， 是选自如下的成员：

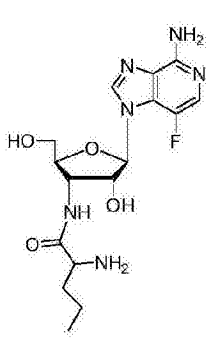
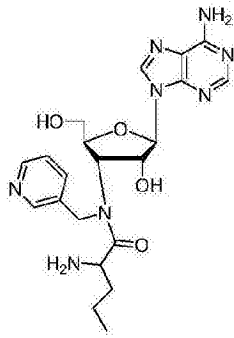
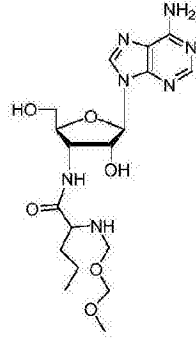
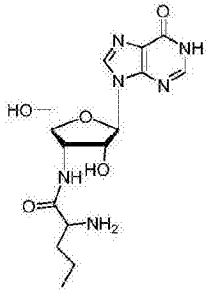
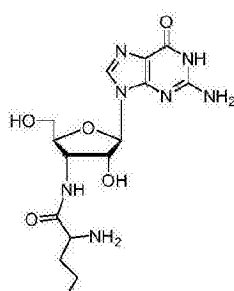
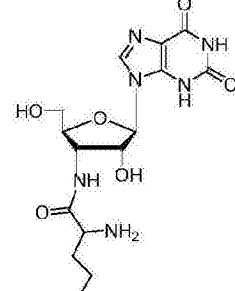
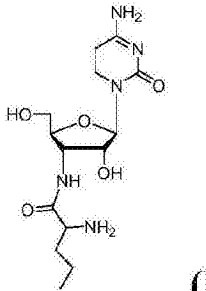
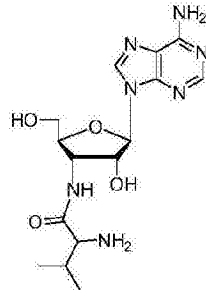
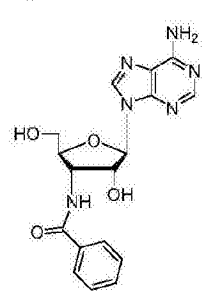
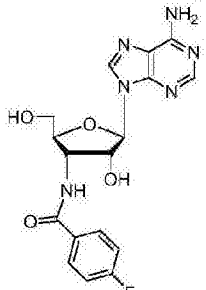
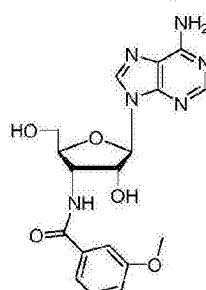
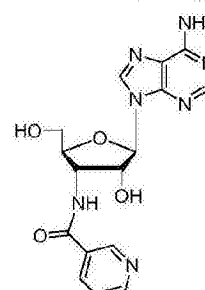
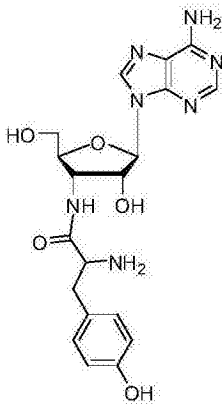


在另一个典型的实施方案中，所述化合物具有根据下式的结构：



在典型的实施方案中，所述化合物是选自如下的成员：



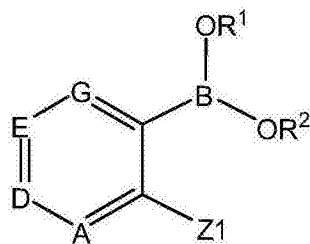
**(E7);****(E8);****(E9);****(E10);****(E11);****(E12);****(E13);****(E14);****(E15);****(E16);****(E17);****(E18) 和****(E19).**

I. e.) 非环状烃基代硼酸和酯, 第I部分

非环状烃基代硼酸和酯, 例如本部分中所述的那些也可以用于本发明。这些化合物可以用于杀灭或抑制本文所述微生物的生长, 以及治疗本文所述的疾病。另外, 这些化合物可

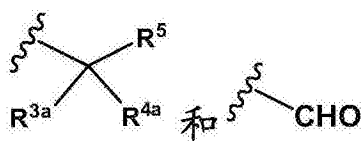
以用作制备本文所述化合物中的合成中间体。

另一方面,所述化合物具有根据下式的结构:



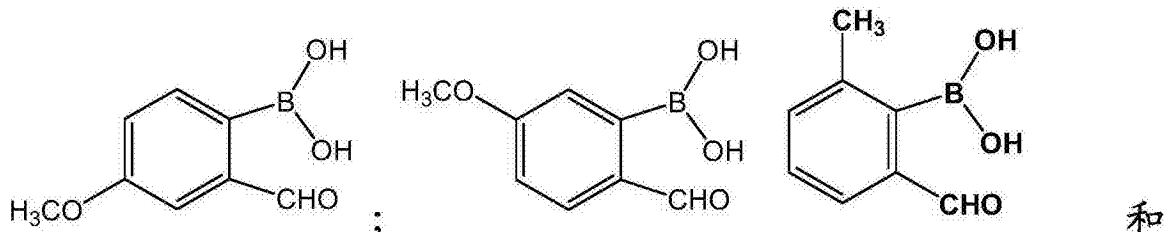
(IX)

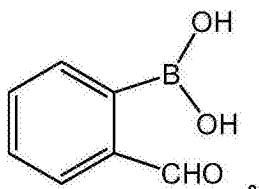
其中 R^1 和 R^2 是独立地选自以下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选结合形成4-至7-元环。 $Z1$ 是选自如下的成员:



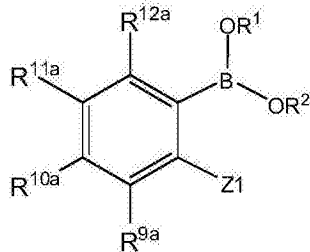
其中每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自如下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^5 是选自如下的成员:卤素和 OR^6 。 R^6 是选自如下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 A 是选自如下的成员: CR^{9a} 和 N 。 D 是选自如下的成员: CR^{10a} 和 N 。 E 是选自如下的成员: CR^{11a} 和 N 。 G 是选自如下的成员: CR^{12a} 和 N 。 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员:H、 OR^* 、 NR^*R^* 、 SR^* 、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^*R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^*$ 、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。每个 R^* 和 R^{**} 是独立地选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^{9a} 和 R^{10a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。 R^{10a} 和 R^{11a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。 R^{11a} 和 R^{12a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。氮的组合($A+D+E+G$)是选自0至3的整数。

在典型的实施方案中,具有一个前提条件,即该化合物不是选自如下化合物的成员:





在典型的实施方案中,所述化合物具有根据式IXa的结构

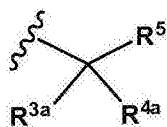


(IXa)。

在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自如下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基和被取代或未被取代的酰氨基。在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自如下的成员:氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的酰氨基。

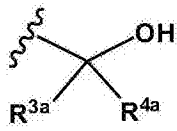
在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是H。

在另一个典型的实施方案中,Z1是CHO。在另一个典型的实施方案中,Z1是



其中 R^5 是选自如下的成员:OH、被取代或未被取代的甲氧基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的甲氧甲氧基、被取代或未被取代的乙氧基乙氧基、被取代或未被取代的三烷基唾液酰基,以及被取代或未被取代的四氢-2H-吡喃-2基氧基。在另一个典型的实施方案中, R^5 是被取代或未被取代的三烷基唾液酰基,其中所述的三烷基唾液酰基是选自如下的成员:被取代或未被取代的三甲基甲硅烷基、被取代或未被取代的叔丁基二甲基

甲硅烷基,以及被取代或未被取代的三丁基甲硅烷基。在另一个典型的实施方案中, R^5 是被取代或未被取代的甲氧基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的甲氧甲氧基、被取代或未被取代的乙氧基乙氧基,以及被取代或未被取代的四氢-2H-吡喃-2基氧基。在另一个典型的实施方案中, R^5 是选自如下的成员:甲氧基、乙氧基、甲氧基甲氧基、乙氧基乙氧基和四氢-2H-吡喃-2基氧基。在另一个典型的实施方案中, $Z1$ 是

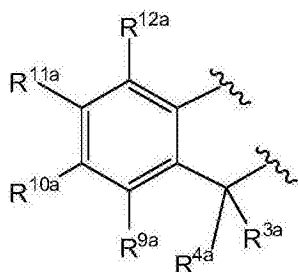


在典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自如下的成员:H、OR*、NR*
R**、SR*、-S(O)R*、-S(O)₂R*、-S(O)₂NR**、-C(O)R*、-C(O)OR*、-C(O)NR*
R**、卤素、氰基、硝基、被取代或未被取代的甲氧基、被取代的或未被取代的甲基、被取代
或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、
被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代
或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯甲氧基、被取代或未被取代的噻吩氧基、被取
代或未被取代的吡啶氧基、被取代或未被取代的嘧啶氧基、被取代或未被取代的苄基呋喃、
被取代或未被取代的甲硫基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被
取代或未被取代的苯硫基、被取代或未被取代的噻吩硫基、被取代或未被取代的苯甲硫基、
被取代或未被取代的吡啶硫基、被取代或未被取代的嘧啶硫基、被取代或未被取代的苄硫
基呋喃基、被取代或未被取代的苯基磺酰基、被取代或未被取代的苄基磺酰基、被取代或未
被取代的苯基甲基磺酰基、被取代或未被取代的噻吩磺酰基、被取代或未被取代的吡啶磺
酰基、被取代或未被取代的嘧啶磺酰基、被取代或未被取代的磺酰氨基、被取代或未被取代
的苯基亚磺酰基、被取代或未被取代的苄基亚磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基亚磺
酰基、被取代或未被取代的噻吩亚磺酰基、被取代或未被取代的吡啶亚磺酰基、被取代或未
被取代的嘧啶亚磺酰基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代
或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的三氟甲基氨基、被取代或未被取代的氨甲
基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代
的芳基氨基、被取代或未被取代的苄氨基、被取代或未被取代的苯氨基、被取代或未被
取代的噻吩氨基、被取代或未被取代的吡啶氨基、被取代或未被取代的嘧啶氨基、被取代
或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的咪唑基、被取代或未被取代的呋喃基、被取代
或未被取代的芳基酰氨基、被取代或未被取代的脲基、被取代或未被取代的氨甲酰基和
被取代或未被取代的哌嗪基。在典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 选自上述取代基的目
录,其中-C(O)R*、-C(O)OR*、-C(O)NR**除外。

在另一个典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员:氟、氯、溴、
硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨基、吡
啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧
基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四
唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、
噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基
苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌

啉-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啉-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基))、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基))、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基))、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、未取代的苯基、未取代的苄基。在典型的实施方案中， R^{9a} 是H并且 R^{12a} 是H。在典型的实施方案中，化合物具有 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的取代基组合，其是选自如下的成员：上文在式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)中所述的那些，和/或在描述式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)的后续段落中所述的那些。

在典型的实施方案中，化合物是非环状烃基代硼酸或酯，其中如下图(IXb)所示的一部分非环状烃基代硼酸或酯



(IXb)

是选自图12中结构的成员。在另一个典型的实施方案中，化合物是本文所述的非环状烃基代硼酸或酯的二聚体、酸酐或三聚体。在另一个典型的实施方案中，化合物是非环状烃基代硼酸或酯的二聚体、酸酐或三聚体，其中图(IXb)中的一部分非环状烃基代硼酸或酯是选自图12中结构的成员。

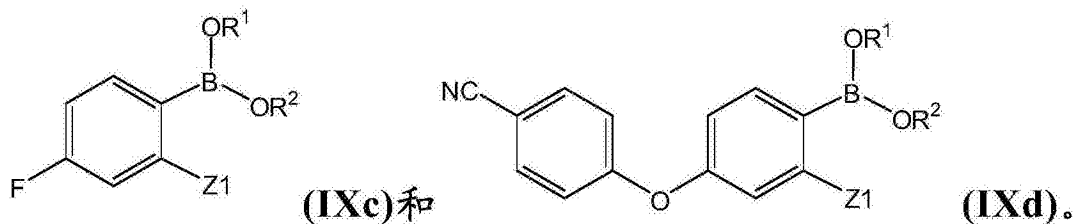
在典型的实施方案中， R^1 和 R^2 各自是独立地选自如下的成员：H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。 R^1 和 R^2 与它们所结合的原子一起可任选形成选自如下的成员：被取代或未被取代的二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的二氧硼杂环己烷、被取代或未被取代的二氧硼杂环庚烷。

在典型的实施方案中， R^1 和 R^2 各自是选自如下的成员：H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁

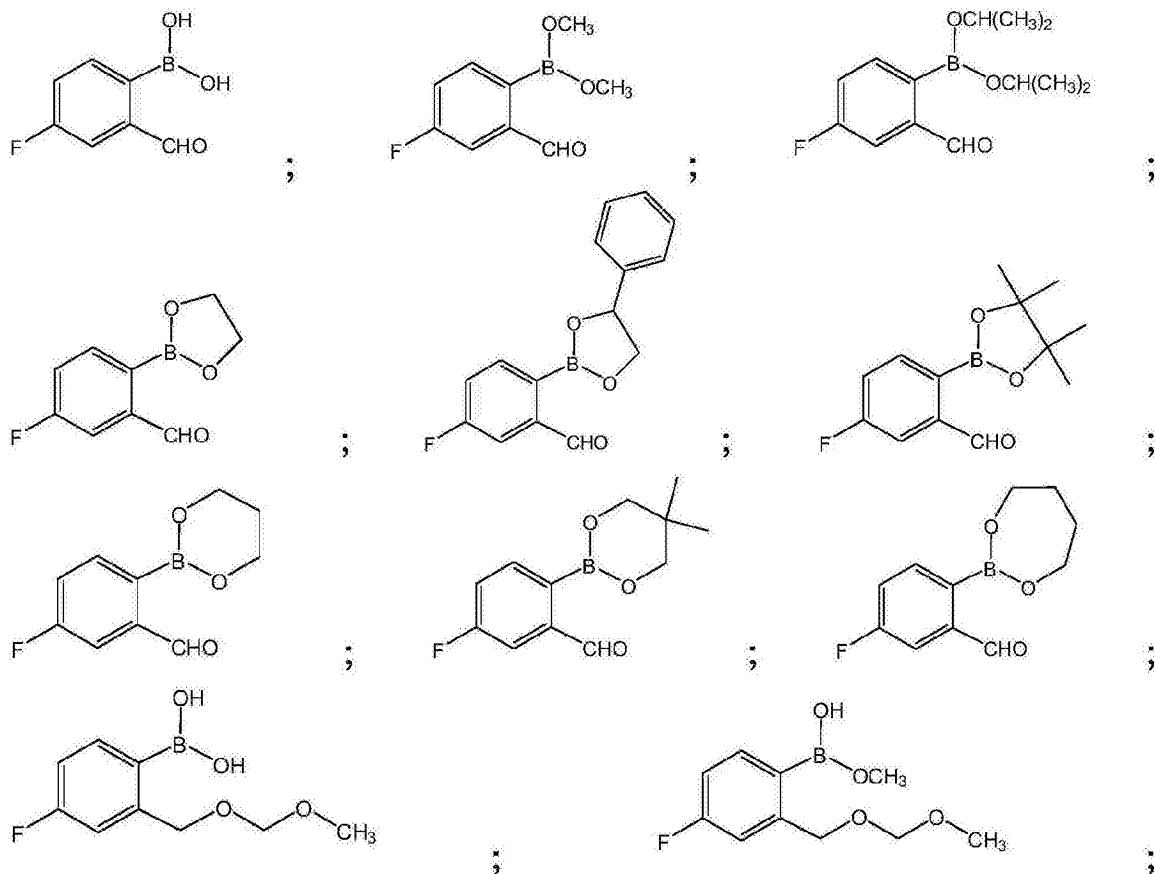
基、叔丁基、苯基和苄基。在典型的实施方案中，R¹和R²各自是选自如下的成员：H、甲基、异丙基和苯基。在典型的实施方案中，R¹和R²是甲基。在典型的实施方案中，R¹和R²是异丙基。在典型的实施方案中，R¹和R²是H。

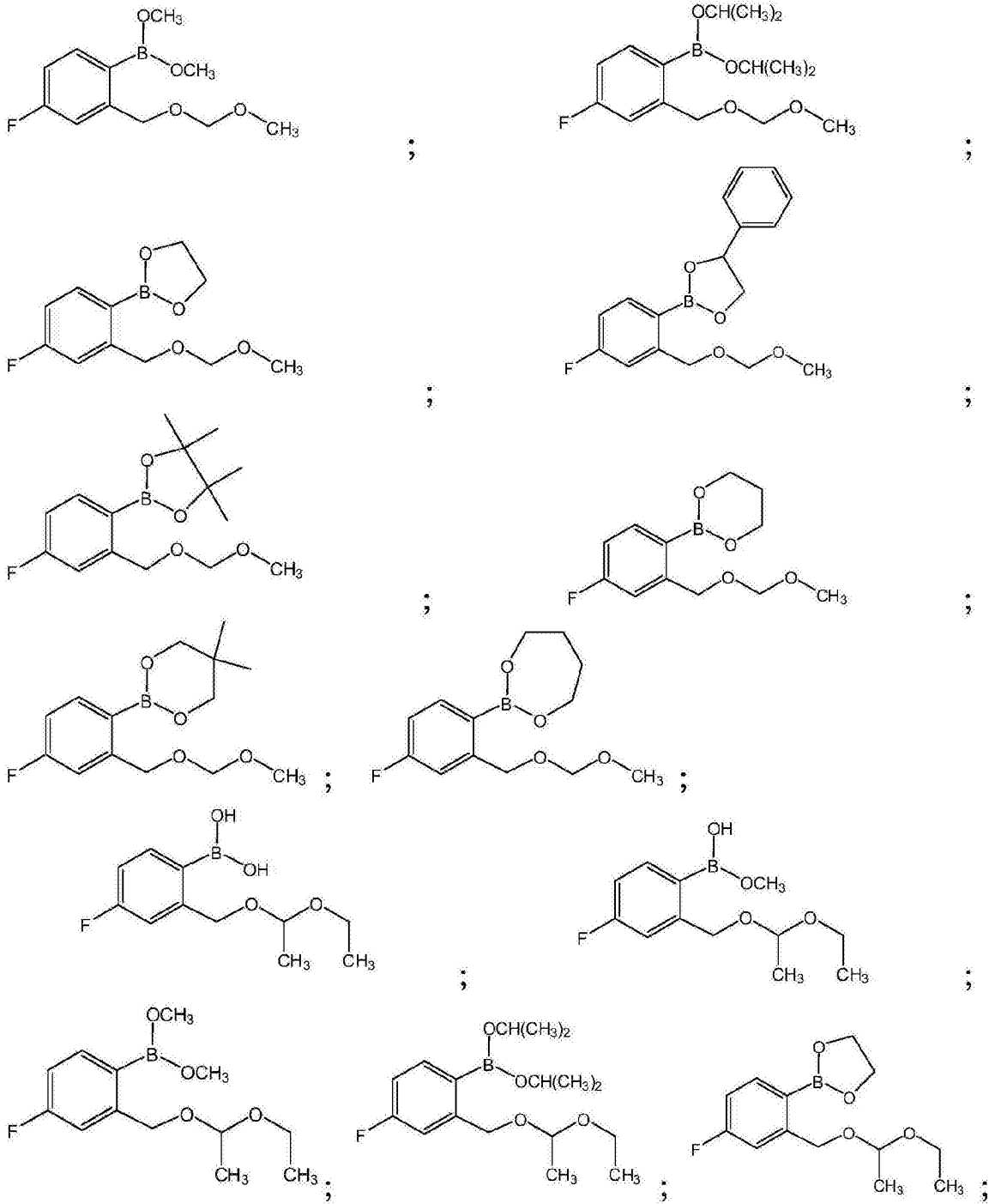
在另一个典型的实施方案中，R¹和R²与它们所结合的原子一起形成选自如下的成员：被取代或未被取代的二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的二氧硼杂环己烷、被取代或未被取代的二氧硼杂环庚烷。在另一个典型的实施方案中，R¹和R²与它们所结合的原子一起形成选自如下的成员：二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的四甲基二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的苯基二氧硼杂环戊烷、二氧硼杂环己烷、二甲基二氧硼杂环己烷和二氧硼杂环庚烷。

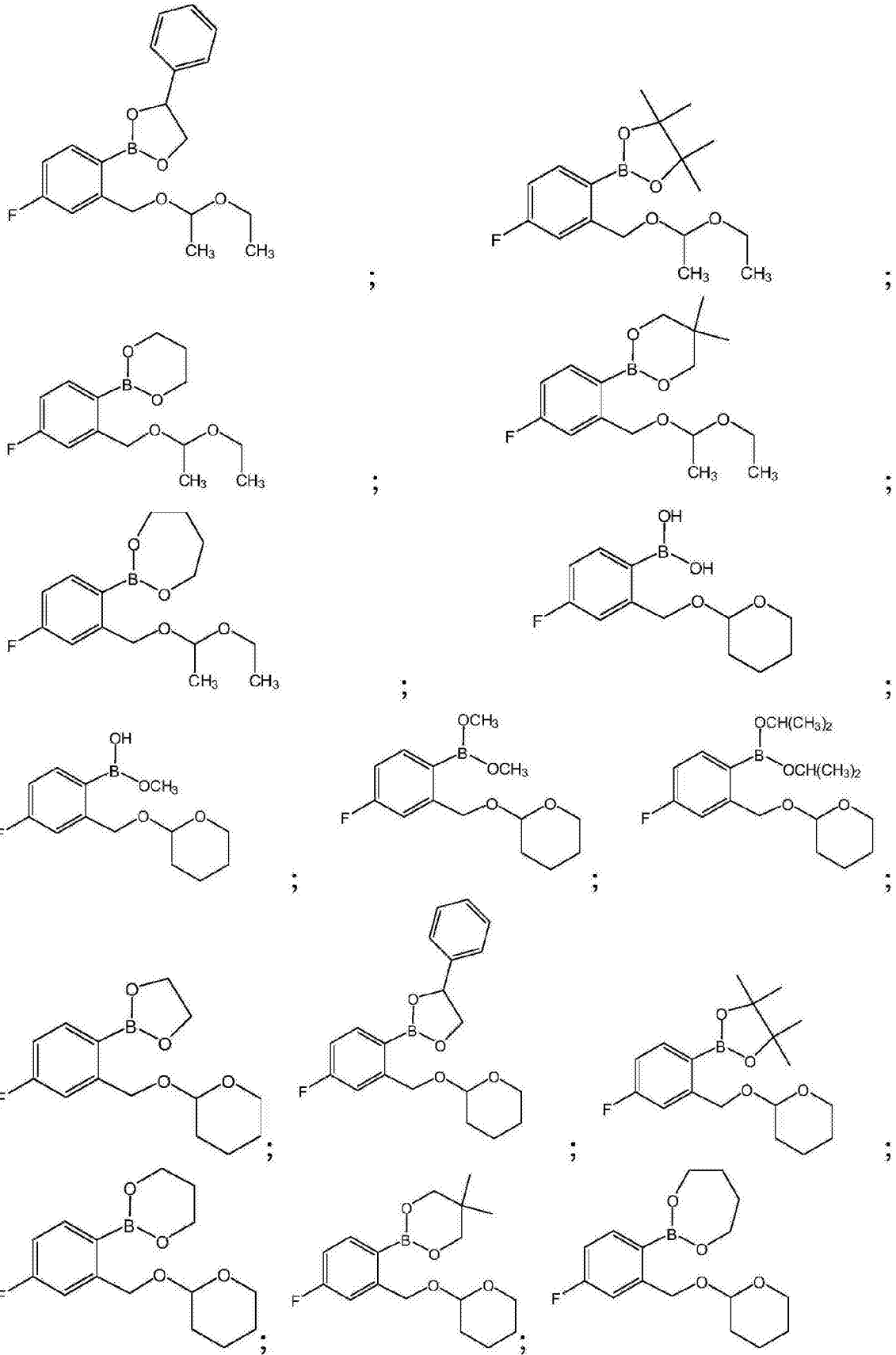
在典型的实施方案中，所述化合物是选自如下的成员：



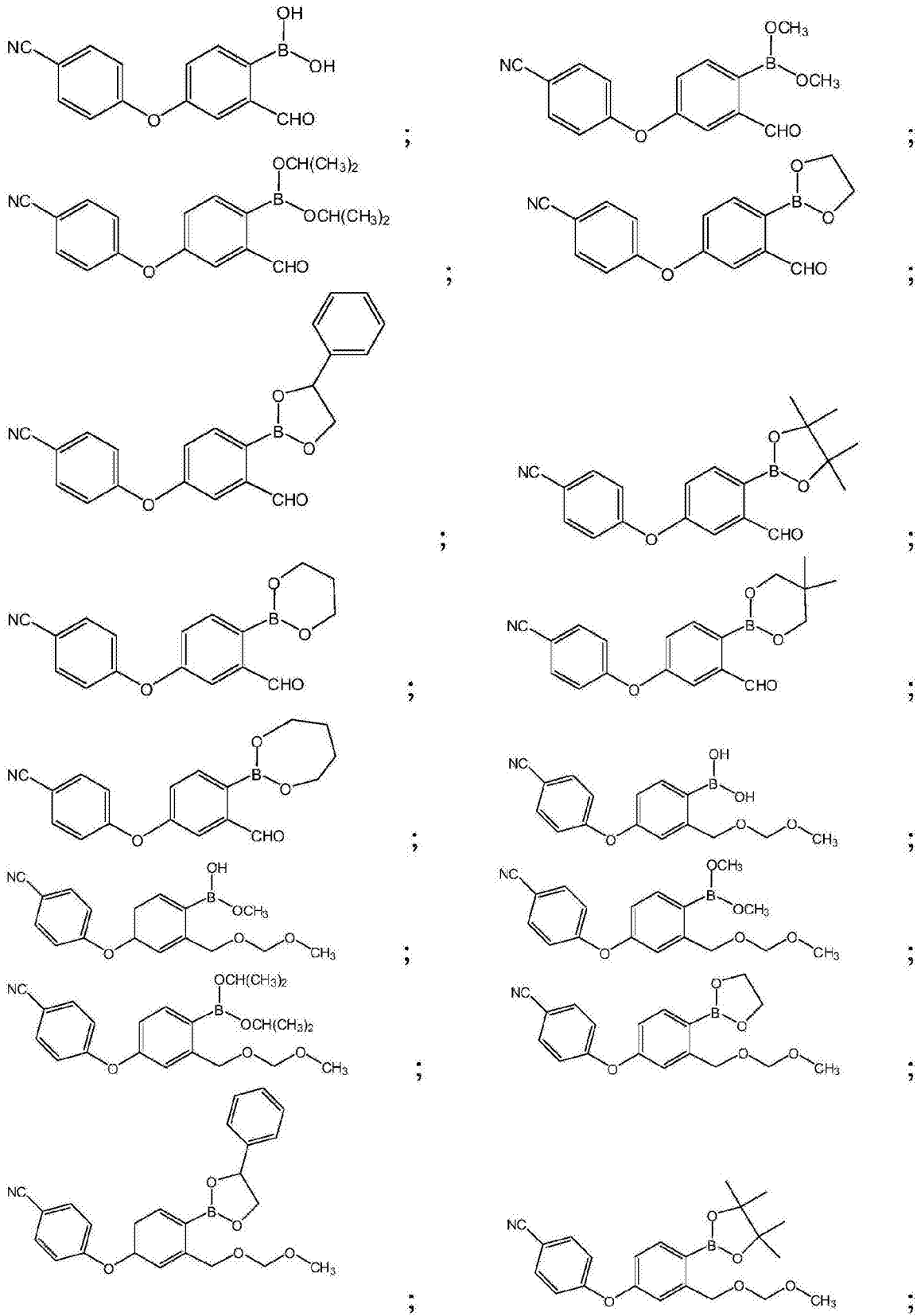
在典型的实施方案中，所述化合物是选自如下的成员：

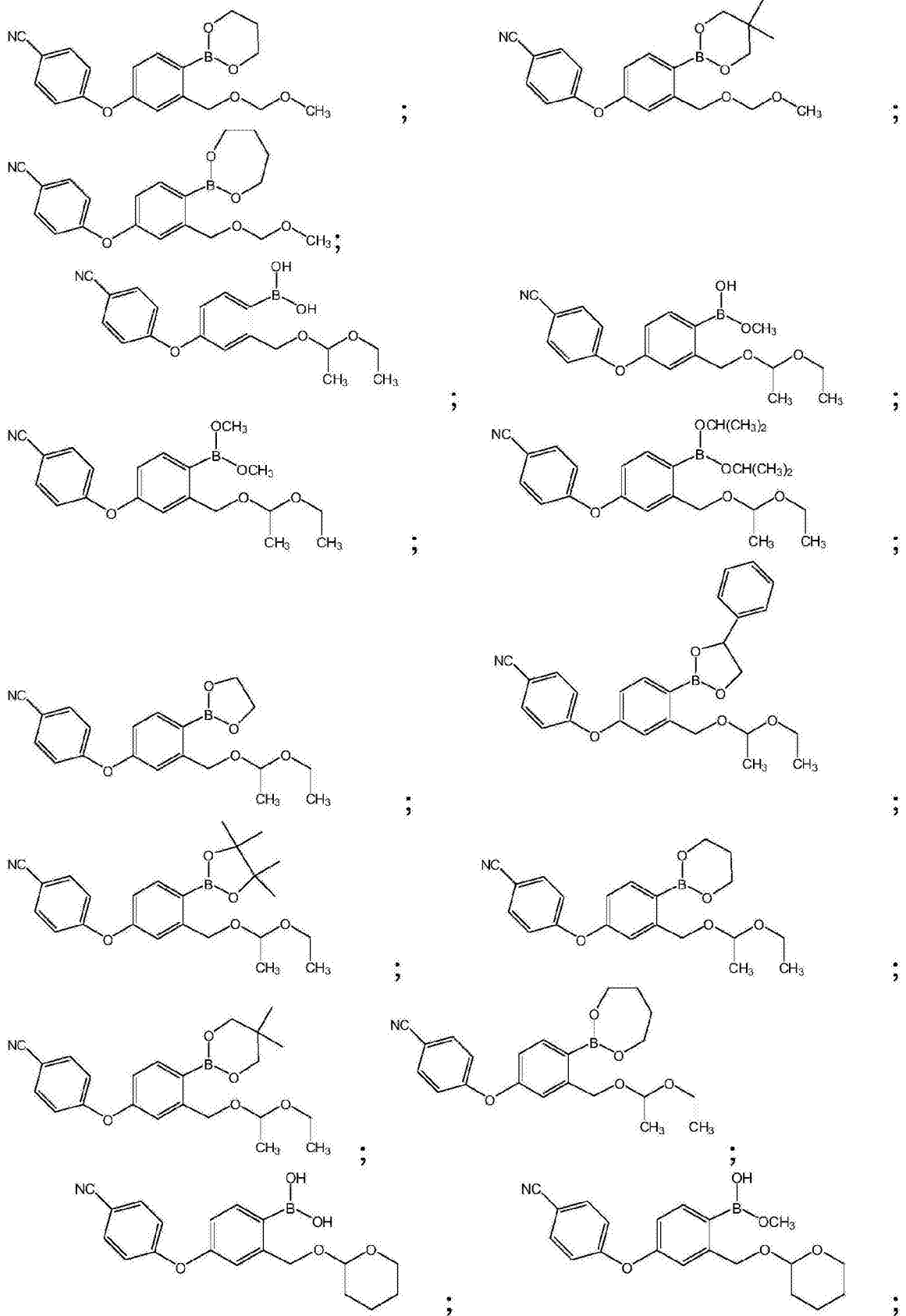


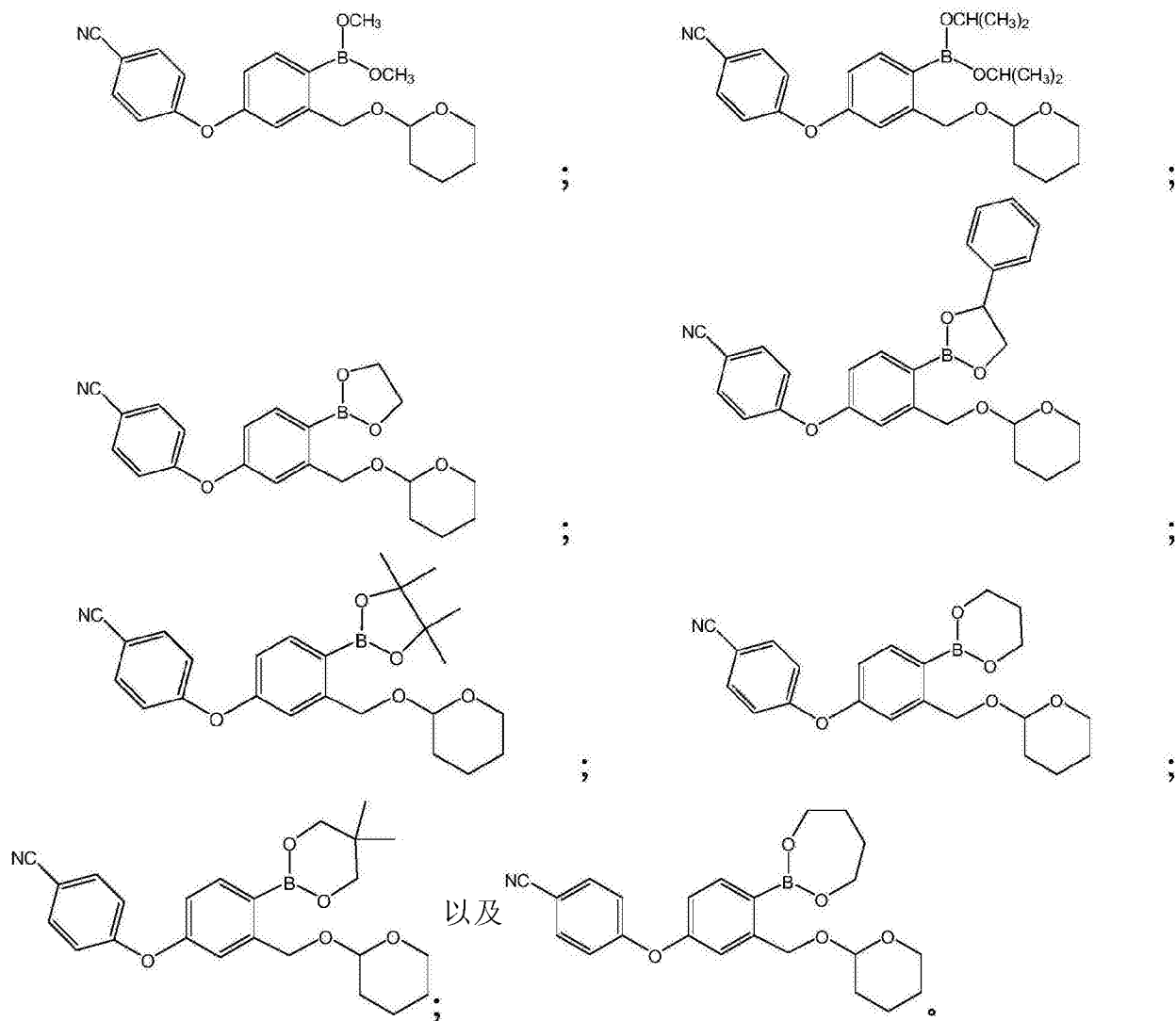




在典型的实施方案中,所述化合物是选自如下的成员:







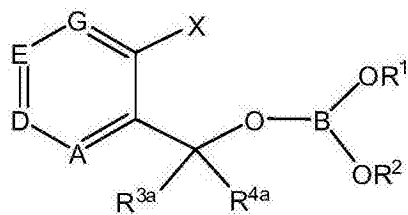
在另一个典型的实施方案中,本文所述的化合物和实施方案可以与水形成水合物,与醇(例如甲醇、乙醇、丙醇)形成溶剂合物;与氨基化合物(例如氨、甲胺、乙胺)形成加合物;与酸(例如甲酸、乙酸)形成加合物;与乙醇胺、喹啉、氨基酸形成络合物,等等。

在典型的实施方案中,本文所述的非环状烃基代硼酸酯可被用作本文所述化合物合成中的中间体。在另一个典型的实施方案中,本文所述的非环状烃基代硼酸酯可被用作化合物合成中的中间体,该化合物是选自如下的成员:式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)。

I. f.) 非环状烃基代硼酸和酯,第II部分

本文所述的非环状烃基代硼酸和酯可被用于本发明中。这些化合物可被用于杀灭或抑制本文所述微生物的生长,以及治疗本文所述的疾病。另外,这些化合物可被用作本文所述其它化合物制备中的合成中间体。在典型的实施方案中,这些其它化合物是本文所述的环状烃基代硼酸酯和环状二烃基代硼酸酯。

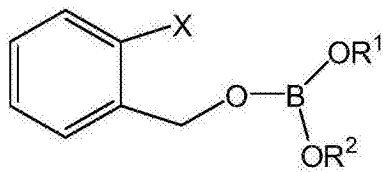
另一方面,所述化合物具有根据下式的结构:



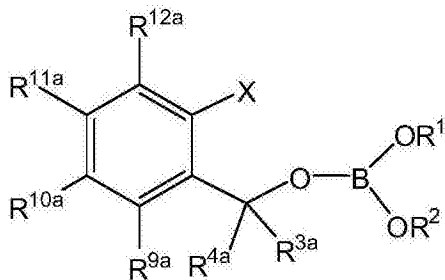
(X)

其中 R^1 和 R^2 是独立地选自以下的成员: H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选结合形成4-至7-元环。 X 是选自如下的成员: 被取代或未被取代的三氟甲基磺酸酯、卤素、被取代或未被取代的磺酸酯和被取代或未被取代的酰氧基基团, 以及被取代或未被取代的重氨基。 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自以下的成员: H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 A 是选自如下的成员: CR^{9a} 和 N 。 D 是选自如下的成员: CR^{10a} 和 N 。 E 是选自如下的成员: CR^{11a} 和 N 。 G 是选自如下的成员: CR^{12a} 和 N 。 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员: H、 OR^* 、 NR^*R^* 、 SR^* 、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^*R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^*$ 、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。每个 R^* 和 R^* 是独立地选自如下的成员: H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^{9a} 和 R^{10a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。 R^{10a} 和 R^{11a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。 R^{11a} 和 R^{12a} 连同它们所连接的原子一起任选结合形成环。氮的组合($A+D+E+G$)是选自0至3的整数。

在典型的实施方案中, 这一方面具有一个前提, 即所述化合物不是:



在典型的实施方案中, 所述化合物具有根据式(Xa)的结构



(Xa)

在另一个典型的实施方案中, 每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自如下的成员: H、氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲

基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基和被取代或未被取代的酰氨基。在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自如下的成员:氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的酰氨基。

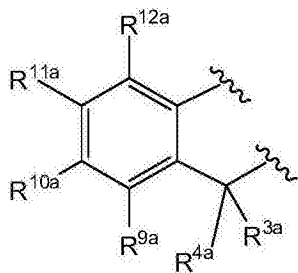
在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是H。

在另一个典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是选自如下的成员:H、OR*、NR*
R**、SR*、-S(O)R*、-S(O)₂R*、-S(O)₂NR**、-C(O)R*、-C(O)OR*、-C(O)NR*
R**、卤素、氰基、硝基、被取代或未被取代的甲氧基、被取代的或未被取代的甲基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯甲氧基、被取代或未被取代的噻吩氧基、被取代或未被取代的吡啶氧基、被取代或未被取代的嘧啶氧基、被取代或未被取代的苄基呋喃、被取代或未被取代的甲硫基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的苯硫基、被取代或未被取代的噻吩硫基、被取代或未被取代的苯甲硫基、被取代或未被取代的吡啶硫基、被取代或未被取代的嘧啶硫基、被取代或未被取代的苄硫基呋喃基、被取代或未被取代的苯基磺酰基、被取代或未被取代的苄基磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基磺酰基、被取代或未被取代的噻吩磺酰基、被取代或未被取代的吡啶磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶磺酰基、被取代或未被取代的磺酰氨基、被取代或未被取代的苯基亚磺酰基、被取代或未被取代的苄基亚磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基亚磺酰基、被取代或未被取代的噻吩亚磺酰基、被取代或未被取代的吡啶亚磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶亚磺酰基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的三氟甲基氨基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的苄氨基、被取代或未被取代的苯氨基、被取代或未被取代的噻吩氨基、被取代或未被取代的吡啶氨基、被取代或未被取代的嘧啶氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的吗啉代基、被取代或未被取代的烷基酰氨基、被取代或未被取代的芳基酰氨基、被取代或未被取代的脲基、被取代或未被取代的氨甲酰基和

被取代或未被取代的哌嗪基。在典型的实施方案中， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 选自上述取代基的目录，其中 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^*$ 除外。

在另一个典型的实施方案中， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员：氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨基甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噁吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噁吩-2-基、噁吩-2-基硫基、噁吩-3-基、噁吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨基甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、未取代的苯基、未取代的苄基。在典型的实施方案中， R^{9a} 是H并且 R^{12a} 是H。在典型的实施方案中，化合物具有 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的取代基组合，其是选自如下的成员：在上文式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)中所述的那些，和/或在描述式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)的后续段落中所述的那些。

在典型的实施方案中，化合物是非环状烃基代硼酸或酯，其中下图(IXb)中的非环状烃基代硼酸或酯



(IXb)

是选自结构图12结构的成员。在另一个典型的实施方案中，化合物是本文所述非环状烃基代硼酸或酯的二聚体、酸酐或三聚体。在另一个典型的实施方案中，化合物是非环状烃

基代硼酸或酯的二聚体、酸酐或三聚体,其中图(IXb)中的一部分非环状烃基代硼酸或酯是选自图12结构的成员。

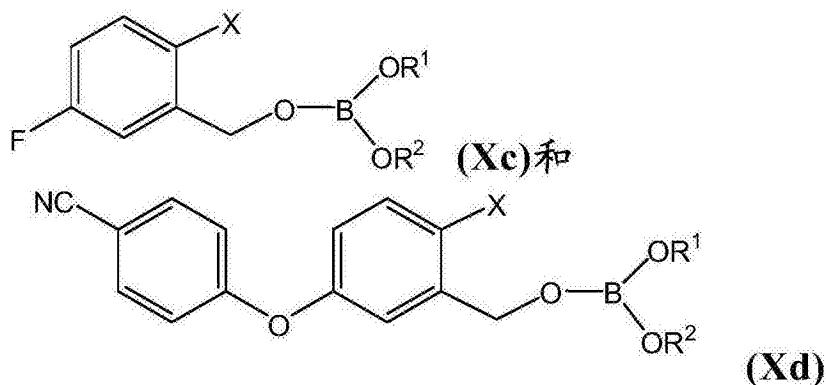
在典型的实施方案中, R^1 和 R^2 各自是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。 R^1 和 R^2 与它们所结合的原子一起可任选形成选自如下的成员:被取代或未被取代的二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的二氧硼杂环己烷、被取代或未被取代的二氧硼杂环庚烷。

在典型的实施方案中, X 是选自如下的成员:三氟甲基磺酸酯、氯、溴、碘、被取代或未被取代的磺酸酯、被取代或未被取代的酰氧基基团,以及被取代或未被取代的重氮基。在典型的实施方案中, X 是磺酸酯基,其是选自如下的成员:被取代或未被取代的甲磺酸酯、被取代或未被取代的甲苯磺酸酯、被取代或未被取代的对溴苯磺酸酯和被取代或未被取代的对硝基苯磺酸酯。在典型的实施方案中, X 是酰氧基,其是选自如下的成员:被取代或未被取代的乙酰氧基和被取代或未被取代的三氟乙酰氧基。在另一个典型的实施方案中, X 是选自如下的成员:溴、碘、甲磺酸酯和重氮基。在另一个典型的实施方案中, X 是选自如下的成员:溴和碘。

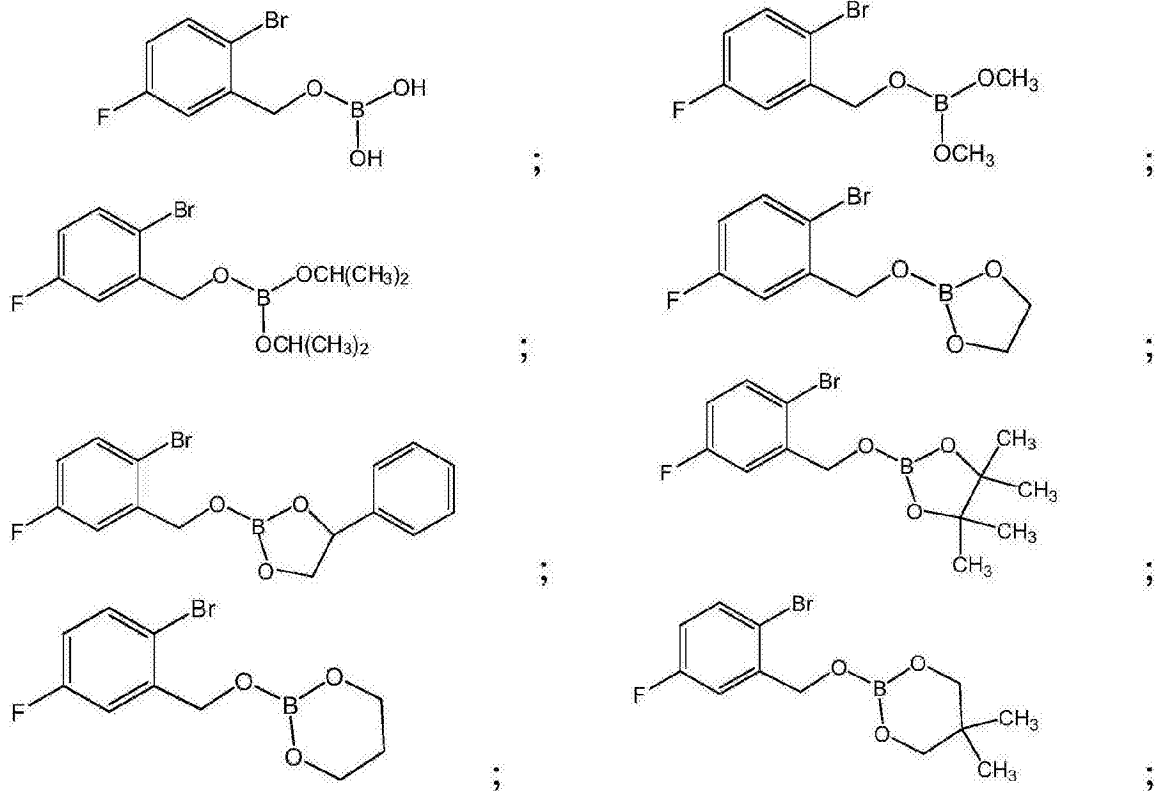
在另一个典型的实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所结合的原子一起形成选自如下的成员:二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的四甲基二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的苯基二氧硼杂环戊烷、二氧硼杂环己烷、二甲基二氧硼杂环己烷和二氧硼杂环庚烷。

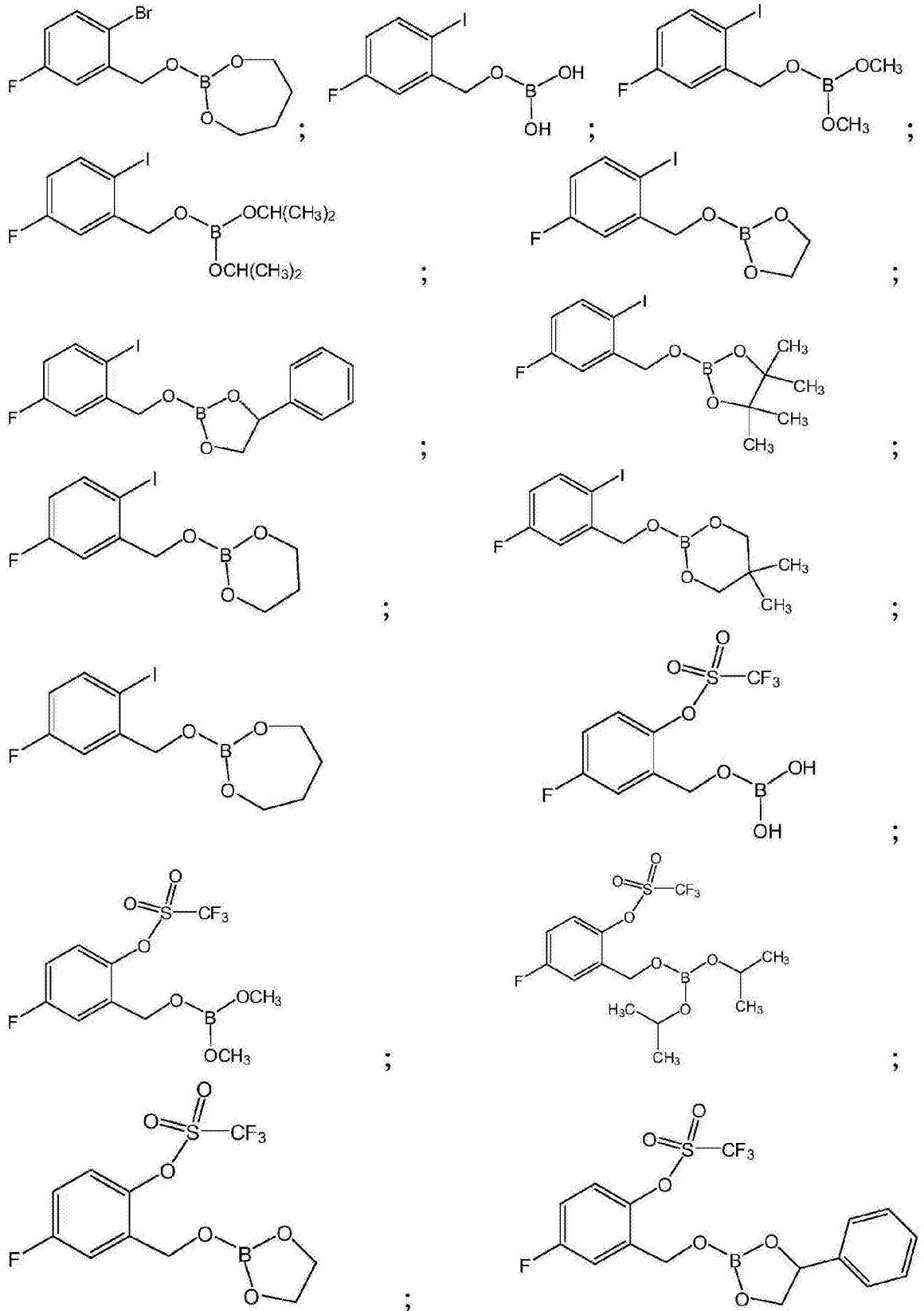
在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 各自是独立地选自如下的成员:H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基、氰基、卤素和硝基。

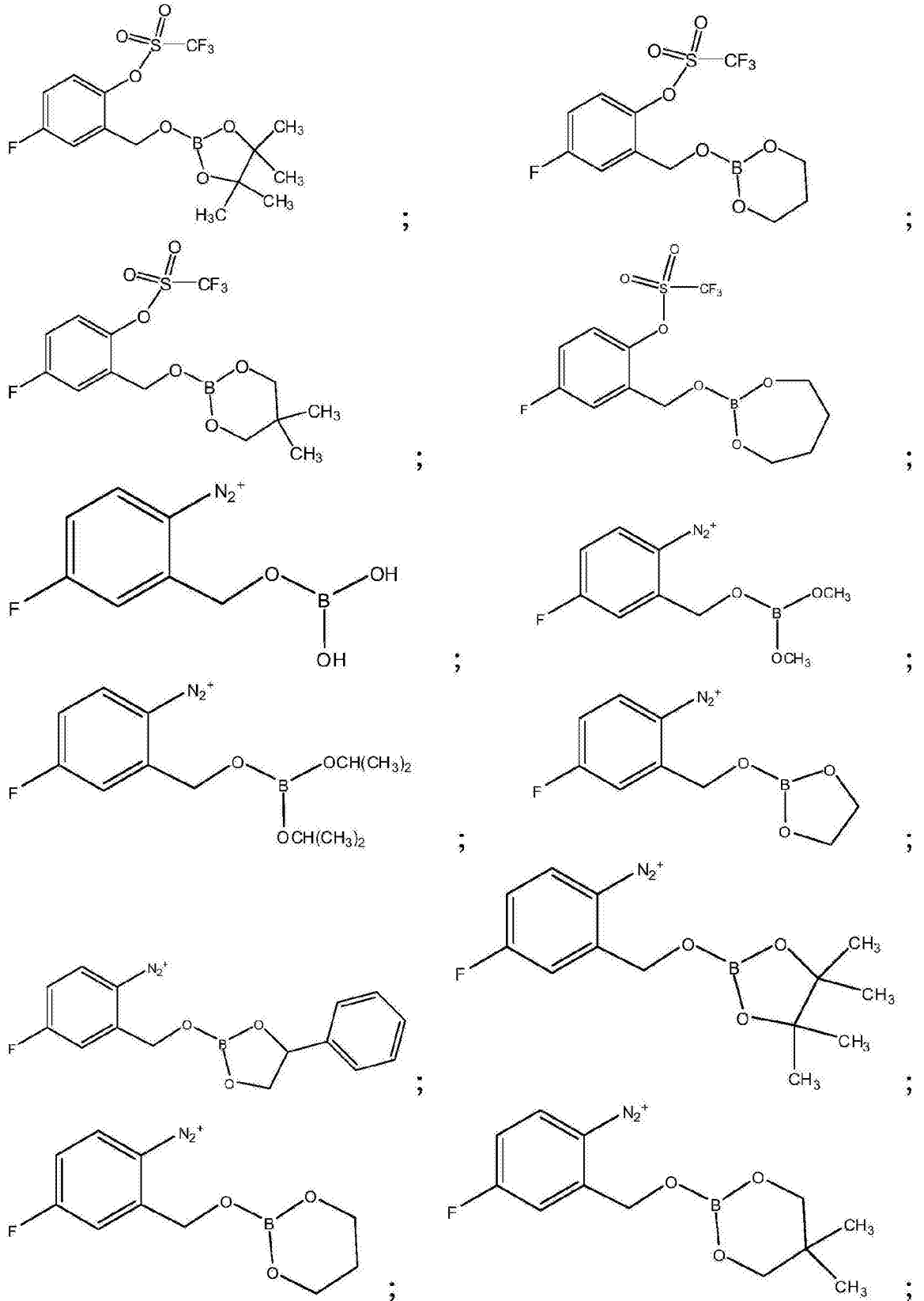
在典型的实施方案中,所述化合物是选自如下的成员:

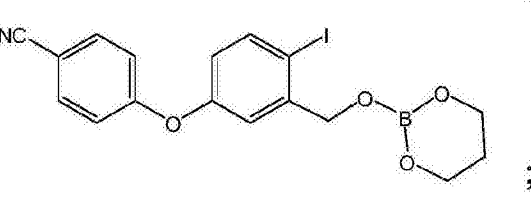
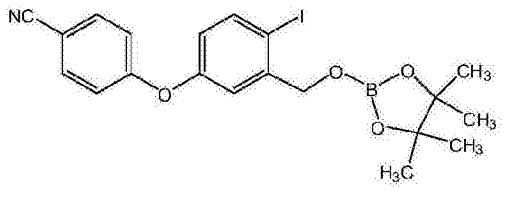
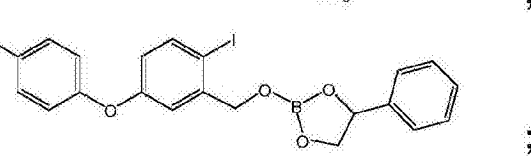
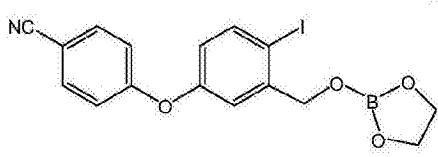
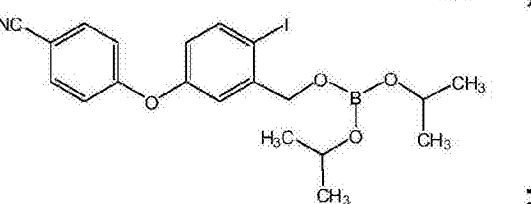
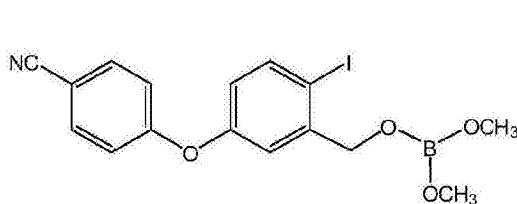
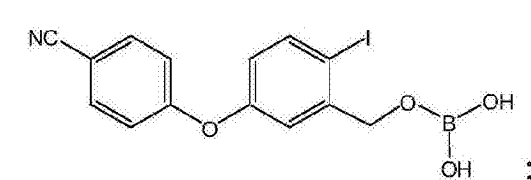
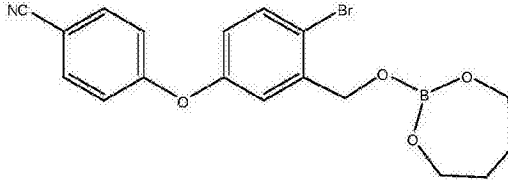
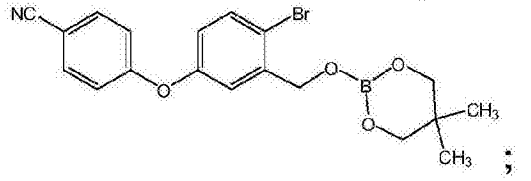
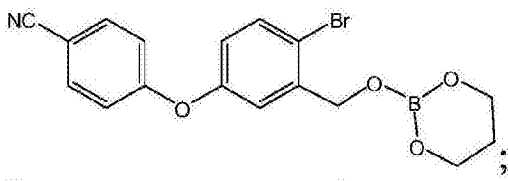
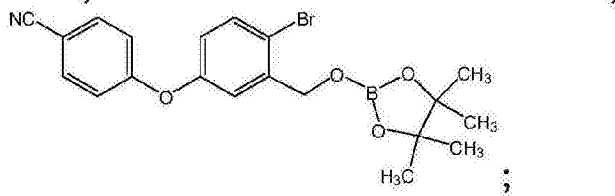
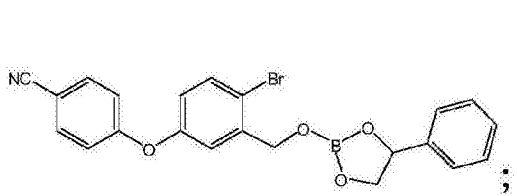
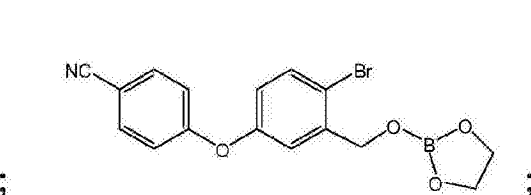
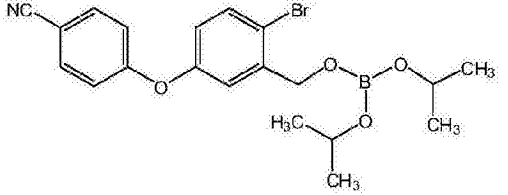
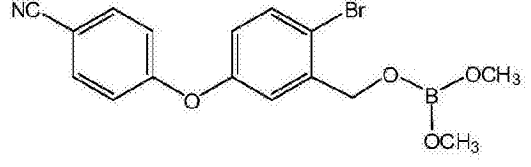
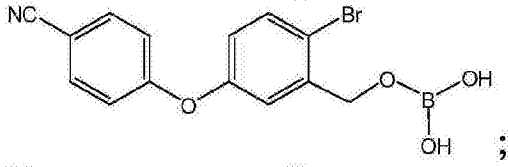
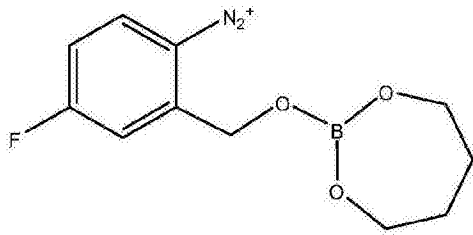


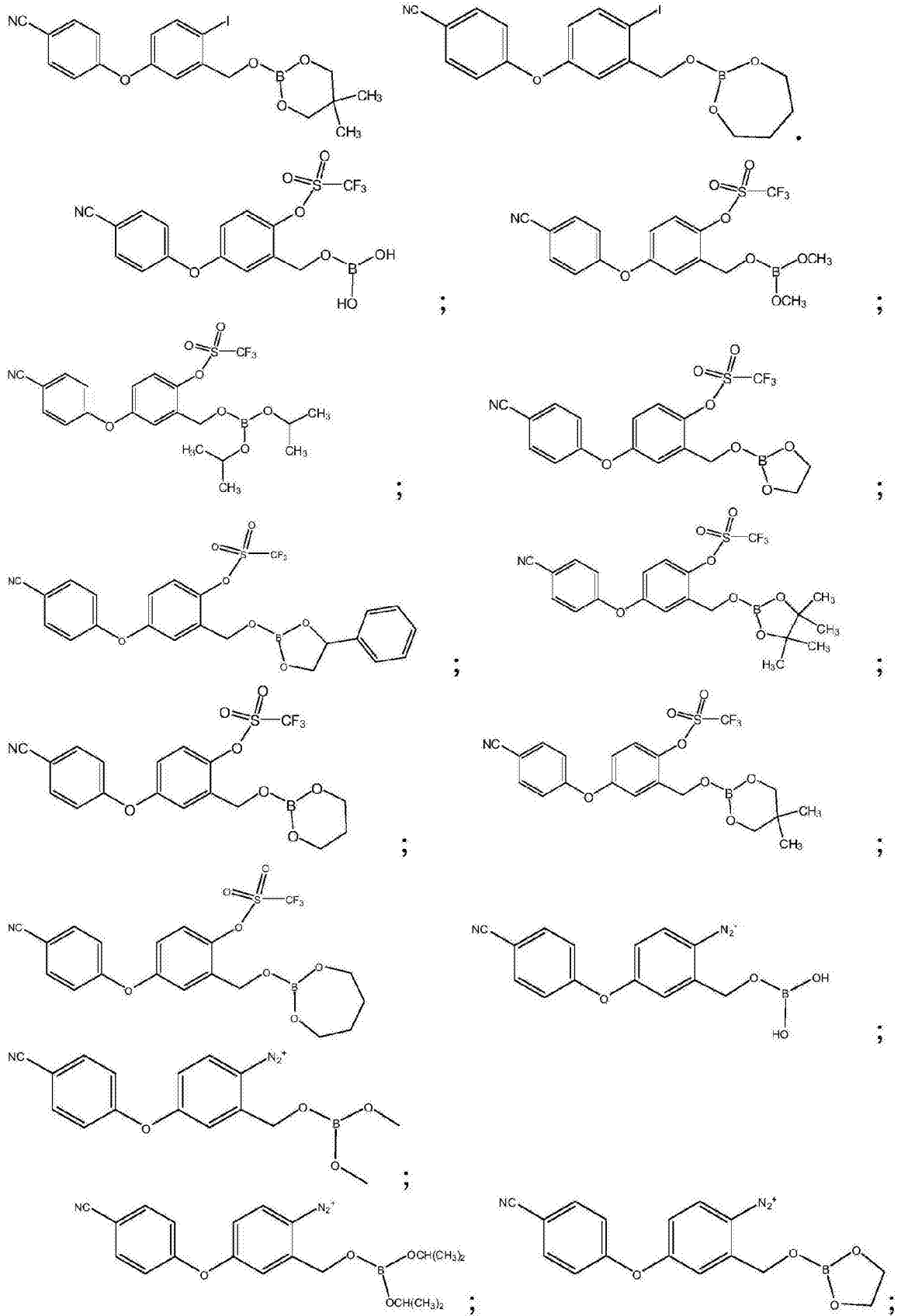
在典型的实施方案中,所述化合物是选自如下的成员:

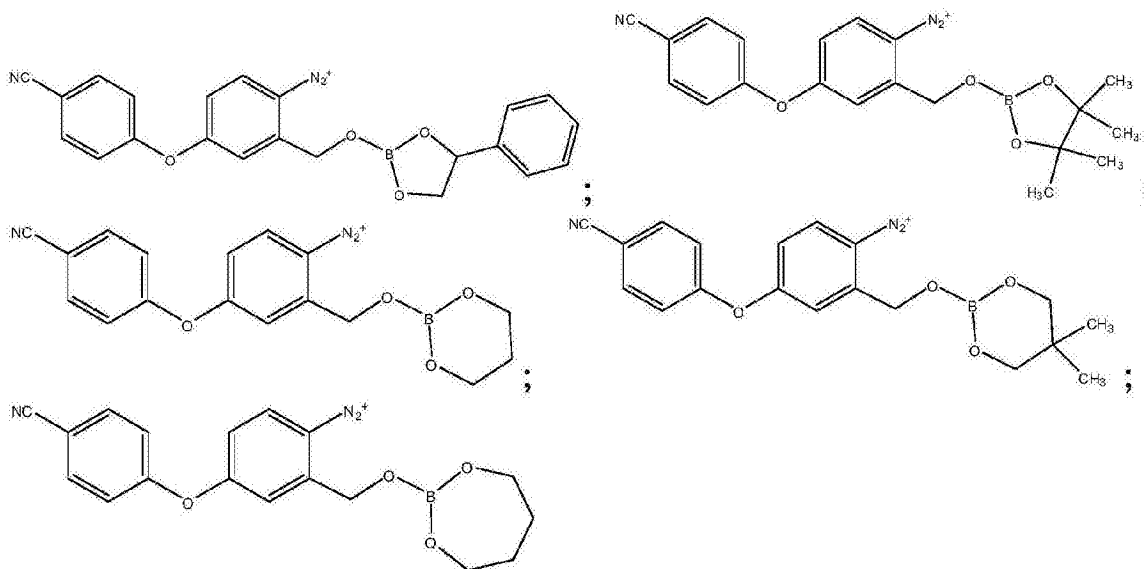










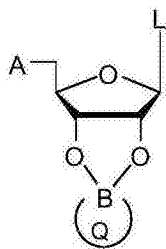


在典型的实施方案中,本文所述的非环状烷基代硼酸酯可被用作本文所述化合物合成中的中间体。在另一个典型的实施方案中,本文所述的非环状烷基代硼酸酯可被用作化合物合成中的中间体,该化合物是选自如下的成员:式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)。

I. e.) 另外的化合物

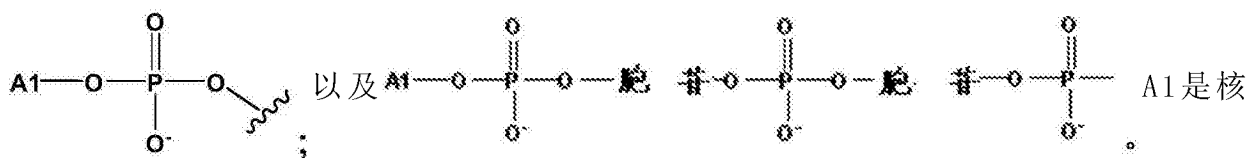
化合物,例如本文所述的那些可被用于本发明。本发明化合物可在核酸、核苷或核苷酸的核糖环的2',3'二醇和环状或非环状烷基代硼酸酯例如本文所述的那些之间形成。这些化合物可被用于人或哺乳动物杀灭或抑制本文所述微生物的生长,以及治疗本文所述的疾病。这些化合物可以在体外和体内形成。在实施例部分中提供了制备这些化合物的方法。

另一方面,本发明提供具有根据下式结构的化合物:



(XII)

其中B是硼。L是选自如下的成员:OR⁷、被取代或未被取代的嘌呤、被取代或未被取代的嘧啶、被取代或未被取代的吡啶和被取代或未被取代的咪唑。R⁷是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。A是选自如下的成员:OH、被取代或未被取代的一磷酸酯、被取代或未被取代的二磷酸酯、被取代或未被取代的三磷酸酯,

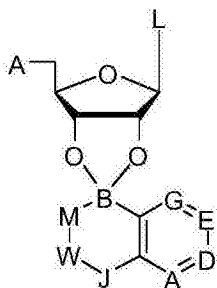


酸序列,该序列包含1至100个核苷酸。Q是选自如下的成员:被取代或未被取代的杂环烷基和被取代或未被取代的杂芳基。Q包含所述的硼和至少一个氧。

在典型的实施方案中,该方面具有一个前提条件,即化合物不能包括选自C1-C40的成员。

在典型的实施方案中,该方面具有一个前提条件,即化合物不能包括图11中描述的成员。在典型的实施方案中,该方面具有一个前提条件,即化合物不能包括过保护期的美国专利No.5,880,188中描述的化合物。

在典型的实施方案中,所述化合物具有根据下式的结构(XIIa):



(XIIa)

其中M是选自如下的成员:O和S。J是选自如下的成员: $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 和 CR^{5a} 。 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 是独立地选自以下的成员:H,卤素,氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 $n1$ 是选自0至2的整数。W是选自如下的成员: $C=O$ (羰基)、 $(CR^{6a}R^{7a})_m$ 和 CR^{8a} 。 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 是独立地选自以下的成员:H,卤素,氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。下标 $m1$ 是选自0和1的整数。A是选自如下的成员: CR^{9a} 和N。D是选自如下的成员: CR^{10a} 和N。E是选自如下的成员: CR^{11a} 和N。G是选自如下的成员: CR^{12a} 和N。 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员:H、 OR^* 、 NR^*R^{**} 、 SR^* 、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^*R^{**}$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^{**}$ 、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。每个 R^* 和 R^{**} 是独立地选自以下的成员:H、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。氮的组合(A+D+E+G)是选自0至3的整数。选自 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 的成员和选自 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 的成员与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{3a} 和 R^{4a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{6a} 和 R^{7a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{9a} 和 R^{10a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{10a} 和 R^{11a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{11a} 和 R^{12a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。

在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自如下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被

取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基和被取代或未被取代的酰氨基。在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是独立地选自如下的成员:氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的酰氨基。

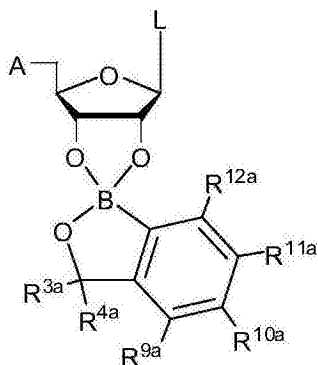
在另一个典型的实施方案中,每个 R^{3a} 和 R^{4a} 是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是H。

在另一个典型的实施方案中,每个 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自如下的成员:H、OR*、NR*R**、SR*、-S(O)R*、-S(O)₂R*、-S(O)₂NR*R**、-C(O)R*、-C(O)OR*、-C(O)NR*R**、卤素、氰基、硝基、被取代或未被取代的甲氧基、被取代的或未被取代的甲基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯甲氧基、被取代或未被取代的噻吩氧基、被取代或未被取代的吡啶氧基、被取代或未被取代的嘧啶氧基、被取代或未被取代的苄基呋喃、被取代或未被取代的甲硫基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的苯硫基、被取代或未被取代的噻吩硫基、被取代或未被取代的苯甲硫基、被取代或未被取代的吡啶硫基、被取代或未被取代的嘧啶硫基、被取代或未被取代的苄硫基呋喃基、被取代或未被取代的苯基磺酰基、被取代或未被取代的苄基磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基磺酰基、被取代或未被取代的噻吩磺酰基、被取代或未被取代的吡啶磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶磺酰基、被取代或未被取代的磺酰氨基、被取代或未被取代的苯基亚磺酰基、被取代或未被取代的苄基亚磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基亚磺酰基、被取代或未被取代的噻吩亚磺酰基、被取代或未被取代的吡啶亚磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶亚磺酰基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的三氟甲基氨基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的苄氨基、被取代或未被取代的苯氨基、被取代或未被取代的噻吩氨基、被取代或未被取代的吡啶氨基、被取代或未被取代的嘧啶氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的吗啶代基、被取代或未被取代的烷基酰氨基、被取代或未被取代的芳基酰氨基、被取代或未被取代的脲基、被取代或未被取代的氨基酰基和被取代或未被取代的哌嗪基。在典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 选自上述取

代基的目录,其中-C(O)R*、-C(O)OR*、-C(O)NR*R* *除外。

在另一个典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员:氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、未取代的苯基、未取代的苄基。

在典型的实施方案中,所述化合物具有根据下式的结构:



(XIIb).

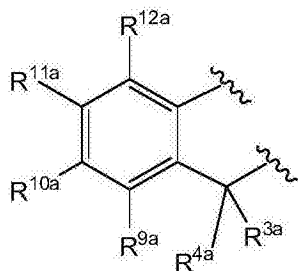
在另一个典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员:H、卤素、氰基、硝基、被取代或未被取代的甲氧基、被取代的或未被取代的甲基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯甲氧基、被取代或未被取代的噻吩氧基、被取代或未被取代的吡啶氧基、被取代或未被取代的嘧啶氧基、被取代或未被取代的苄基呋喃、被取代或未被取代的甲硫基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的苯硫基、被取代或未被取代的噻吩硫基、被取代或未被取代的苯甲硫基、被取代或未被取代的吡啶硫基、被取代或未被取代的嘧啶硫基、被取代或未被取代的苄基呋喃基、被取

代或未被取代的苯基磺酰基、被取代或未被取代的苄基磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基磺酰基、被取代或未被取代的噻吩磺酰基、被取代或未被取代的吡啶磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶磺酰基、被取代或未被取代的磺酰氨基、被取代或未被取代的苯基亚磺酰基、被取代或未被取代的苄基亚磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基亚磺酰基、被取代或未被取代的噻吩亚磺酰基、被取代或未被取代的吡啶亚磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶亚磺酰基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的三氟甲基氨基、被取代或未被取代的氨甲基、被取代或未被取代的烷基氨甲基、被取代或未被取代的二烷基氨甲基、被取代或未被取代的芳基氨甲基、被取代或未被取代的苄氨基、被取代或未被取代的苯氨基、被取代或未被取代的噻吩氨基、被取代或未被取代的吡啶氨基、被取代或未被取代的嘧啶氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的咪啉代基、被取代或未被取代的烷基酰氨基、被取代或未被取代的芳基酰氨基、被取代或未被取代的脲基、被取代或未被取代的氨甲酰基和被取代或未被取代的哌嗪基。

在另一个典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员: H、氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。在典型的实施方案中, R^{9a} 是H并且 R^{12a} 是H。在典型的实施方案中, 化合物具有 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的取代基组合, 其是选自如下的成员: 在上文式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)中描述的那些, 和/或在描述式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、

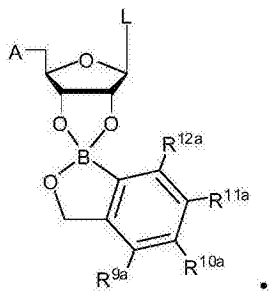
(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)的后续段落中描述的那些。

在典型的实施方案中,下图中一部分环状烃基代硼酸酯



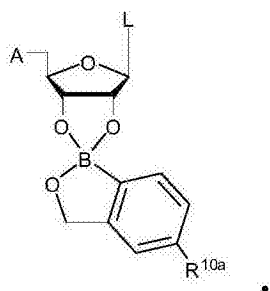
是选自图12中结构的成员。

在典型的实施方案中,所述化合物具有根据下式的结构:



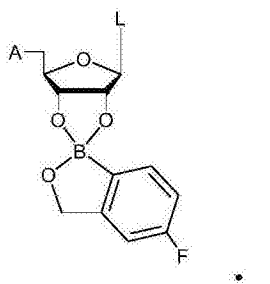
(XIIc)

在典型的实施方案中,所述化合物具有根据下式的结构:



(XIIId)

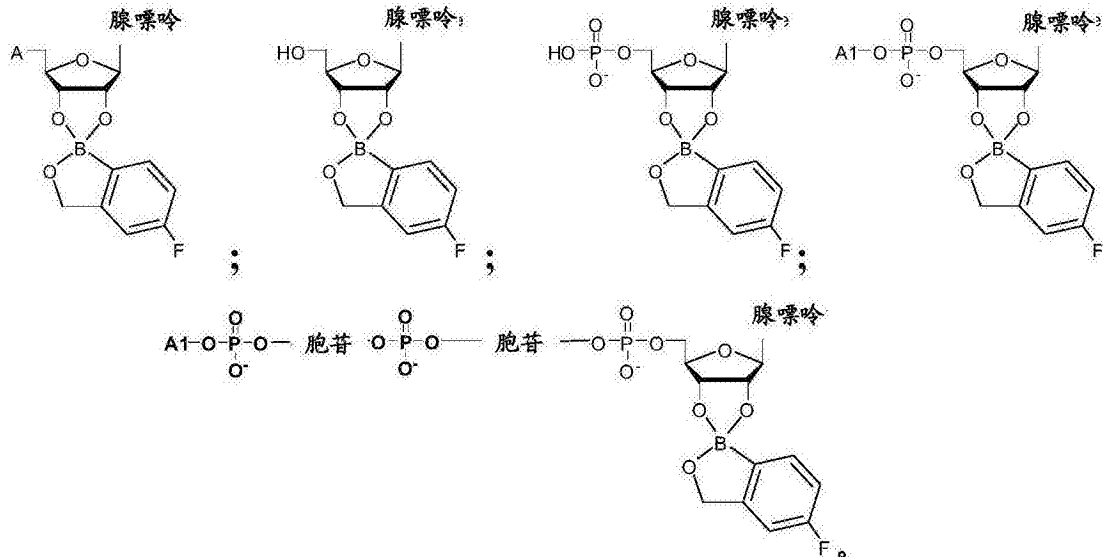
在典型的实施方案中,所述化合物具有根据下式的结构:



(XIIe)

在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有选自如下的结构:式(XII)、(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIIId)和(XIIe),其中L是选自如下的成员:被取代或未被取代的腺嘌呤、被取代或未被取代的鸟嘌呤、被取代或未被取代的胞苷、被取代或未被取代的尿嘧啶,以及被取代或未被取代的胸腺嘧啶。在另一个典型的实施方案中,L是OH。在另一个典型的实施方案中,L是腺嘌呤。

在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有选自如下的结构:



在另一个典型的实施方案中,A1是72和90个核苷酸之间的核酸序列。在另一个典型的实施方案中,A1是35和150个核苷酸之间的核酸序列。在另一个典型的实施方案中,A1是50和100个核苷酸之间的核酸序列。在另一个典型的实施方案中,A1是75和85个核苷酸之间的核酸序列。在另一个典型的实施方案中,A1是核酸序列,其是tRNA或tRNA的一部分。在另一个典型的实施方案中,所述的tRNA或所述tRNA的部分是选自如下的成员:丙氨酰tRNA,异亮氨酰tRNA,亮氨酰tRNA,甲硫氨酰tRNA,赖氨酰tRNA,苯基丙氨酰tRNA,丙氨酰tRNA,苏氨酰tRNA和缬氨酰tRNA。在另一个典型的实施方案中,所述的tRNA或所述tRNA的部分是亮氨酰tRNA。在另一个典型的实施方案中,所述的tRNA或所述tRNA的部分具有选自SEQ ID NOS: 18-62的序列。在另一个典型的实施方案中,A1是其中两个最后的核苷酸各自是胞苷核酸的序列。

在另一个典型的实施方案中,化合物还包含tRNA合成酶或包含编辑结构域的tRNA合成酶的一部分,其中所述的化合物与所述tRNA合成酶的编辑结构域非共价键结合。在另一个典型的实施方案中,tRNA合成酶是选自如下的成员:线粒体tRNA合成酶和胞质tRNA合成酶。在另一个典型的实施方案中,tRNA合成酶是选自如下的成员:丙氨酰tRNA合成酶、异亮氨酰tRNA合成酶、亮氨酰tRNA合成酶、甲硫氨酰tRNA合成酶、赖氨酰tRNA合成酶、苯丙氨酰tRNA合成酶、脯氨酰tRNA合成酶、苏氨酰tRNA合成酶和缬氨酰tRNA合成酶。

在典型的实施方案中,本文所述的化合物存在于本文描述的微生物中。

在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即化合物不存在于选自如下微生物的成员中:酿酒酵母,黑曲霉(*Aspergillus niger*),绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*),金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),出芽短柄霉(*Aureobasidium pullulans*),茄病镰孢(*Fusarium solani*),嗜松青霉(*Penicillium pinophilum*),短柄帚霉(*Scopulariopsis brevicaulis*),*Streptoverticillium waksmanii*,互格链格孢(*Alternaria alternata*),腊叶枝孢(*Cladosporium herbarum*),茎点属紫色杆菌(*Phoma violacea*),*Stemphylium dentriticum*,白色假丝酵母(*Candida albicans*),大肠杆菌(*Escherichia coli*),以及玫瑰色胶霉(*Gliocladium roseum*)。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即当所述化合物存在于真菌中时,所述真菌不是选自如下真菌的成员:酿酒酵母,黑曲霉,茄病镰孢,嗜松青霉,短柄帚霉,*Streptoverticillium waksmanii*,

互格链格孢,腊叶枝孢,茎点属紫色杆菌, *Stemphylium dentriticum*, 白色假丝酵母, 以及玫瑰色胶霉。

在典型的实施方案中, 化合物存在于微生物中, 其是选自如下的成员: 皮真菌, 发癣菌属 (*Trichophyton*), 小孢子菌属 (*Microsporum*), 表皮癣菌属 (*Epidermophyton*) 和酵母样真菌。在典型的实施方案中, 具有一个前提条件, 即当所述化合物存在于酵母样真菌中时, 该酵母样真菌不是选自黑曲霉和白色假丝酵母的成员。在另一个典型的实施方案中, 微生物是选自如下的成员: 皮真菌, 发癣菌属, 小孢子菌属, 表皮癣菌属和酵母样真菌。在典型的实施方案中, 微生物是皮真菌。在另一个典型的实施方案中, 微生物是选自如下的成员: 发癣菌属物种。在典型的实施方案中, 微生物是选自如下的成员: 深红色发癣菌和须发癣菌 (*T. menagrophytes*)。在典型的实施方案中, 微生物是皮真菌并且所述的皮肤真菌是选自如下的成员: 深红色发癣菌和须发癣菌。

在另一个典型的实施方案中, 化合物存在于人或动物中。在另一个典型的实施方案中, 化合物存在于微生物中, 其在于人或动物中, 或在其表面上。在另一个典型的实施方案中, 化合物存在于微生物中, 其存在于人的甲单元或者动物的甲、蹄或角组分中。在另一个典型的实施方案中, 化合物存在于微生物中, 其存在于选自如下的成员中: 人甲板、人甲床, 邻近甲褶, 外侧甲褶及其组合。在另一个典型的实施方案中, 化合物存在于微生物中, 其存在于选自如下的成员中: 人甲板和人甲床。在另一个典型的实施方案中, 化合物存在于微生物中, 其存在于选自如下的成员中: 邻近甲褶和外侧甲褶。在另一个典型的实施方案中, 微生物是选自如下的成员: 皮肤真菌, 发癣菌属, 小孢子菌属, 表皮癣菌属和酵母样真菌。在另一个典型的实施方案中, 其中所述的化合物是皮真菌。在另一个典型的实施方案中, 皮肤真菌是选自如下的成员: 深红色发癣菌和须发癣菌。

I. f.) 具有角蛋白的制剂

当将本文所述的本发明化合物应用到人的甲组分时, 化合物吸收或透入所述甲。人甲主要由角蛋白(即, 发角蛋白或 α -角蛋白)和微量的脂质组分组成。因此, 在治疗所述甲的疾病或者杀灭或抑制微生物生长的方法中, 形成了包含人甲单元和本发明的化合物的制剂。

另一方面, 本发明提供一种制剂, 它包含: (a) 化合物, 该化合物是选自如下的成员: 含硼的化合物、含2'-氨基咪唑核糖的化合物、含3'-氨基咪唑核糖的化合物及其组合; 以及 (b) 含角蛋白的组分, 其是选自如下的成员: 人甲单元, 皮肤和毛发。在典型的实施方案中, (a) 部分的化合物接触 (b) 部分的组分。在典型的实施方案中, 含角蛋白的组分是人甲单元的甲板。在典型的实施方案中, 含角蛋白的组分是人甲单元的甲床。在典型的实施方案中, 含角蛋白的组分是人甲单元的邻近甲褶。在典型的实施方案中, 含角蛋白的组分是人甲单元的外侧甲褶。在另一个典型的实施方案中, 人甲单元包含选自角蛋白和脂质的成员。在另一个典型的实施方案中, 角蛋白是选自如下的成员: 皮肤角蛋白和甲/毛发角蛋白。在另一个典型的实施方案中, 脂质是选自如下的成员: 硫酸胆固醇, 脑苷脂, 神经酰胺, 游离固醇, 游离脂肪酸, 甘油三酯, 固醇酯, 蜡酯, 以及角鲨烯。

在典型的实施方案中, 化合物存在于制剂中, 其浓度是选自如下的成员: 约0.001%、约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.5%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%。在另一个典型的实施方案中, 角蛋白以一定的浓度存在于所述制剂中, 该浓度是选自如下的成员: 约99.99%、约99.95%、约99.90%、约99.5%、约99.0%、约98.5%、约98.0%、约97.5%和约

97%。在另一个典型的实施方案中,化合物是本文所述的化合物。在另一个典型的实施方案中,所述化合物如在式(I)、(Ia)(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)和(III)中所述。在另一个典型的实施方案中,化合物是如本文所述的非环状烷基代硼酸酯。在另一个典型的实施方案中,所述化合物是选自本文所述的C1-C96的成员。在另一个典型的实施方案中,所述化合物是选自出现在图19中的化合物的成员。在另一个典型的实施方案中,所述化合物是选自出现在图20中的化合物的成员。在另一个典型的实施方案中,化合物是1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在另一个典型的实施方案中,1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯存在于所述的制剂中,其浓度是选自如下的成员:约0.001%、约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.5%、约1%和约1.5%。

另一方面,本发明提供形成该制剂的方法,其中所述的方法包括将所述的化合物应用到包含角蛋白的制剂,从而形成所述的制剂。在典型的实施方案中,包含角蛋白的制剂是人甲单元。在典型的实施方案中,包含角蛋白的制剂是选自如下的成员:甲板,甲床,邻近甲褶,以及外侧甲褶。在实施例部分中提供了制备这些制剂的方法。

I.g.) 含硼的编辑结构域抑制剂的制备

可以使用可购得的原料、已知的中间体,或通过使用参考文献中公开的并且通过参考并入本文中的合成方法,制备用于本发明的化合物。

I.H.) 烷基代硼酸酯

下面的典型方案举例说明了制备本发明含硼的分子的方法。这些方法不限于制备所示的化合物,而且可用于制备多种多样的分子,例如本文所述的化合物和络合物。还可以通过在所述方案中没有明确说明但在本领域技术人员的技能范围内的方法,合成本发明的化合物。可以使用可轻易得到已知中间体,制备所述化合物。

在下面的方案中,符号X表示溴或碘。符号Y选自H、低级烷基和芳基烷基。符号Z选自H、烷基和芳基。符号PG表示保护基。符号A、D、E、G、R^x、R^y、R^z、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}和R^{12a}可以用于指代本文所述化合物中的相应符号。

烷基代硼酸制备策略#1

在方案1,步骤1和2中,将化合物1或2转化为醇3。在步骤1中,在适合的溶剂中用还原剂处理化合物1。适合的还原剂包括硼烷络合物,例如硼烷-四氢呋喃,硼烷-二甲基硫化物,它们的组合等等。氢化锂铝,或硼氢化钠也可用作还原剂。可以相对于化合物1或2以0.5至5当量范围内的量使用还原剂。适合的溶剂包括乙醚,四氢呋喃,1,4-二噁烷,1,2-二甲氧基乙烷,它们的组合等等。反应温度为0°C至所用溶剂的沸点;反应完成时间为1至24小时。

在步骤2中,在适合的溶剂中用还原剂处理化合物2的羰基。适合的还原剂包括硼烷络合物,例如硼烷-四氢呋喃,硼烷-二甲基硫化物,它们的组合等等。氢化锂铝,或硼氢化钠也可用作还原剂。可以相对于化合物2以0.5至5当量范围内的量使用还原剂。适合的溶剂包括低级醇,例如甲醇、乙醇和丙醇、乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷,它们的组合等等。反应温度为0°C至所用溶剂的沸点;反应完成时间为1至24小时。

在步骤3中,用保护基保护化合物3的羟基,该保护基在中性或碱性条件下是稳定的。该保护基典型地选自甲氧基甲基,乙氧基乙基,四氢吡喃-2-基,三甲基甲硅烷基,叔丁基二甲

基甲硅烷基,三丁基甲硅烷基,它们的组合等等。在甲氧基甲基的情况下,在碱的存在下用1至3当量的氯甲基甲基醚处理化合物3。适合的碱包括氢氧化钠,叔丁醇钾,叔胺类例如二异丙基乙胺,三乙胺,1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯,以及无机碱例如氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾,它们的组合等等。可以相对于化合物3用1至3当量范围内的量使用该碱。反应温度为0℃至所用溶剂的沸点;优选在0和40℃之间;反应完成时间为1小时至5天。

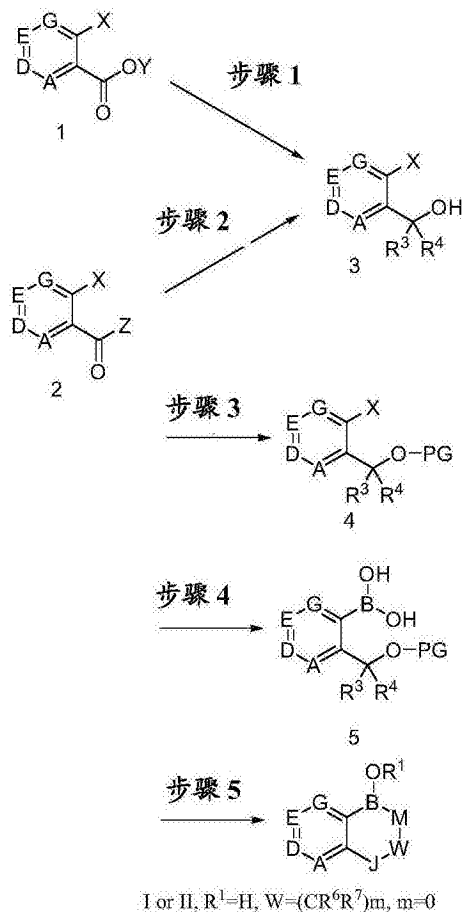
在四氢吡喃-2-基的情况下,在1至10mol%酸催化剂的存在下用1至3当量的3,4-二氢-2H-吡喃处理化合物3。适合的酸催化剂包括吡啶鎓对甲苯磺酸,对甲苯磺酸,樟脑磺酸,甲磺酸,盐酸,硫酸,它们的组合等等。适合的溶剂包括二氯甲烷,氯仿,四氢呋喃,1,4-二噁烷,1,2-二甲氧基乙烷,甲苯,苯,以及乙腈或其组合等等。反应温度为0℃至所用溶剂的沸点;优选在0和60℃之间,以及在1小时至5天内完成。

在三烷基甲硅烷基的情况下,在1至3当量碱的存在下用1至3当量的氯三烷基甲硅烷处理化合物3。适合的碱包括叔胺类,例如咪唑,二异丙基乙胺,三乙胺,1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯,它们的组合等等。反应温度为0℃至所用溶剂的沸点;优选在0和40℃之间;反应完成时间为1至48小时。

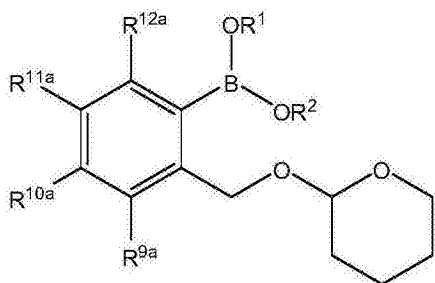
在步骤4中,通过卤素金属交换反应将化合物4转化为烃基代硼酸(5)。将化合物4用相对于化合物4的1至3当量的烷基金属试剂处理化合物4,例如正丁基锂,仲丁基锂,叔丁基锂,异丙基镁氯化物或Mg屑,使用或不用引发剂例如氢化二异丁基铝(DiBA1),接着添加相对于化合物4的1至3当量的硼酸三烷基酯,例如硼酸三甲酯,硼酸三异丙酯,或硼酸三丁酯。适合的溶剂包括四氢呋喃,醚,1,4-二噁烷,1,2-二甲氧基乙烷,甲苯,己烷,它们的组合等等。还可以在硼酸三烷基酯的存在下添加烷基金属试剂。在-100和0℃之间,优选在-80和-40℃之间添加丁基锂。在-80和40℃之间,优选在-20和30℃之间添加异丙基镁氯化物。在-80和40℃之间,优选在-35和30℃之间添加Mg屑(添加或不添加DiBA1)。在-100和20℃之间添加硼酸三烷基酯。添加硼酸三烷基酯后,让反应升温至室温,其典型地在-30和30℃之间。当在硼酸三烷基酯的存在下添加烷基金属试剂时,添加后让反应混合物升温至室温。反应完成时间为1至12小时。化合物5可以不进行分离,并且可以不用纯化或在一罐中用于下面的步骤。

在步骤5中,在酸性条件下除去化合物5的保护基,得到本发明的化合物。适合的酸包括乙酸,三氟乙酸,盐酸,氢溴酸,硫酸,对甲苯磺酸等等。相对于化合物5,可以用0.1至20当量范围内的量使用该酸。当保护基是三烷基甲硅烷基时,还可以使用碱性试剂,例如氟化四丁铵。适合的溶剂包括四氢呋喃,1,4-二噁烷,1,2-二甲氧基乙烷,甲醇,乙醇,丙醇,乙腈,丙酮,其组合等等。反应温度为0℃至所用溶剂的沸点;优选在10℃和溶剂的回流温度之间;反应完成时间为0.5至48小时。可以通过本领域技术人员已知的方法纯化产物。

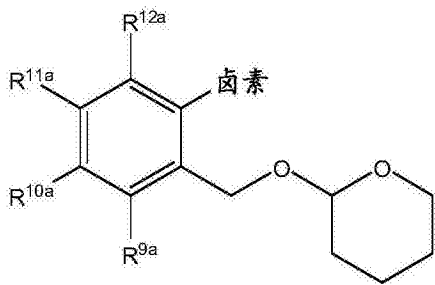
方案1



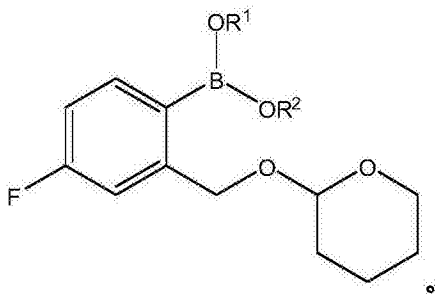
另一方面,本发明提供制备含有四氢吡喃的烃基代硼酸酯的方法,所述的酯具有根据下式的结构:



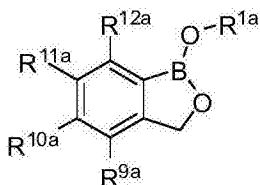
其中 R^1 和 R^2 是独立地选自以下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选结合形成4-至7-元环。 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员:H、 OR^* 、 NR^*R^{**} 、 SR^* 、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^*R^{**}$ 、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^* 和 R^{**} 是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。该方法包括:a)使第一化合物经受格利雅或有机锂条件,所述的第一化合物具有根据下式的结构:



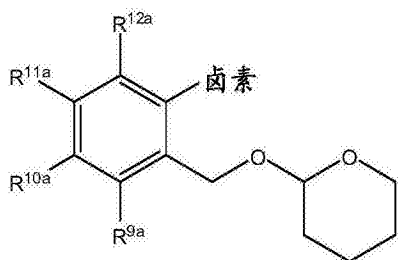
b)使步骤a)的产物与硼酸酯接触,从而形成所述的含有四氢吡喃的烃基代硼酸酯。在典型的实施方案中,卤素是选自如下的成员:碘和溴。在另一个典型的实施方案中,硼酸酯是选自如下的成员: $B(OR^1)_2(OR^2)$,其中 R^1 和 R^2 各自是独立地选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。 R^1 和 R^2 与它们所结合的原子一起可任选形成选自如下的成员:被取代或未被取代的二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的二氧硼杂环己烷和被取代或未被取代的二氧硼杂环庚烷。在另一个典型的实施方案中,硼酸酯是选自如下的成员: $B(OR^1)_2(OR^2)$,其中 R^1 和 R^2 与它们所结合的原子一起形成选自如下的成员:二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的四甲基二氧硼杂环戊烷、被取代或未被取代的苯基二氧硼杂环戊烷、二氧硼杂环己烷、二甲基二氧硼杂环己烷和二氧硼杂环庚烷。在另一个典型的实施方案中,格利雅或有机锂条件还包含氢化二异丁基铝。在另一个典型的实施方案中,格利雅反应的温度不超过约 35°C 。在另一个典型的实施方案中,格利雅反应的温度不超过约 40°C 。在另一个典型的实施方案中,格利雅反应的温度不超过约 45°C 。在典型的实施方案中,步骤(b)在约 -30°C 至约 -20°C 的温度进行。在另一个典型的实施方案中,在约 -35°C 至约 -25°C 的温度下进行步骤(b)。在另一个典型的实施方案中,在约 -50°C 至约 -0°C 的温度下进行步骤(b)。在另一个典型的实施方案中,在约 -40°C 至约 -20°C 的温度下进行步骤(b)。在另一个典型的实施方案中,含四氢吡喃的烃基代硼酸酯是



另一方面,本发明提供制备具有根据下式结构的化合物的方法



所述的方法包括:a)使第一化合物经受格利雅或有机锂条件,所述的第一化合物具有根据下式的结构:



b)用水和有机酸猝灭所述经受的反应,从而形成所述的化合物。在典型的实施方案中,其中所述的有机酸是选自如下的成员:乙酸。在另一个典型的实施方案中,猝灭步骤基本上不与强酸接触。在另一个典型的实施方案中,化合物是1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在另一个典型的实施方案中,通过从重结晶溶剂中重结晶来纯化化合物,其中所述的重结晶溶剂基本上不含乙腈。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有少于2%乙腈。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有少于1%乙腈。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有少于0.5%乙腈。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有少于0.1%乙腈。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有甲苯和烃溶剂。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有约1:1甲苯:烃溶剂。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有约2:1甲苯:烃溶剂。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有约3:1甲苯:烃溶剂。在典型的实施方案中,重结晶溶剂含有约4:1甲苯:烃溶剂。在典型的实施方案中,烃溶剂是选自如下的成员:庚烷,辛烷,己烷,戊烷和壬烷。在典型的实施方案中,重结晶溶剂是3:1甲苯:庚烷。

烃基代硼酸制备策略#2

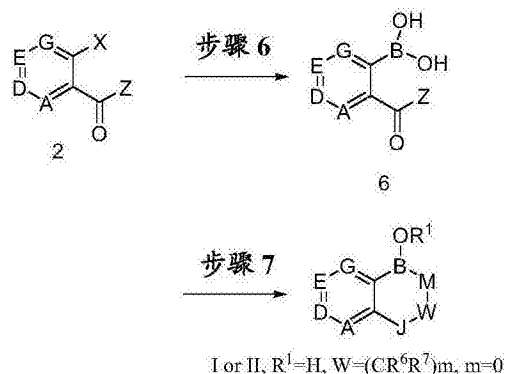
在方案2,步骤6中,通过过渡金属催化的交叉偶联反应,将化合物2转化为烃基代硼酸(6)。在过渡金属催化剂的存在下用1至3当量的双(频那酸根合)二硼或4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷处理化合物2,必要时使用适合的配体和碱。适合的过渡金属催化剂包括乙酸钯(II),乙酰丙酮酸钯(II),四(三苯基膦)钯,二氯双(三苯基膦)钯,[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II),它们的组合等等。可以相对于化合物2用1至5mol%范围内的量使用催化剂。适合的配体包括三苯基膦,三(间甲苯基)膦,三环己膦,它们的组合等等。可以相对于化合物2用1至5当量范围内的量使用该配体。适合的碱包括碳酸钠,碳酸钾,苯酚钾,三乙胺,它们的组合等等。可以相对于化合物2用1至5当量范围内的量使用碱。适合的溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺,二甲亚砜,四氢呋喃,1,4-二噁烷,甲苯,它们的组合等等。反应温度为20℃至所用溶剂的沸点;优选在50和150℃之间;反应完成时间为1至72小时。

然后氧化裂解频那醇酯,得到化合物6。用高碘酸钠,接着用酸处理频那醇酯。可以相对于化合物6用2至5当量范围内的量使用高碘酸钠。适合的溶剂包括四氢呋喃,1,4-二噁烷,乙腈,甲醇,乙醇,它们的组合等等。适合的酸包括盐酸,氢溴酸,硫酸及其组合等等。反应温度为0℃至所用溶剂的沸点;优选在0和50℃之间;反应完成时间为1至72小时。

在步骤7中,在适合的溶剂中用还原剂处理化合物6的羰基,得到本发明的化合物。适合的还原剂包括硼烷络合物,例如硼烷-四氢呋喃,硼烷-二甲基硫化物,它们的组合等等。氢化锂铝,或硼氢化钠也可用作还原剂。可以相对于化合物6用0.5至5当量范围内的量使用还原剂。适合的溶剂包括低级醇例如甲醇、乙醇和丙醇,乙醚,四氢呋喃,1,4-二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷,它们的组合等等。反应温度为0℃至所用溶剂的沸点;反应完成时间为1至24小时。

方案2

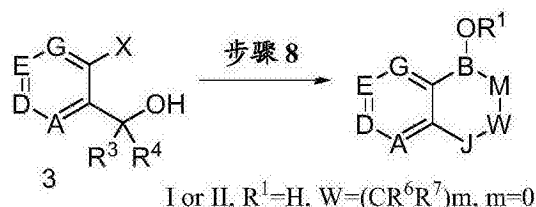
Scheme 2



烃基代硼酸制备策略#3

在方案3,步骤8中,可以由化合物3用一个步骤制备本发明的化合物。将化合物3与硼酸三烷基酯混合,然后用烷基金属试剂处理。适合的烷基金属试剂包括正丁基锂,仲丁基锂,叔丁基锂及其组合等等。适合的硼酸三烷基酯包括硼酸三甲酯,硼酸三异丙酯,硼酸三丁酯,它们的组合等等。在-100和0℃之间,优选在-80和-40℃之间添加丁基锂。添加后让反应混合物升温至室温。反应完成时间为1至12小时。可以相对于化合物3用1至5当量范围内的量使用硼酸三烷基酯。可以相对于化合物3用1至2当量范围内的量使用烷基金属试剂。适合的溶剂包括四氢呋喃,醚,1,4-二噁烷,1,2-二甲氧基乙烷,甲苯,己烷,它们的组合等等。反应完成时间为1至12小时。可替代地,可以将化合物3与硼酸三烷基酯的混合物回流1至3小时并且将酯交换时形成的醇分子蒸馏出来,然后添加烷基金属试剂。

方案3



烃基代硼酸制备策略#4

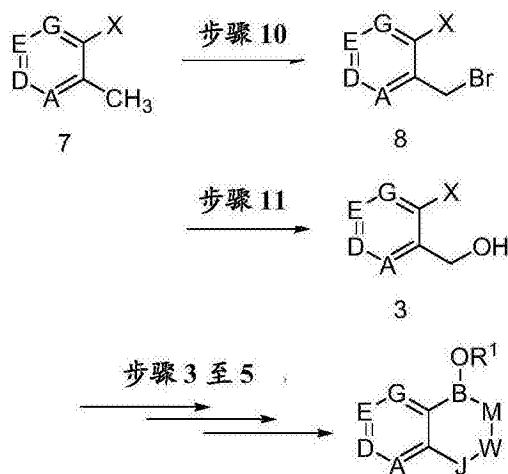
在方案4,步骤10中,使用N-溴琥珀酰亚胺将化合物7的甲基溴化。可以相对于化合物7用0.9至1.2当量范围内的量使用N-溴琥珀酰亚胺。适合的溶剂包括四氯化碳,四氢呋喃,1,4-二噁烷,氯苯,它们的组合等等。反应温度为20℃至所用溶剂的沸点;优选在50和150℃之间;反应完成时间为1至12小时。

在步骤11中,将化合物8的溴亚甲基转化为苯醇3。用乙酸钠或乙酸钾处理化合物8。可以相对于化合物8用1至10当量范围内的量使用这些乙酸盐。适合的溶剂包括四氢呋喃,1,4-二噁烷,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,N-甲基吡咯烷酮,二甲亚砜,它们的组合等等。反应温度为20℃至所用溶剂的沸点;优选在50和100℃之间;反应完成时间为1至12小时。在碱性条件下将得到的乙酸酯水解为化合物3。适合的碱包括氢氧化钠,氢氧化锂,氢氧化钾,它们的组合等等。可以相对于化合物8用1至5当量范围内的量使用该碱。适合的溶剂包括甲醇,乙醇,四氢呋喃,水,它们的组合等等。反应温度为20℃至所用溶剂的沸点;优选在50和100℃之间;反应完成时间为1至12小时。可替代地,在上述类似条件下可以将化合物

8直接转化为化合物3。

步骤3至5将化合物3转化为本发明的化合物。

方案4



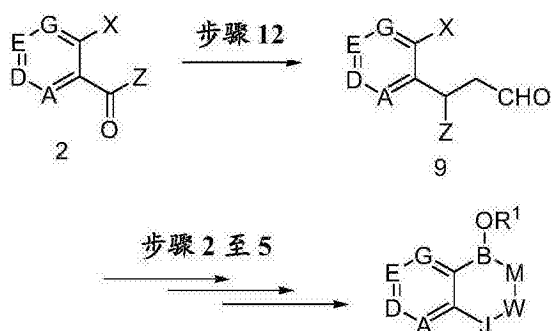
I or II, $R^1=H$, $W=(CR^6R^7)_m$, $m=0$

烃基代硼酸制备策略#5

在方案5,步骤12中,在碱的存在下用(甲氧基甲基)三苯基磷鎓氯化物或(甲氧基甲基)三苯基磷鎓溴化物处理化合物2,接着酸水解得到化合物9。适合的碱包括氢氧化钠,叔丁醇钾,二异丙基酰胺锂,丁基锂,六甲基二硅氮烷锂,它们的组合等等。可以相对于化合物2用1至5当量范围内的量使用(甲氧基甲基)三苯基磷鎓盐。可以相对于化合物2用1至5当量范围内的量使用该碱。适合的溶剂包括四氢呋喃,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二噁烷,醚,甲苯,己烷,N,N-二甲基甲酰胺,它们的组合等等。反应温度为0℃至所用溶剂的沸点;优选在0和30℃之间;反应完成时间为1至12小时。在酸性条件下将形成的烯醇醚水解。适合的酸包括盐酸,氢溴酸,硫酸,等等。适合的溶剂包括四氢呋喃,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二噁烷,甲醇,乙醇,其组合等等。反应温度为20℃至所用溶剂的沸点;优选在50和100℃之间;反应完成时间为1至12小时。

步骤2至5将化合物9转化为本发明的化合物。

方案5



I or II, $R^1=H$

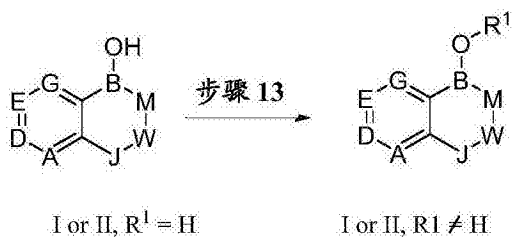
烃基代硼酸制备策略#6

在方案6中,通过与相应的醇 R^1OH 混合将其中 R^1 是H的化合物(I)转化为其中 R^1 是烷基的化合物(I)。适合的溶剂包括四氢呋喃,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二噁烷,甲苯,它们的组合

等等。该醇(R^1OH)也可被用作溶剂。反应温度为 $20^{\circ}C$ 至所用溶剂的沸点;优选在 50 和 $100^{\circ}C$ 之间;反应完成时间为 1 至 12 小时。

方案6

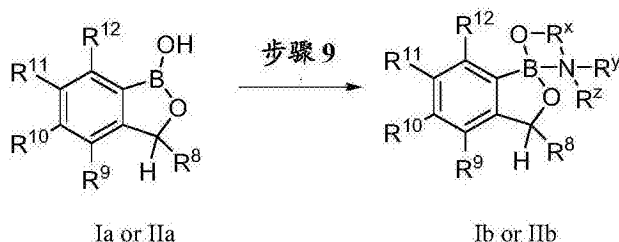
Scheme 6



烃基代硼酸制备策略#7

在方案7中,将化合物(Ia)转化为其氨基醇络合物(Ib)。用 $HOR^1NR^{1a}R^{1b}$ 处理化合物(Ia)。可以相对于化合物(Ia)用 1 至 10 当量范围内的量使用该氨基醇。适合的溶剂包括甲醇、乙醇、丙醇,四氢呋喃,丙酮,乙腈, $1,2$ -二甲氧基乙烷, $1,4$ -二噁烷,甲苯, N,N -二甲基甲酰胺,水,其组合等等。反应温度为 $20^{\circ}C$ 至所用溶剂的沸点;优选在 50 和 $100^{\circ}C$ 之间;反应完成时间为 1 至 24 小时。

方案7



通过与上述方法类似的方法,可以将本发明的化合物转化为水合物和溶剂合物。

I.H.) 二烃基代硼酸酯

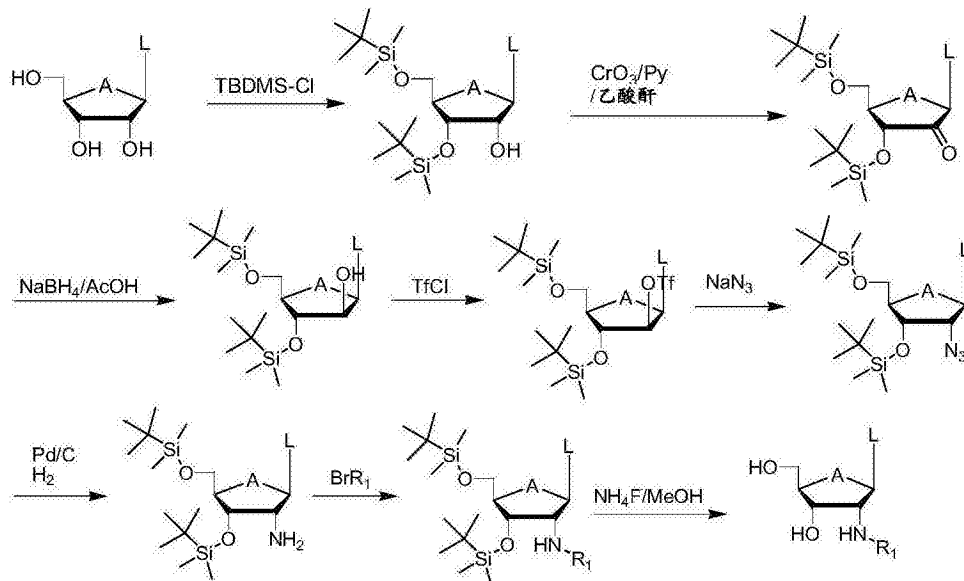
制备二烃基代硼酸酯的方法是本领域中已知的,并且使用这些方法以便制备本文所述的烃基代硼酸酯是在本领域技术人员知识范围内。实例包括美国专利No. 10/868,268和美国临时专利No. _____ (律师档案No. 64507-5021PR, 2006年5月2日提交),通过参考将其并入本文。

I.i.) 2'-氨基或3'-氨基呋喃核糖

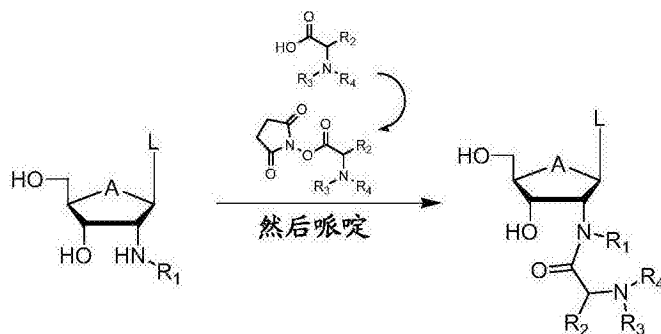
制备2'-氨基呋喃核糖或3'-氨基呋喃核糖的方法是本领域中已知的,以及使用这些方法以便制备本文所述的2'-氨基呋喃核糖是在本领域技术人员知识范围内。

Ashton等人(加拿大专利申请2,031,644(1991))和Durette,等人(英国专利申请2,207,678(1989))公开了化合物D5的氨基酸原料的合成。Hardee,等人,(PCT国际申请W02005020885(2005))公开了化合物D6核苷原料的合成。Sakthivel,(Sakthivel,等人,Tet.Let.46(22):3883-3887(2005))Sartorelli,等人,(美国专利申请公开2004116362);Roberts,等人,(PCT国际申请W02003093290);Liu,等人,Nucleoside,Nucleotides&Nucleic Acid,20(12):1975-2000(2001);Minakawa,等人,J.Org.Chem.,64(19):7158-7172(1999);Daelemans,等人,Molecular Pharmacology,52(6):1157-1163(1997)全部公开了化合物D7的核苷原料的合成。

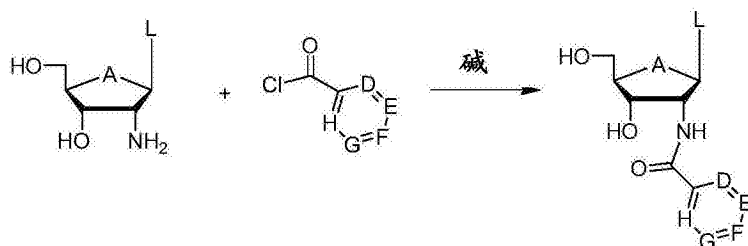
如何制备这些化合物的实例显示如下：



通过最后的步骤(Lincecum, T.L. 等人, *S. Molecular Cell*, 11:951-963(2003); Kim, B.-T. 等人, *J. Bull. Korean Chem. Soc.*, 25:243-248(2004))生产化合物1-14:



通过最后的步骤(参见Lincecum)生产化合物15-18:



制备小有机分子的二聚体、三聚体和高级同系物,例如用于本发明中的那些的方法,以及功能化多功能骨架分子的方法是本领域技术人员熟知的。例如,通过硫光气的作用将本发明的芳族胺转化为相应的异硫氰酸酯。将得到的异硫氰酸酯与本发明的胺偶联,从而形成同二聚体或杂二聚体物类。可替代地,将异硫氰酸酯与含胺的骨架,例如聚赖氨酸偶联,从而形成多价骨架和本发明的化合物之间的缀合物。如果期望制备杂功能化的多价物类,将聚赖氨酸用第一种异硫氰酸酯不充分标记(underlabel),随后用一种或多种不同的异硫氰酸酯标记。可替代地,将异硫氰酸酯的混合物添加到骨架中。通过例如,大小排阻色谱法,透析,纳滤等等进行纯化。

II. 测定tRNA合成酶编辑结构域的抑制剂

可使用本领域公认的遗传和分子生物学技术鉴别与tRNA合成酶的编辑结构域结合和/

或抑制它的化合物。此外,可以使用这些技术来区别化合物是否与合成结构域,编辑结构域,或编辑和合成结构域二者结合和/或抑制它们。

在典型的测定法中,证实了代表性化合物对编辑结构域的活性。为了鉴别新的含硼的抗真菌化合物C10的靶,分离了显示出对化合物C10耐药的酿酒酵母中的突变体。11个突变体的表征显示,它们对C10的耐药性相对于野生型增加了8-64倍。进一步显示该突变体对具有已知作用方式的不同抗真菌药敏感,这提示C10的细胞靶不同于其它抗真菌药的靶。从由三个独立分离的突变体产生的质粒文库中分离携带CDC60的三种不同质粒表明胞质亮氨酸-tRNA合成酶的基因CDC60与对C10的耐药性有关。来自11个突变体的CDC60的序列分析揭示突变全部位于该酶的编辑结构域。在其它系列的实验中,将另外拷贝的CDC60基因导入酿酒酵母,其产生对C10耐药性的8-倍增加。这些发现证实该酶的编辑活性和C10抑制之间存在有力的联系,这产生了一种tRNA合成酶抑制的新机制。

本文还描述了测定特定化合物是否,以及如何有效地与所选择的tRNA合成酶编辑结构域结合和/或抑制它的测定法,并且另外的测定法是本领域技术人员可轻易得到的。简而言之,在典型的测定法中,将不适当载有氨基酸的tRNA和能够编辑不适当载有氨基酸的tRNA的tRNA合成酶混合。使得到的混合物与推定的抑制剂接触,并且观察编辑抑制的程度。

另一种测定法使用遗传学显示,药物经由编辑结构域发挥作用。在这种测定法中,首先用过量表达tRNA合成酶基因拷贝的细胞株测试化合物。将化合物对过量表达的株的作用与对照株比较以测定该化合物是否对所述合成酶有活性。如果在具有额外拷贝合成酶基因的株中的最小抑制浓度(MIC)比抑制剂对野生型细胞的MIC高2-倍,进行进一步的遗传筛选以测定所增加的耐药性是否是由于编辑结构域中的突变所致。在这第二种筛选中,用高浓度的抑制剂攻击对照株。分离攻击后存活的集落并分离这些细胞的DNA。使用校对PCR酶和适当的引物扩增编辑结构域。使用标准的方法纯化PCR产物。将序列扩增的突变体DNA与野生型比较。如果突变体DNA在编辑结构域中具有突变,该结果将表明所述化合物与编辑结构域结合并通过该结构域影响所述分子的编辑功能。

上述测定法基本上适用于任意微生物体系,例如,细菌,真菌,寄生虫,病毒等等。

通常,被测试的化合物以约1pM至约100mM,优选约1pM至约1μM存在于测定物中。其它化合物为约1nM至约100nM,优选约1nM至约1μM。

还可以通过任意适合的生理变化,测定实验化合物对所述酶功能的作用。当使用完整细胞或动物测定功能结果时,还可以测量多种效应例如递质释放,激素释放,对已知和未表征的遗传标记的变化,细胞代谢的变化例如细胞生长或pH变化,以及胞内第二信使例如Ca²⁺,或环核苷酸的变化。

高通量筛选(HTS)也可用于鉴别本发明的候选物。

利用本文所述的测定法和本领域中可轻易得到的其它测定法,本领域的技术人员能够轻易地和常规地测定其它化合物和化合物类型,其作用于与tRNA合成酶的编辑结构域结合和/或抑制它。

另一方面,本发明提供了鉴别与tRNA合成酶的编辑结构域结合的化合物的方法,该方法包括:

a)使所述的编辑结构域与实验化合物在适合于结合的条件下接触;以及b)检测所述的实验化合物与所述的编辑结构域的结合。在典型的实施方案中,检测所述的化合物的结合

包括使用至少一种与所述的化合物连接的可检测的元素、同位素或化学标记。在典型的实施方案中,通过荧光、发光、放射性或吸收度读数,检测元素、同位素或化学标记。在典型的实施方案中,所述的实验化合物与所述的编辑结构域的接触还包括进一步使所述的实验化合物和所述的编辑结构域与选自具有末端腺苷的AMP和分子的成员接触。在典型的实施方案中,所述的tRNA合成酶产生自选自如下的成员:丙氨酰tRNA合成酶、异亮氨酰tRNA合成酶、亮氨酰tRNA合成酶、甲硫氨酰tRNA合成酶、赖氨酰tRNA合成酶、苯丙氨酰tRNA合成酶、脯氨酰tRNA合成酶、苏氨酰tRNA合成酶和缬氨酰tRNA合成酶。在典型的实施方案中,tRNA合成酶产生自亮氨酰tRNA合成酶。在典型的实施方案中,tRNA合成酶产生自突变的tRNA合成酶,其中所述的突变tRNA合成酶包含编辑结构域中的氨基酸突变。在另一个典型的实施方案中,突变的tRNA合成酶包含如表4中所列的编辑结构域中的氨基酸突变。在另一个典型的实施方案中,其中所述tRNA合成酶的编辑结构域包含SEQ ID NOS:1-15的氨基酸序列。

另一方面,本发明提供了鉴别与tRNA合成酶的编辑结构域结合的化合物的方法,所述的测定法包括:a)使所述tRNA合成酶的编辑结构域与所述的化合物在适合于所述化合物与所述tRNA合成酶的编辑结构域结合的条件下接触;b)比较接触所述的化合物的tRNA合成酶的编辑结构域的生物活性与没有接触时的所述化合物的生物活性;以及c)如果接触所述的化合物时所述tRNA合成酶的编辑结构域的生物活性降低,则鉴别所述的化合物为与所述tRNA合成酶的编辑结构域结合。在典型的实施方案中,生物活性是非关联氨基酸的水解。在另一个典型的实施方案中,通过使用一种或多种标记物,检测所述的非关联氨基酸的水解。在另一个典型的实施方案中,标记物包括放射标记,荧光标记,抗体,或其组合。在另一个典型的实施方案中,使用光谱学检测所述的标记物。在另一个典型的实施方案中,tRNA合成酶的编辑结构域产生自选自如下的成员:丙氨酰tRNA合成酶、异亮氨酰tRNA合成酶、亮氨酰tRNA合成酶、甲硫氨酰tRNA合成酶、赖氨酰tRNA合成酶、苯丙氨酰tRNA合成酶、脯氨酰tRNA合成酶、苏氨酰tRNA合成酶和缬氨酰tRNA合成酶。在另一个典型的实施方案中,所述tRNA合成酶的编辑结构域产生自亮氨酰tRNA合成酶。

另一方面,本发明提供了产生具有非关联氨基酸的tRNA分子的方法,该方法包括:a)创造或分离具有改变的氨基酸编辑结构域的突变tRNA合成酶;以及b)使tRNA分子与所述的突变tRNA合成酶和非关联的氨基酸接触。在另一个典型的实施方案中,突变的tRNA合成酶在编辑结构域中含有一种或多种氨基酸突变。在另一个典型的实施方案中,突变的tRNA合成酶不能与1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯结合。在另一个典型的实施方案中,突变的tRNA合成酶能够与1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯结合。

另一方面,本发明提供组合物,该组合物包含一种或多种与非关联氨基酸连接的tRNA分子,其中使用一种或多种从微生物或来自微生物的细胞系中分离的突变tRNA合成酶合成所述的tRNA分子。在典型的实施方案中,微生物是真菌或酵母。在典型的实施方案中,其中所述的突变tRNA合成酶在它们的编辑结构域中含有氨基酸突变。在典型的实施方案中,所述的突变tRNA合成酶在编辑结构域中包含如表4中所列出的点突变。

III. 用于测定法中的氨基酸和核苷酸序列

与tRNA合成酶-C10-AMP络合物相互作用的tRNA序列

转移RNAs(tRNAs)将mRNA翻译为核糖体上的蛋白质。每种转移RNA含有与mRNA杂交的反密码区域,以及可以连接至生长中的肽的氨基酸。tRNA的结构基因为约72至90个核苷酸长

并且折叠成三叶草结构(Sharp S.J.,Schaack J.,Cooles L.,Burke D.J.和Soll D.,“Structure and transcription of eukaryotic tRNA gene”,Crit.Rev.Biochem,19:107 144(1985);Geiduschek E.O.,以及Tocchini-Valentini,“Transcription by RNA polymerase III”,Annu.Rev.Biochem.57:873 914(1988))。

[2610] 在一个实施方案中,C10与AMP和tRNA合成酶接触,tRNA合成酶依次与tRNA分子接触。在另一个实施方案中,C10与来自tRNA分子和tRNA合成酶的AMP接触。可以通过所涉及的tRNA合成酶的同源性测定tRNA分子的核苷酸序列。例如,对于亮氨酸tRNA合成酶,结合的关联tRNA分子为tRNA-亮氨酸(SEQ ID NO:3),但是在某些条件下可以结合非关联的tRNA,例如异亮氨酸(SEQ ID NO:4)。在这种和其它实施方案中,术语“非关联的”意指包括该单词的单数和复数形式,即,短语“非关联的氨基酸”包含一种或多种氨基酸。

SEQ ID NO:3对应于来自酿酒酵母的tRNA-Leu基因的核苷酸序列:gggagtttgg ccgagtgggt taaggcgtca gatttaggct ctgatatctt cggatgcaagggttcgaatc ccttagctct cacca

SEQ ID NO:4对应于来自酿酒酵母的tRNA-Ile基因的核苷酸序列:gaaactataa ttcaattggt tagaatagta ttttgataag gtacaaatat aggttcaatc cctgtagtt tcatcca

结合和抑制测定法中使用的多肽

在一些结合和抑制测定法中,使用tRNA合成酶分子的一部分比使用整个蛋白本身更有效。在这类测定法中,在实验中使用产生自tRNA合成酶的多肽。

在一个优选的实施方案中,将对应于tRNA合成酶分子的编辑结构域的多肽片段用于测定法和结合实验中。SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2表示两个这样的片段。

SEQ ID NO 1:

TPQEYIGVKIEALEFADDAKI IDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCCFVSPTIEYGFIDAGDSYFIT TERAfKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKIHAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYGKPEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKI QSPKDKNLLAEAKKIAYKEDYYTGTMIYGPYKGEKVEQAKNKVKADMIAAGEAFVYNPEPESQDP

SEQ ID NO 2:

MTPQEYIGVKIEALEFADDAKI IDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCCFVSPTIEYGFIDAGDSYFI TTERAFKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKIHAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYGKPEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKI QSPKDKNLLAEAKKIAYKEDYYTGTMIYGPYKGEKVEQAKNKVKADMIAAGEAFVYNPEPESQDPQDPNSSSVDKLAALAEHHHHH

IV. 抑制tRNA合成酶的编辑结构域的方法

根据本发明的另一方面,提供了与tRNA合成酶的编辑结构域结合和/或抑制它的方法,该方法包括使tRNA合成酶与在一定条件下抑制编辑结构域的化合物接触,在该条件下tRNA合成酶与其底物相互作用形成氨基酰基腺苷酸酯中间体,优选,形成载有氨基酸的tRNA。这类条件对本领域的技术人员来说是已知的。在典型的实施方案中,化合物是本文所述的化合物。使tRNA合成酶与足以导致可检测量的tRNA合成酶抑制的量的抑制剂接触。该方法可以在tRNA合成酶上进行,该酶包含在生物中或它在生物外。在典型的实施方案中,该方法在tRNA合成酶上进行,该酶包含在微生物或微生物细胞中,其在人或动物体内,或在人或动物的表面上。该方法导致由tRNA合成酶产生的载有氨基酸的tRNA量减少,所述tRNA合成酶具

有抑制的编辑结构域。在典型的实施方案中,抑制发生在细胞,例如微生物细胞中。在另一个典型的实施方案中,微生物细胞是细菌,真菌,酵母或寄生虫。在另一个典型的实施方案中,tRNA合成酶是线粒体tRNA合成酶或胞质tRNA合成酶。

在典型的实施方案中,本发明提供抑制tRNA分子转化成载有氨基酸的tRNA分子的方法。该方法包括在足以抑制所述活性,从而抑制所述转化的条件下,使tRNA合成酶与有效抑制所述tRNA合成酶的编辑结构域活性的化合物接触,其中所述化合物是选自本文所述的那些化合物的成员。在典型的实施方案中,所述化合物是选自如下的成员:环状烃基代硼酸酯、环状二烃基代硼酸酯、2'-氨基咪唑核糖部分和3'-氨基咪唑核糖部分。在典型的实施方案中,抑制发生在细胞中,并且该细胞是微生物细胞。在另一个典型的实施方案中,微生物细胞是选自如下的成员:细菌、真菌、酵母和寄生虫。在典型的实施方案中,tRNA合成酶是选自如下的成员:线粒体tRNA合成酶和胞质tRNA合成酶。在另一个典型的实施方案中,tRNA合成酶是选自如下的成员:丙氨酰tRNA合成酶、异亮氨酰tRNA合成酶、亮氨酰tRNA合成酶、甲硫氨酰tRNA合成酶、赖氨酰tRNA合成酶、苯丙氨酰tRNA合成酶、脯氨酰tRNA合成酶、苏氨酰tRNA合成酶和缬氨酰tRNA合成酶。在另一个典型的实施方案中,化合物对抗所述tRNA合成酶的合成结构域的 $K_{D,合成}$ 大于100 μ M。

在某些实施方案中,化合物的作用机制是通过与合成酶的至少编辑结构域结合和/或抑制它,抑制tRNA分子转化为载有氨基酸的tRNA分子。用于该方法中的化合物也可以抑制合成结构域(例如,合成结构域的活性位点)或以其它方式与其相互作用。在目前优选的实施方案中,在存在合成结构域的情况下,选择性地抑制编辑结构域。在优选的实施方案中,合成结构域基本上未被抑制,而编辑结构域被抑制tRNA合成酶活性的至少50%,优选至少60%,更优选至少70%,还更优选,至少80%和甚至还更优选至少90%。在另一个优选的实施方案中,合成结构域被抑制至多50%,优选至多30%,优选至多20%,10%,优选至多8%,更优选至多5%,还更优选,至多3%和甚至还更优选至多1%。编辑结构域的抑制产生适当载有氨基酸的tRNA的量减少,其导致细胞生长和分化的停滞或停止。

在另一个典型的实施方案中,表示为 $K_{D,编辑}/K_{D,合成}$ 的所述化合物抑制所述编辑结构域的最小浓度与所述化合物抑制所述tRNA合成酶的所述合成结构域的最小浓度的比小于1。在另一个典型的实施方案中,化合物的 $K_{D,编辑}/K_{D,合成}$ 是选自如下的成员:小于0.5、小于0.1和小于0.05。

V. 抑制微生物生长或杀灭微生物的方法

在进一步方面,本发明提供了抑制生长,或杀灭,微生物,优选细菌,真菌,病毒,酵母或寄生虫的方法,该方法包括在允许所述化合物进入所述生物的条件下,使微生物与tRNA合成酶的抑制剂,例如,本文所列式所述的化合物接触。在进一步方面,本发明提供了抑制生长,或杀灭,微生物,优选细菌,真菌,病毒,酵母或寄生虫的方法,该方法包括在允许所述化合物进入所述生物的条件下,使微生物与化合物接触,该化合物是选自如下的成员:式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIId)、(VIIIE)、(IX),例如,本文所列式所述的化合物。在进一步方面,本发明提供了抑制生长或杀灭微生物的方法,所述微生物优选细菌,真

菌,病毒,酵母或寄生虫,该方法包括在允许所述化合物进入所述生物的条件下,使微生物与化合物接触,该化合物描述在图19或图20中,例如,本文所列式所述的化合物。在典型的实施方案中,化合物通过合成酶的编辑结构域抑制tRNA合成酶。这类条件对本领域的技术人员来说是已知的并且特定的条件描述在本文所附的实施例中。该方法包括在体内或体外,使微生物细胞与治疗上有效量的编辑结构域抑制剂接触以抑制tRNA合成酶。

另一方面,本发明提供了抑制微生物的生长,或杀灭微生物,或该二者的方法,该方法包括使微生物与本文所述的化合物接触。微生物是选自真菌,酵母,病毒,细菌和寄生虫的成员。在另一个典型的实施方案中,微生物在动物体内,或在动物的表面上。在典型的实施方案中,动物是选自如下的成员:人,牛,鹿,驯鹿,山羊,蜜蜂,猪,绵羊,马,母牛,公牛,狗,豚鼠,沙鼠、兔,猫,骆驼,牦牛,象,鸵鸟,水獭,鸡,鸭,鹅,珍珠鸡,鸽,天鹅,以及火鸡。在另一个典型的实施方案中,动物是人。

在典型的实施方案中,微生物是选自如下的成员:真菌和酵母。在另一个典型的实施方案中,真菌或酵母是选自如下的成员:假丝酵母属(*Candida*)物种、发癣菌属物种、小孢子菌属(*Microsporium*)物种、曲霉属(*Aspergillus*)物种、隐球酵母属(*Cryptococcus*)物种、芽生菌属(*Blastomyces*)物种、球孢菌属(*Coccidioides*)物种、组织胞浆菌属(*Histoplasma*)物种、副球孢菌属(*Paracoccidioides*)物种、须霉属(*Phycomycetes*)物种、鳞斑霉属(*Malassezia*)物种、镰孢属(*Fusarium*)物种、表皮癣菌属物种、*Scytalidium*物种、帚霉属(*Scopulariopsis*)物种、链格孢属(*Alternaria*)物种、青霉属(*Penicillium*)物种、瓶霉属(*Phialophora*)物种、根霉属(*Rhizopus*)物种、*Scedosporium*物种和Zygomycetes纲。在另一个典型的实施方案中,真菌或酵母为选自烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)(*A.fumigatus*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、白色假丝酵母(*Candida Albicans*)(*C.albicans*,氟康唑敏感性和抗性株)、*Candida glabrata*(*C.glabrata*)、克鲁斯氏假丝酵母(*Candida krusei*)(*C.krusei*)、新型隐球酵母(*Cryptococcus neoformans*)(*C.neoformans*)、近平滑假丝酵母(*Candida parapsilosis*)(*C.parapsilosis*)、热带假丝酵母(*Candida tropicalis*)(*C.tropicalis*)、粗球孢菌(*Coccidioides immitis*)、絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*)(*E.floccosum*)、茄病镰孢(*Fusarium solani*)(*F.solani*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、秕糠状鳞斑霉(*Malassezia furfur*)(*M.furfur*)、*Malassezia pachydermatis*(*M.pachydermatis*)、*Malassezia sympodialis*(*M.sympodialis*)、*Microsporium audouinii*(*M.audouinii*)、犬小孢子菌(*Microsporium canis*)(*M.canis*)、石膏状小孢子菌(*Microsporium gypseum*)(*M.gypseum*)、*Paracoccidioides brasiliensis*和藻状菌纲物种(*Phycomycetes spp*)、须发癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)(*T.mentagrophytes*)、深红色发癣菌(*Trichophyton rubrum*)(*T.rubrum*)、削断发癣菌(*Trichophyton tonsurans*)(*T.tonsurans*)的成员。在另一个典型的实施方案中,真菌或酵母为选自同心发癣菌(*Trichophyton concentricum*)、紫罗兰色发癣菌(*T.violaceum*)、舍恩莱氏发癣菌(*T.schoenleinii*)、疣状发癣菌(*T.verrucosum*)、苏丹奈斯发癣菌(*T.soudanense*)、石膏状小孢子菌、马小孢子菌(*M.equinum*)、季也蒙氏假丝酵母(*Candida guilliermondii*)、*Malassezia globosa*、*M.obtuse*、*M.restricta*、*M.slooffiae*和黄色曲霉(*Aspergillus flavus*)的成员。在另一个典型的实施方案中,真菌或酵母为选自皮肤真菌、发癣菌属、小孢子菌属、表皮癣菌属和酵

母样真菌的成员。

在典型的实施方案中,微生物是细菌。在一个典型的实施方案中,细菌为革兰氏阳性菌。在另一个典型的实施方案中,革兰氏阳性菌为选自葡萄球菌属(*Staphylococcus*)物种、链球菌属(*Streptococcus*)物种、芽孢杆菌属(*Bacillus*)物种、分支杆菌属(*Mycobacterium*)物种、棒杆菌属(*Corynebacterium*)物种(丙酸杆菌属(*Propionibacterium*)物种)、梭菌属(*Clostridium*)物种、放线菌属(*Actinomyces*)物种、肠球菌属(*Enterococcus*)物种和链霉菌属(*Streptomyces*)物种的成员。在另一个典型的实施方案中,细菌为革兰氏阴性菌。在另一个典型的实施方案中,革兰氏阴性菌为选自不动杆菌属(*Acinetobacter*)物种、奈瑟氏菌属(*Neisseria*)物种、假单胞细菌属(*Pseudomonas*)物种、布鲁氏菌属(*Brucella*)物种、土壤杆菌属(*Agrobacterium*)物种、博德特氏菌属(*Bordetella*)物种、埃希氏杆菌属(*Escherichia*)物种、志贺氏菌属(*Shigella*)物种、耶尔森氏菌属(*Yersinia*)物种、沙门氏菌属(*Salmonella*)物种、克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)物种、肠杆菌属(*Enterobacter*)物种、嗜血杆菌属(*Haemophilus*)物种、巴斯德氏菌属(*Pasteurella*)物种、链杆菌属(*Streptobacillus*)物种、螺旋体物种、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)物种、弧菌属(*Vibrio*)物种和缠绕杆菌属(*Helicobacter*)物种的成员。在另一个典型的实施方案中,细菌为选自疮疱丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*);金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*);表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*);腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*);酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*);无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*);肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*);粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*);尿肠球菌(*Enterococcus faecium*);炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*);贪食分枝杆菌-胞内分枝杆菌(*Mycobacterium avium-intracellulare*);结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*);鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*);白喉棒杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*);产气夹膜梭菌(*Clostridium perfringens*);肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*);破伤风梭菌(*Clostridium tetani*);难治梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*);淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*);脑膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*);铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*);侵肺军团菌(*Legionella pneumophila*);大肠埃希氏杆菌(*Escherichia coli*);鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*);流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*);幽门螺旋菌(*Helicobacter pylori*);胎盘弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*);空肠弯曲杆菌空肠亚种(*Campylobacter jejuni*);霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*);副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*);苍白密螺旋体(*Treponema pallidum*);衣氏放线菌(*Actinomyces israelii*);普氏立克次氏体(*Rickettsia prowazekii*);立氏立克次氏体(*Rickettsia rickettsii*);砂眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*);鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*);流产布鲁氏菌(*Brucella abortus*);根癌土壤杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*);和土拉热弗朗西丝氏菌(*Francisella tularensis*)的成员。

在典型的实施方案中,微生物是细菌,其为选自如下的成员:抗酸细菌,其中包括分支杆菌属物种;杆菌,其中包括芽孢杆菌属物种、棒杆菌属物种(也称作丙酸杆菌属)和梭菌属物种;丝状细菌,其中包括放线菌属物种和链霉菌属物种;杆菌,诸如假单胞细菌属物种、布

鲁氏菌属物种、土壤杆菌属物种、博德特氏菌属物种、埃希氏杆菌属物种、志贺氏菌属物种、耶尔森氏菌属物种、沙门氏菌属物种、克雷伯氏菌属物种、肠杆菌属物种、嗜血杆菌属物种、巴斯德氏菌属物种和链杆菌属物种；螺旋体物种、弯曲杆菌属物种、弧菌属物种；和胞内菌，其中包括立克次氏体属(Rickettsiae)物种和衣原体属(Chlamydia)物种。

在典型的实施方案中，微生物是病毒。在一个典型的实施方案中，病毒为选自甲-乙型肝炎病毒、人鼻病毒、黄热病毒、人呼吸冠形病毒、严重急性呼吸器官综合症(SARS)、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒1-4、人免疫缺陷病毒1(HIV-1)、人免疫缺陷病毒2(HIV-2)、单纯疱疹病毒1(HSV-1)、单纯疱疹病毒2(HSV-2)、人巨细胞病毒(HCMV)、水痘带状疱疹病毒、EB病毒(EBV)、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、风疹病毒、neurodermatropic virus、天花病毒、papoviruses、狂犬病病毒、登革热病毒、西尼罗病毒和SARS病毒的成员。在另一个典型的实施方案中，病毒为选自小核糖核酸病毒科(picornaviridae)、黄病毒科(flaviviridae)、冠状病毒科(coronaviridae)、副粘病毒科(paramyxoviridae)、正粘病毒科(orthomyxoviridae)、逆转录病毒科(retroviridae)、疱疹病毒科(herpesviridae)和肝DNA病毒科(hepadnaviridae)的成员。在另一个典型的实施方案中，病毒为选自下表中包括的病毒的成员：

表A. 病毒

病毒类型	相关的人体感染
	RNA 病毒
小核糖核酸病毒科 (Picomaviridae)	脊髓灰质炎 人甲型肝炎 人鼻病毒
披盖病毒科 (Togaviridae) 和黄病毒科	风疹-德国麻疹 黄热
冠状病毒科	人呼吸冠形病毒(HCV) 严重急性呼吸综合征(SAR)
弹状病毒科 (Rhabdoviridae)	狂犬病病毒属-狂犬病
副粘病毒科	副粘病毒-腮腺炎 麻疹病毒-麻疹 肺病毒属-呼吸道合胞病毒
正粘病毒科	流感 A-C
本扬病毒科 (Bunyaviridae)	布尼病毒-布尼奥罗病毒(BUN) 汉坦病毒属-汉坦病毒(HTN) Nairevirus - 克里木-刚果出血热 (CCHF) 白蛉病毒-白蛉热(SFN) 吴孔病毒-Uukuniemi(UUK) 山谷热(RVFN)

病毒类型	相关的人体感染
本扬病毒科 (Arenaviridae)	Junin - 阿根廷出血热 Machupo - 玻利维亚出血热 拉沙病毒-拉沙热 LCM - 无菌性淋巴细胞脉络丛脑膜炎
呼肠孤病毒科 (Reoviridae)	Rotavirus 呼肠病毒 环状病毒
逆转录病毒科	人免疫缺陷病毒 1(HIV-1) 人免疫缺陷病毒 2(HIV-2) 猴免疫缺陷病毒(SIV)
	DNA 病毒
乳多空病毒科 (Papovaviridae)	居留在肾中的儿科病毒
腺病毒科 (Adenoviridae)	人呼吸窘迫和某些深在的眼部感染
微小病毒科 (Parvoviridae)	人胃肠窘迫(诺沃克病毒)
疱疹病毒科	单纯疱疹病毒 1(HSV-1) 单纯疱疹病毒 2(HSV-2) 人巨细胞病毒(HCMV) 水痘带状疱疹病毒(VZV) EB 病毒(EBV) 人疱疹病毒 6(HHV6)
痘病毒科 (Poxviridae)	正痘病毒属为天花的亚属
肝 DNA 病毒科	乙型肝炎病毒(HBV) 丙型肝炎病毒(HCV)

在另一个典型的实施方案中,微生物为寄生虫。在一个典型的实施方案中,寄生虫为选自恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫(*P. vivax*)、蛋形疟原虫(*P. ovale*)、三日疟原虫(*P. malariae*)、柏格鼠疟原虫(*P. berghei*)、杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)、婴儿利什曼原虫(*L. infantum*)、恰加斯利什曼原虫(*L. chagasi*)、墨西哥利什曼原虫(*L. mexicana*)、*L. amazonensis*、*L. venezuelensis*、*L. tropics*、硕大利什曼原虫(*L. major*)、*L. minor*、埃塞俄比亚利什曼原虫(*L. aethiopica*)、*L. Biana braziliensis*、*L. (V.) guyanensis*、*L. (V.) panamensis*、秘鲁利什曼原虫(*L. (V.) peruviana*)、罗德西亚布氏锥虫(*Trypanosoma brucei rhodesiense*)、冈比亚布氏锥虫(*T. brucei gambiense*)、克氏锥虫(*T. cruzi*)、肠贾第虫(*Giardia intestinalis*)、*G. lambda*、鼠弓形体(*Toxoplasma gondii*)、溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)和小球隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*)的成员。

VI. 治疗或预防感染的方法

另一方面,本发明提供了治疗或预防感染的方法。该方法包括对动物给予足以治疗或预防所述感染的治疗上有效量的本发明化合物。在一个典型的实施方案中,所述化合物是本文描述的化合物。在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有根据式(I)至(Iak)和

(II)至(XI)的结构。在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有图19中描述的结构。在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有图20中描述的结构。在另一个典型的实施方案中,所述的动物为选自人、牛、鹿、驯鹿、山羊、蜜蜂、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、家兔、猫、骆驼、牦牛、象、鸵鸟、水獭、鸡、鸭、鹅、珍珠鸡、鸽子、天鹅和火鸡的成员。在另一个典型的实施方案中,所述的动物为人。在另一个典型的实施方案中,所述动物为选自人、牛、山羊、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、家兔、猫、鸡和火鸡的成员。在另一个典型的实施方案中,所述的感染为选自全身感染、皮肤感染和指甲、甲周或指(趾)甲下感染的成员。

在另一个典型的实施方案中,通过抑制氨基酰基tRNA合成酶的编辑结构域,治疗所述障碍或病况。

VI.a) 治疗或预防指甲和/或甲周感染的方法

另一个方面,本发明提供了治疗或预防指甲和/或甲周感染的方法。该方法包括对动物给予足以治疗或预防所述感染的治疗上有效量的本发明化合物或药物制剂。在另一个典型的实施方案中,该方法包括在选自皮肤,指(趾)甲,毛发,蹄,爪和在指(趾)甲、毛发、蹄和爪周围的皮肤的成员的部位上给予本发明的化合物或药物制剂。

VI.a)1) 甲癣

甲癣为由酵母、皮肤真菌或其它霉菌导致的指(趾)甲疾病并且约占所有指(趾)甲病症的50%。趾甲感染约占甲癣发病率的80%,而约有20%的病例指甲受到侵害。皮肤真菌是甲板发病的最常见的原因,特别是趾甲甲癣。因皮肤真菌导致的甲癣称作甲癣(*Tinea unguium*)。深红色发癣菌显然是最常见的分离的皮肤真菌,其后是须发癣菌。远端指甲下的甲癣为最常见的甲癣表现,其中主要通过甲下皮(指甲游离远端下增厚的表皮)进入部位,从而及时进行性发展而涉及至甲床和甲板。变色、甲松离和指甲下碎屑蓄积和甲板营养不良表征了该病。该病对其受害者的生活质量存在不良影响,其中受试者主诉从不雅观的指甲和穿鞋不适,到更严重的并发症,其中包括继发性细菌感染。

已知许多方法用于治疗真菌感染,其中包括口服和局部使用抗生素(例如制霉菌素和两性霉素B);咪唑抗真菌药,诸如咪康唑、克霉唑、氟康唑、益康唑和硫康唑;和非-咪唑抗真菌药,诸如烯丙胺衍生物特比萘芬和萘替芬以及苄胺布替萘芬。

然而,已经证实甲癣对大部分治疗产生耐受性。指(趾)甲真菌感染居住在通过常用局部治疗难以接近的区域并且抗真菌药不可能轻易穿透甲板而到达指甲下的感染部位。因此,在传统上通过口服给予抗真菌药治疗甲癣;然而,显然因这类药物的潜在副作用而不理想,特别是那些更有效的抗真菌药,诸如伊曲康唑和酮康唑导致的副作用。治疗甲癣的可选择方法通过在使用局部活性抗真菌药治疗前除去指甲;这类治疗方法同样不理想。全身抗霉菌药要求延长使用并且存在明显副作用的可能性。局部用活性剂通常几乎没有有益性,主要是因为抗真菌药难以透入和通过指甲体所致。

在典型的实施方案中,本发明提供一种治疗或预防甲癣的方法。该方法包括将足以治疗或预防甲癣的治疗上有效量的本发明的化合物,或本发明的药物制剂给予人或动物。在另一个典型的实施方案中,该方法包括在选自皮肤,甲,毛发,蹄,爪和所述甲、毛发、蹄和爪周围的皮肤的成员的部位处给予本发明的药物制剂。在另一个典型的实施方案中,药物制剂包含本文所述的化合物。所述方法包括将足以治疗或预防甲癣的治疗上有效量的1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯给予人或动物。

VI.a)2)其它指甲和甲周的感染

在一个典型的实施方案中,本发明提供了治疗或预防哺乳动物指甲或甲周感染的方法。该方法包括对哺乳动物给予治疗上有效量的本发明化合物,由此治疗或预防指甲或甲周感染。在一个典型的实施方案中,指甲或甲周感染为甲癣。在一个典型的实施方案中,指甲或甲周感染为选自下列的成员:甲癣, chloronychia, 甲沟炎, 类丹毒, 脆甲症, 淋病, 游泳池肉芽肿, 幼虫移行行匍行疹, 麻风病, 触染性深脓疱结节, 挤奶工结节, 疱疹性瘰疬, 急性细菌性甲周炎, 慢性甲周炎, 孢子丝菌病, 梅毒, 疣状皮肤结核, 兔热病, 潜蚤病, 指甲周和指甲下疣, 带状疱疹, 指甲营养不良 (trachyonychia) 和对指甲有影响的皮肤病, 诸如银屑病、脓疱性牛皮癣、斑形脱发、脓疱性角化不全、接触性皮炎、莱特尔综合征、肢端牛皮癣形皮炎、扁平苔癣、指甲中的特发性萎缩病、光泽苔癣、条纹状苔癣、炎性线形疣状表皮痣 (ILVEN)、秃顶、天疱疮、大疱性类天疱疮、获得性大疱性表皮松解、达里埃病、毛发红糠疹、掌跖角化病、接触性湿疹、多形红斑、疥疮、巴泽克斯综合征、全身性硬皮病、系统性红斑狼疮、慢性红斑狼疮、皮炎。

适用于指甲和甲周施用的本发明化合物和药物制剂还可应用于化妆品领域,特别是用于治疗指甲不规则、匙状甲、Beau's线、纵向脊皱、向内生长的指甲。

在一个典型的实施方案中,感染属于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄、毛发、耳部和眼部的感染并且为选自孢子丝菌病、真菌性角膜炎、扩散性眼真菌病、内生性眼真菌病、瘢痕疙瘩性芽生菌病、足菌病、毛结节菌病、花斑癣、体癣、股癣、脚癣、须癣、头癣、黑色小孢子菌病、耳真菌病、黄癣、着色真菌病和叠瓦癣的成员。在典型的实施方案中,适用于治疗这些感染的化合物是1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。

VI.b)治疗系统性疾病的方法

另一方面,本发明提供了治疗系统性疾病的方法。该方法包括使动物与本发明的化合物接触。用于治疗系统性疾病的给药方法可以是口服,静脉内,透皮,吸入,腹膜内,以及皮下给药。在典型的实施方案中,给予的化合物是1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。

在一个典型的实施方案中,感染为全身性的并且为选自念珠菌病、喂鸽者病、球孢子菌病、隐球菌病、组织胞浆菌病、芽生菌病、类球孢子菌病、接合菌病、暗色丝孢霉病和鼻孢子虫病的成员。

VI.c)治疗涉及病毒的疾病的方法

本发明的化合物适用于治疗动物和人的涉及病毒的疾病。在一个典型的实施方案中,所述的疾病为选自甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、黄热病、呼吸道合胞体、流感、AIDS、单纯疱疹、水痘、水痘带状疱疹和EB(Epstein-Barr)病的成员。

VI.d)治疗涉及寄生虫的疾病的方法

本发明的化合物同时用于治疗动物和人的涉及寄生虫的疾病。在一个典型的实施方案中,所述的疾病为选自疟疾、恰加斯病、利什曼病、非洲昏睡病(非洲人利什曼病)、贾第鞭毛虫病、弓形体病、阿米巴病和隐孢子虫病的成员。

在根据上述本发明方法的任一方法中,优选氨基酰基tRNA合成酶是包含编辑结构域的氨基酰基tRNA合成酶。编辑结构域由参与校对的氨基酰基tRNA合成酶的一部分编码。编辑结构域优选由与亮氨酰-tRNA合成酶、缬氨酰-tRNA合成酶和异亮氨酰-tRNA合成酶的编辑

位点比对后相比至少具有保守的残基DNA部分编码。更优选合成酶选自缬氨酰-tRNA合成酶,异亮氨酰-tRNA合成酶,亮氨酰-tRNA合成酶,丙氨酰-tRNA合成酶,脯氨酰-tRNA合成酶,苏氨酰-tRNA合成酶,苯基-tRNA合成酶和赖氨酰-tRNA合成酶,已知它们具有编辑位点或结构域(关于Ile RS,参见Baldwin,A.N.and Berg,P.(1966)J.Biol.Chem.241,839-845和Eldred,E.W.和Schimmel,P.R.(1972)J.Biol.Chem.247,2961-2964;关于Val RS,参见Fersht,A.R.和Kaethner,M.M.(1976)Biochemistry.15(15),3342-3346;关于Leu RS,参见EnglisH,S.等人,(1986)Nucleic AcidS Research.14(19),7529-7539;关于Ala RS,参见Tsui,W.C.和Fersht,A.R.(1981)Nucleic Acids Research.9,7529-7539;关于Pro RS,参见Beuning,P.J.和Musier-Forsyth,K.(2000)PNAS.97(16),8916-8920;关于Thr RS,参见Sankaranarayanan,R.等人,(2000)Nat.Struct.Biol.7,461-465和Musier-Foryth,K.和Beuning,P.J.(2000)Nat.Struct.Biol.7,435-436;关于PheRS,参见Yarus,M.(1972)PNAS.69,1915-1919以及关于LysRS,参见Jakubowski,H.(1997)Biochemistry.36,11077-11085。

VII. 甲穿透的方法

认为活性剂难以透过蹄或甲板和/或过度结合角蛋白(指甲和毛发中的主要蛋白质)为在市售漆中的8%环吡酮(以w/w计)和在临床试验中失败的其它局部治疗功效差的原因。在轻度甲癣病例中,致病真菌仅居留在甲板中。在中度至重度病例中,致病真菌确实存在于甲板和甲床中。如果从甲板中清除感染,但未从甲床中将其清除,那么真菌病原体可以重新感染甲板。因此,为了有效治疗甲癣,必须从甲板和甲床中消除感染。为了达到这一目的,活性剂必须基本上穿透和播散于甲板和甲床中。

认为为了使活性剂有效,一旦播散于受感染的区域中,就必须为真菌病原体生物利用并且不能过度紧密和/或优选结合使药物失活的角蛋白。

对甲板的形态学的理解提示了有利于穿透甲板的活性剂的某些物化特性。自始至终描述了所需的物化特性。本发明的测试化合物能够穿透甲板并且还深红色发癣菌和须疮菌和其它种类具有活性。此外,测试化合物还对在有5%角蛋白粉存在下的深红色发癣菌具有活性。

在典型的实施方案中,本发明提供了杀灭或抑制存在于人甲单元中的微生物生长的方法,其中所述的人甲单元包含甲板。该方法包括在足以使所述化合物穿透所述甲板的条件下,使所述甲板的背侧层与化合物接触,该化合物能够穿透甲板,通过甲板转移至所述甲板下面的甲床,以及接触所述的微生物。在该实施方案中,化合物的分子量为约100Da至约200Da,log P值为约1.0至约2.6,水溶解度大于约0.1mg/mL辛醇/饱和的水,以及对抗所述的微生物的MIC小于16 μ g/mL,从而杀灭所述微生物或抑制其生长。

在典型的实施方案中,所述化合物具有根据本文所述的式(I)的结构。在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有根据本文所述的式(Ia)-(Iaa)的结构。在另一个典型的实施方案中,化合物具有根据选自式(I)-(Iaa)的成员的成员的结构,其中R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}和R^{12a}是独立地选自以下的成员:H、卤素、氰基、硝基、被取代或未被取代的甲氧基、被取代的或未被取代的甲基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯甲氧基、被取代或未被取代的噻

吩氧基、被取代或未被取代的吡啶氧基、被取代或未被取代的嘧啶氧基、被取代或未被取代的苄基呋喃、被取代或未被取代的甲硫基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的苯硫基、被取代或未被取代的噻吩硫基、被取代或未被取代的苯甲硫基、被取代或未被取代的吡啶硫基、被取代或未被取代的嘧啶硫基、被取代或未被取代的苄硫基呋喃基、被取代或未被取代的苯基磺酰基、被取代或未被取代的苄基磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基磺酰基、被取代或未被取代的噻吩磺酰基、被取代或未被取代的吡啶磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶磺酰基、被取代或未被取代的磺酰氨基、被取代或未被取代的苯基亚磺酰基、被取代或未被取代的苄基亚磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基亚磺酰基、被取代或未被取代的噻吩亚磺酰基、被取代或未被取代的吡啶亚磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶亚磺酰基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的三氟甲基氨基、被取代或未被取代的氨甲基、被取代或未被取代的烷基氨甲基、被取代或未被取代的二烷基氨甲基、被取代或未被取代的芳基氨甲基、被取代或未被取代的苄氨基、被取代或未被取代的苯氨基、被取代或未被取代的噻吩氨基、被取代或未被取代的吡啶氨基、被取代或未被取代的嘧啶氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的咪唑基、被取代或未被取代的咪唑代基、被取代或未被取代的烷基酰氨基、被取代或未被取代的芳基酰氨基、被取代或未被取代的脲基、被取代或未被取代的氨甲酰基和被取代或未被取代的哌嗪基。在另一个典型的实施方案中， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员：H、氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)、1H-咪唑-1-基、咪唑代-、咪唑基、咪唑代羰基、咪唑基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-咪唑-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-咪唑-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-咪唑-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-咪唑-1-基)、5-氯-1H-咪唑-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-咪唑-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-咪唑-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。在另一个典型的实施方案中，其中 R^{9a} 是H并且 R^{12a} 是H。在另一个典型的实施方案中，化合物是1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。

在另一个典型的实施方案中，本发明提供了治疗由存在于人甲单元中的微生物引起的

疾病的方法,其中所述的人甲单元包含甲板,该方法包括:在足以使所述化合物穿透所述甲板并治疗所述疾病的条件下,使所述甲板的背侧层与化合物接触,该化合物能够穿透甲板,通过甲板转移至所述甲板下面的甲床,以及接触所述的微生物。在该实施方案中,化合物的分子量为约100Da至约200Da;log P值为约1.0至约2.6;水溶解度大于约0.1mg/mL辛醇/饱和的水,以及对抗所述微生物的MIC小于16 μ g/mL。在典型的实施方案中,所述化合物具有根据本文所述的式(I)的结构。在另一个典型的实施方案中,所述化合物具有选自本文所述式(Ia)-(Iaa)的结构。

另一方面,本发明提供将化合物由甲板递送到甲床的方法。该方法包括在足以穿透所述甲的条件下,使细胞与能够穿透甲板的化合物接触。该化合物的分子量在约100和200Da之间。该化合物还具有在约1.0和约2.6之间的log P值。该化合物另外具有在约0.1mg/mL和1g/mL辛醇/饱和的水之间的水溶解度,从而递送所述的化合物。

在优选的实施方案中,由预示化合物通过甲板迁移的量描述的本发明化合物的物理化学性质(包括,但不限于,分子量,log P和水中的溶解度,等等)有效提供甲板的实质穿透。

分子量小于200Da的化合物以优于可商业获得的用于甲癣治疗的方式穿透甲板。在本发明的一个实施方案中,化合物的分子量为130至200。在本发明的另一个实施方案中,化合物的分子量为约140至约200Da。在本发明的另一个实施方案中,化合物的分子量为约170至约200Da。在本发明的另一个实施方案中,化合物的分子量为约155至约190Da。在本发明的另一个实施方案中,化合物的分子量为约165至约185Da。在本发明的另一个实施方案中,化合物的分子量为约145至约170Da。还在其它的实施方案中,分子量是151.93或168.39Da。

在本发明的一个实施方案中化合物的log P值为约-3.5至约2.5。在另一个典型的实施方案中,化合物化合物的log P值为约-1.0至约2.5。在另一个典型的实施方案中,化合物化合物的log P值为约-1.0至约2.0。在另一个典型的实施方案中,化合物化合物的log P值为约-0.5至约2.5。在另一个典型的实施方案中,化合物化合物的log P值为约-0.5至约1.5。在另一个典型的实施方案中,化合物化合物的log P值为约0.5至约2.5。在另一个典型的实施方案中,化合物化合物的log P值为约1.0至约2.5。还在其它典型实施方案中,化合物的log P值为1.9或2.3。

本发明还包括log P值小于2.5,分子量小于200Da的化合物,它们仍然能够穿透甲板。

在本发明的一个实施方案中,化合物在辛醇饱和水中的水溶解度在约0.1mg/mL至1g/mL之间。在本发明的一个实施方案中,化合物的水溶解度在0.1mg/mL和100mg/mL之间。在本发明的另一个实施方案中,化合物的水溶解度为约0.1mg/mL至10mg/mL。在本发明的另一个实施方案中,化合物的水溶解度为约0.1mg/mL至1mg/mL。在本发明的另一个实施方案中,化合物的水溶解度为约5mg/mL至1g/mL。在本发明的另一个实施方案中,化合物的水溶解度为约10mg/mL至500g/mL。在本发明的另一个实施方案中,化合物的水溶解度为约80mg/mL至250mg/mL。

在典型的实施方案中,本发明提供log P值选自上述范围、分子量选自上述范围的化合物,它们仍然能够穿透甲板。

在典型的实施方案中,本发明提供分子量选自上述范围、水溶解度选自上述范围的化合物,它们仍然能够穿透甲板。

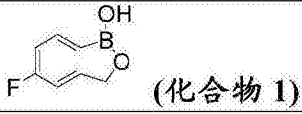
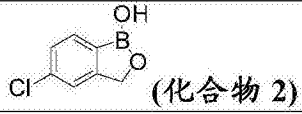
在典型的实施方案中,本发明提供log P选自上述范围、水溶解度选自上述范围的化合

物,它们仍然能够穿透甲板。

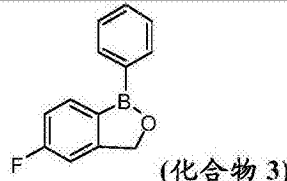
在典型的实施方案中,本发明提供分子量选自上述范围、log P选自上述范围、以及水溶解度选自上述范围的化合物,它们仍然能够穿透甲板。

可以借助所述制剂的极性来实现活性成分穿透所述甲。然而,预期制剂的极性对甲穿透的影响不会与其它因素,例如活性成分的分子量或log P对甲穿透的影响那么大。与不含穿透增强剂的类似制剂相比,在制剂中存在穿透增强剂可能增加活性剂的穿透。

下表中给出了具有最佳物理化学性质的分子的一些实例。

结构:	 (化合物 1)	 (化合物 2)
式:	$C_7H_6BFO_2$	$C_7H_6BClO_2$
分子量 (Da):	151.93	168.39
血浆蛋白结合(%):	66	83
LogP:	1.9	2.3
水溶解度 ($\mu\text{g/mL}$):	>100	>100

如下化合物3是分子量类似于环吡酮的化合物的实例,并且如同环吡酮一样,较差地穿透甲板。

结构:	 (化合物 3)
式:	$C_{13}H_{10}BFO$
分子量 (Da):	212.03
血浆蛋白结合(%):	100
cLogP:	3.55
水溶解度 ($\mu\text{g/mL}$):	未测定

在优选的实施方案中,局部制剂包括本文所述的化合物,其总分子量小于200Da,Log P小于2.5,以及在5%角蛋白的存在下对抗深红色发癣菌的最小抑制浓度实质上未变。

化合物的功效系数(定义为相对于MIC的流量)也可以使本领域的技术人员知道化合物是否有效杀灭微生物,抑制微生物的生长,或治疗由存在于人甲单元中的微生物引起的疾病,其中所述的人甲单元包含甲板。该方法包括:在足以使所述化合物穿透所述甲板并治疗所述疾病的条件下,使甲板的背侧层与化合物接触,该化合物能够穿透甲板,通过甲板转移至所述甲板下面的甲床,以及接触所述的微生物,其中化合物的功效系数在10以上。

在典型的实施方案中,化合物的功效系数为约10至约1000。在典型的实施方案中,化合物的功效系数为约30至约100。在典型的实施方案中,化合物的功效系数为约100至约500。在典型的实施方案中,化合物的功效系数为约25至约200。

本发明还涉及治疗人或动物中至少部分由皮肤真菌、发癣菌属、小孢子菌属或表皮癣菌属物种或酵母样真菌包括假丝酵母属物种真菌感染介导的真菌感染的方法,该方法包括将包含药学上可接受的稀释剂和治疗上有效量的本文所述化合物或一种或多种该化合物的混合物的药物组合物给予人或动物,该人或动物已被诊断为有所述的真菌感染或具有发生所述真菌感染的风险。在一个实施方案中,所述感染是甲癣。

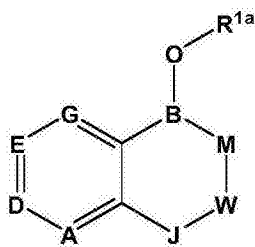
本发明包括的化合物可以具有宽谱抗真菌活性,并因此可以是用于对抗其它皮肤真菌感染的候选物。

本发明这一方面提供的方法适用于穿透甲和蹄,以及治疗指甲和甲周病况。

VIII. 药物制剂

另一方面,本发明是药物制剂,其包含:(a)药学上可接受的赋形剂;以及(b)本发明的化合物。另一方面,本发明是药物制剂,其包含:(a)药学上可接受的赋形剂;以及(b)具有选自下式结构的化合物:式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)(Im)、(In)、(Io)、(Ip)(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)(Iy)、(Iz)、(Iaa)、(Iab)、(Iac)、(Iad)、(Iae)、(Iaf)、(Iag)、(Iah)、(Iai)、(Iaj)、(Iak)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)。另一方面,本发明是药物制剂,其包含:(a)药学上可接受的赋形剂;以及(b)具有根据下式结构的化合物:式(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIId)、(VIIId)。另一方面,本发明是药物制剂,其包含:(a)药学上可接受的赋形剂;以及(b)具有选自如下结构的化合物:D1-D19,E1-E19,(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIId)、(VIIId)。另一方面,本发明是药物制剂,其包含:(a)药学上可接受的赋形剂;以及(b)本发明的非环状烷基代硼酸酯。在典型的实施方案中,化合物描述在图19中。在另一个典型的实施方案中,化合物描述在图20中。在另一个典型的实施方案中,本发明是药物制剂,其包含:(a)药学上可接受的赋形剂;以及(b)本发明的非环状烷基代硼酸酯。

另一方面,本发明是药物制剂,它包含:(a)药学上可接受的赋形剂;以及(b)具有根据式I结构的化合物:

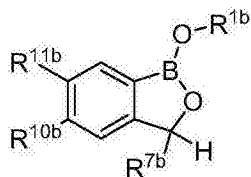


(I)

其中B是硼。 R^{1a} 是选自如下的成员:负电荷、盐抗衡离子、H、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。M是选自如下的成员:氧、硫和 NR^{2a} 。 R^{2a} 是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。J是选自如下的成员: $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 和 CR^{5a} 。 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 是独立地选自以下的成员:H,卤素,氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。下标 $n1$ 是选自0至2的

整数。 W 是选自如下的成员： $C=O$ （羰基）、 $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$ 和 CR^{8a} 。 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 是独立地选自以下的成员： H ，卤素，氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。下标 $m1$ 是选自0和1的整数。 A 是选自如下的成员： CR^{9a} 和 N 。 D 是选自如下的成员： CR^{10a} 和 N 。 E 是选自如下的成员： CR^{11a} 和 N 。 G 是选自如下的成员： CR^{12a} 和 N 。 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员： H 、 OR^* 、 NR^*R^{**} 、 SR^* 、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^*R^{**}$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^{**}$ 、硝基、卤素、氰基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。 R^* 和 R^{**} 各自是独立地选自以下的成员： H 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。氮的组合 $(A+D+E+G)$ 是选自0至3的整数。选自 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 的成员和选自 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 的成员与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{3a} 和 R^{4a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{6a} 和 R^{7a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{9a} 和 R^{10a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{10a} 和 R^{11a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。 R^{11a} 和 R^{12a} 与它们所连接的原子一起任选连接形成4至7元环。

在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构：

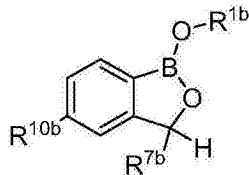


(Ix)

其中 R^{7b} 是选自如下的成员： H 、甲基、乙基和苯基。 R^{10b} 是选自如下的成员： H 、 OH 、 NH_2 、 SH 、卤素、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯基烷氧基、被取代或未被取代的苯硫基和被取代或未被取代的苯基烷硫基。 R^{11b} 是选自如下的成员： H 、 OH 、 NH_2 、 SH 、甲基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯基烷氧基、被取代或未被取代的苯硫基和被取代或未被取代的苯基烷硫基。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中 R^{1b} 是选自如下的成员：负电荷、 H 和盐抗衡离子。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中 R^{10b} 和 R^{11b} 是 H 。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中选自 R^{10b} 和 R^{11b} 的一个成员是 H 并且选自 R^{10b} 和 R^{11b} 的另一个成员是选自如下的成员：卤素、甲基、氰基、甲氧基、羟基甲基和对氰基苯氧基。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中 R^{10b} 和 R^{11b} 是独立地选自以下的成员：氟、氯、甲基、氰基、甲氧基、羟基甲基和对氰基苯基。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中 R^{1b} 是选自如下的成员：负电荷、 H 和盐抗衡离子； R^{7b} 是 H ； R^{10b} 是 F 并且 R^{11b} 是 H 。在另一个典型的实施方案中，具有一个前提条件，即化合物不能具有根据式(Ix)的结构，其中 R^{11b} 和 R^{12b} 连同它们所连接的原子连

接在一起形成苯基。在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即化合物不能具有根据式(Ix)的结构,其中 R^{1b} 是选自如下的成员:负电荷、H和盐抗衡离子; R^{7b} 是H; R^{10b} 是4-氰基苯氧基;并且 R^{11b} 是H。

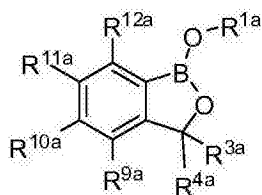
在另一个典型的实施方案中,具有一个前提条件,即化合物不能具有根据式(Iy)的结构



(Iy)

其中 R^{10b} 是选自如下的成员:H、卤素、CN和被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基。

在典型的实施方案中,药物制剂包含具有根据式(Ia)结构的化合物:



(Ia).

在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 各自是独立地选自如下的成员:H、氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基和被取代或未被取代的酰氨基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 各自是独立地选自如下的成员:氰基、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的芳基氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的酰氨基。

在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 各自是选自如下的成员:H、被取代的或未被取代的甲基、被取代的或未被取代的乙基、被取代的或未被取代的丙基、被取代的或未被取代的异丙基、被取代的或未被取代的丁基、被取代的或未被取代的叔丁基、被取代的或未被取代的苯基和被取代的或未被取代的苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是选自如下的成员:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苯基和苄基。在另一个典型的实施方案中, R^{3a} 是H并且 R^{4a} 是H。

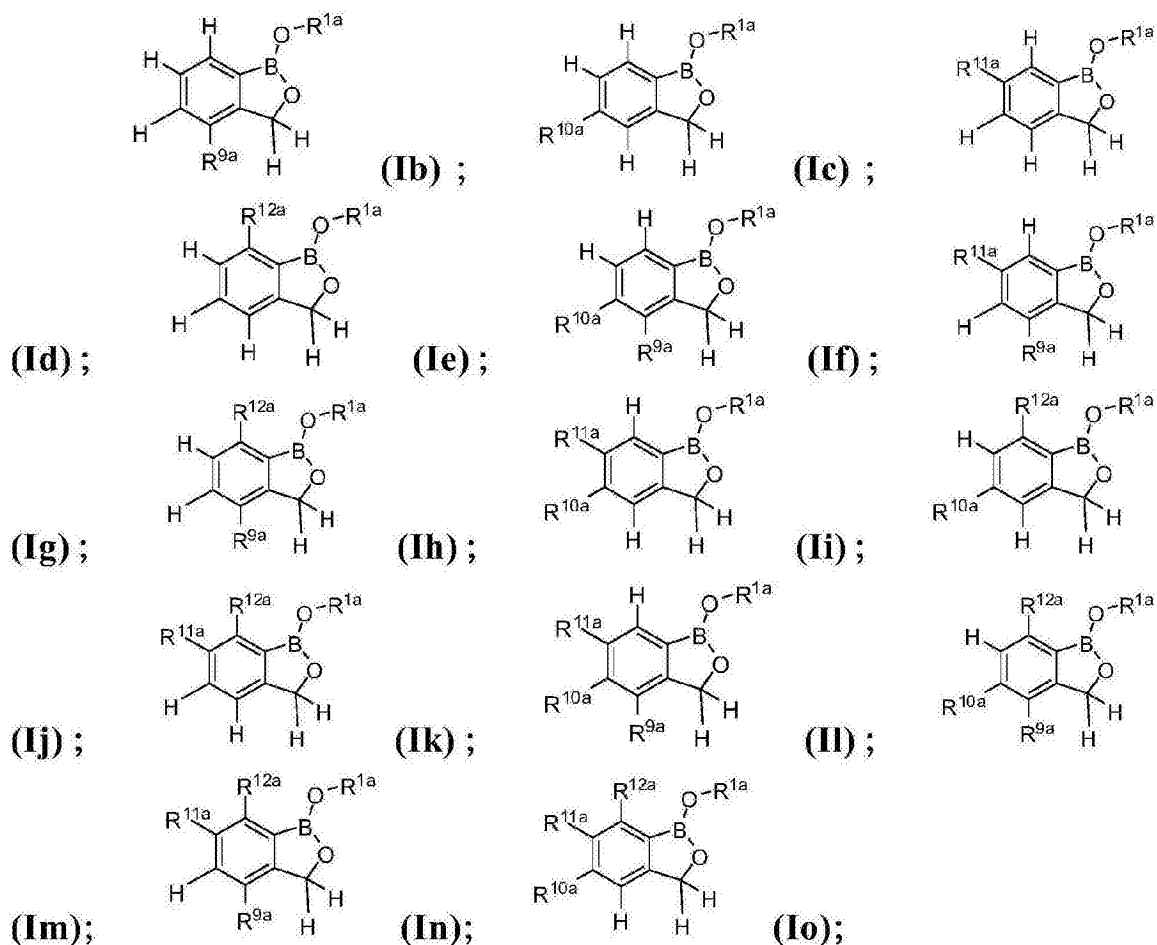
在另一个典型的实施方案中, R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自如下的成员:H、 OR^* 、 NR^{**} 、 SR^* 、 $-S(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2NR^*R^{**}$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^{**}$ 、卤素、氰基、硝基、被取代或未被取代的甲氧基、被取代的或未被取代的甲基、被取代或未被取代的乙氧基、被取代或未被取代的乙基、三氟甲基、被取代或未被取代的羟甲基、被取代或未被取代

的羟烷基、被取代或未被取代的苄基、被取代或未被取代的苯基、被取代或未被取代的苯氧基、被取代或未被取代的苯甲氧基、被取代或未被取代的噻吩氧基、被取代或未被取代的吡啶氧基、被取代或未被取代的嘧啶氧基、被取代或未被取代的苄基呋喃、被取代或未被取代的甲硫基、被取代或未被取代的巯甲基、被取代或未被取代的巯烷基、被取代或未被取代的苯硫基、被取代或未被取代的噻吩硫基、被取代或未被取代的苯甲硫基、被取代或未被取代的吡啶硫基、被取代或未被取代的嘧啶硫基、被取代或未被取代的苄硫基呋喃基、被取代或未被取代的苯基磺酰基、被取代或未被取代的苄基磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基磺酰基、被取代或未被取代的噻吩磺酰基、被取代或未被取代的吡啶磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶磺酰基、被取代或未被取代的磺酰氨基、被取代或未被取代的苯基亚磺酰基、被取代或未被取代的苄基亚磺酰基、被取代或未被取代的苯基甲基亚磺酰基、被取代或未被取代的噻吩亚磺酰基、被取代或未被取代的吡啶亚磺酰基、被取代或未被取代的嘧啶亚磺酰基、被取代或未被取代的氨基、被取代或未被取代的烷基氨基、被取代或未被取代的二烷基氨基、被取代或未被取代的三氟甲基氨基、被取代或未被取代的氨甲基、被取代或未被取代的烷基氨甲基、被取代或未被取代的二烷基氨甲基、被取代或未被取代的芳基氨甲基、被取代或未被取代的苄氨基、被取代或未被取代的苯氨基、被取代或未被取代的噻吩氨基、被取代或未被取代的吡啶氨基、被取代或未被取代的嘧啶氨基、被取代或未被取代的吡啶基、被取代或未被取代的咪唑基、被取代或未被取代的咪唑代基、被取代或未被取代的烷基酰氨基、被取代或未被取代的芳基酰氨基、被取代或未被取代的脲基、被取代或未被取代的氨甲酰基和被取代或未被取代的哌嗪基。在典型的实施方案中， R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 选自上述取代基的目录，其中 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^{**}$ 除外。

在另一个典型的实施方案中， R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 是独立地选自以下的成员：氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-

氟苄氧基、3-氟苄氧基、4-氟苄氧基、未取代的苯基、未取代的苄基。

在典型的实施方案中,药物制剂包含化合物,该化合物的结构为根据如下式的成员:



在典型的实施方案中,药物制剂包含化合物,该化合物具有根据式I-Io之一的结构,其中 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的取代基选择包括第106段中除H以外的所有可能情况。在典型的实施方案中,药物制剂包含化合物,该化合物具有根据式Ib-Io之一的结构,其中 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 的取代基选择包括第107段中除H以外的所有可能情况。

在典型的实施方案中,药物制剂包含化合物,该化合物具有根据式(Ib)-(Ie)的式,其中 R^{1a} 是选自如下的成员:H、负电荷和盐抗衡离子并且剩余的R基团(Ib中的 R^{9a} ,Ic中的 R^{10a} ,Id中的 R^{11a} 和Ie中的 R^{12a})是选自如下的成员:氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、

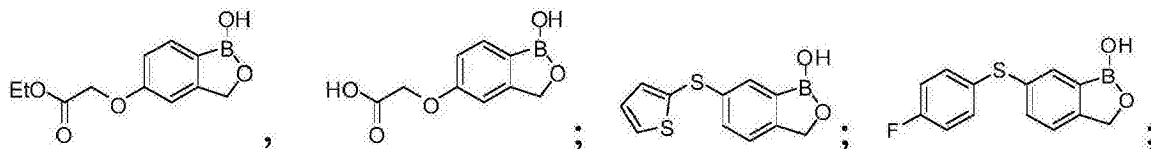
吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。

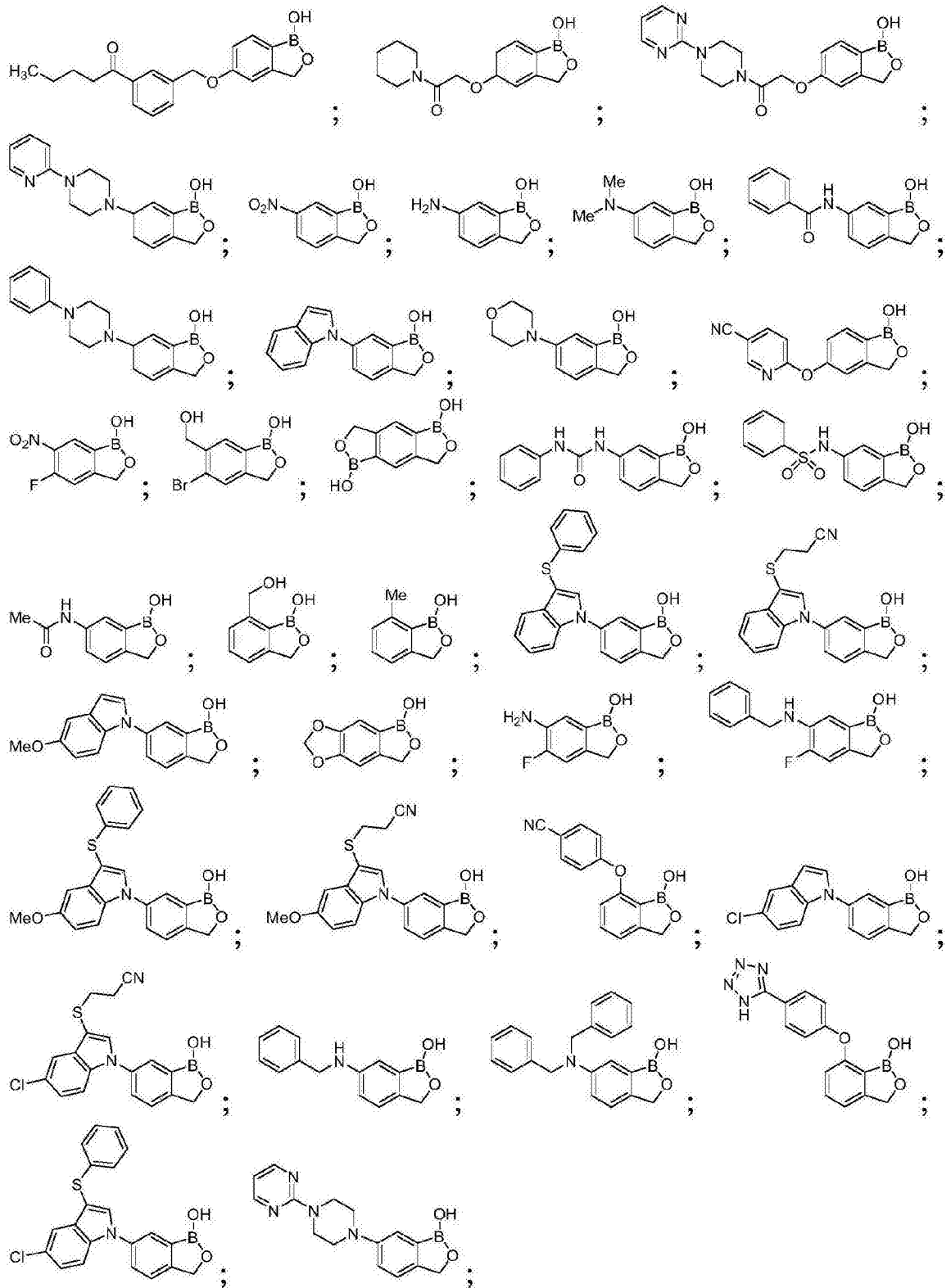
在典型的实施方案中,药物制剂包含化合物,该化合物具有根据式(I_f)-(I_k)的式,其中R^{1a}是选自如下的成员:H、负电荷和盐抗衡离子并且和剩余的两个R基团各自(I_f中的R^{9a}和R^{10a}, I_g中的R^{9a}和R^{11a}, I_h中的R^{9a}和R^{12a}, I_i中的R^{10a}和R^{11a}, I_j中的R^{10a}和R^{12a}, I_k中的R^{11a}和R^{12a})是独立地选自如下的成员:氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。

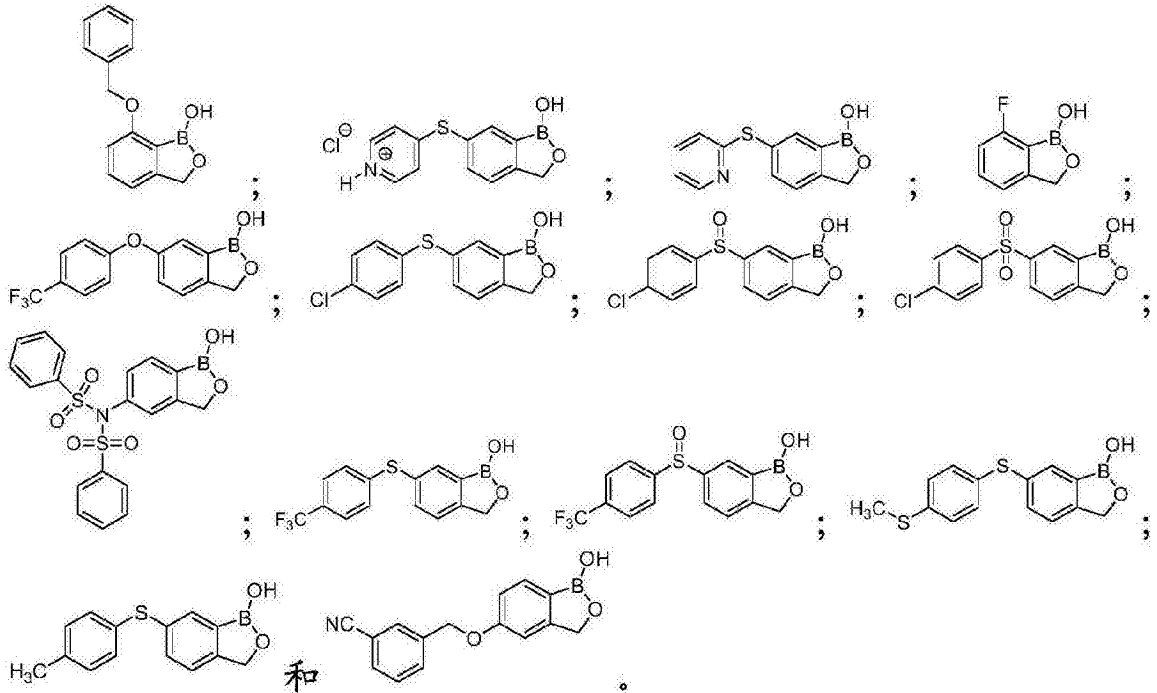
在典型的实施方案中,药物制剂包含化合物,该化合物具有根据式(I_l)-(I_o)的式,其中R^{1a}是选自如下的成员:H、负电荷和盐抗衡离子并且和剩余的三个R基团各自((I_l)中的R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}, (I_m)中的R^{9a}、R^{10a}、R^{12a}, (I_n)中的R^{9a}、R^{11a}、R^{12a}, (I_o)中的R^{10a}、R^{11a}、R^{12a})是独立地选自如下的成员:氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙基、二乙基氨甲酰基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶基、哌嗪子基、哌嗪基、哌嗪子基羰基、哌嗪基羰基、羧基、1-四唑基、1-乙氧羰基甲氧基、羧基甲氧基、噻吩基、3-(丁基羰基)苯基甲氧基、1H-四唑-5-基、1-乙氧羰基甲氧基-、1-乙氧羰基甲基-、1-乙氧羰基-、羧基甲氧基-、噻吩-2-基、噻吩-2-基硫基、噻吩-3-基、噻吩-3-基硫基、4-氟苯硫基、丁基羰基苯基甲氧基、丁基羰基苯基甲基、丁基羰基甲基、1-(哌啶-1-基)羰基)甲基、1-(哌

啉-1-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-2-基)羰基)甲氧基、1-(哌啶-3-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲氧基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基、1-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)甲基、(1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)羰基)-甲氧基)、1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基、1H-吡啶-1-基、吗啉代-、吗啉基、吗啉代羰基、吗啉基羰基、苯脲基、苯基氨甲酰基、乙酰氨基、3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基、苄氨基、5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基、5-甲氧基-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、5-氯-1H-吡啶-1-基、5-氯-3-(2-氰基乙硫基)-1H-吡啶-1-基)、二苄氨基、苄氨基、5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)、4-(1H-四唑-5-基)苯氧基、4-(1H-四唑-5-基)苯基、4-(1H-四唑-5-基)苯硫基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、2-氰基苯硫基、3-氰基苯硫基、4-氰基苯硫基、2-氯苯氧基、3-氯苯氧基、4-氯苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2-氰基苄氧基、3-氰基苄氧基、4-氰基苄氧基、2-氯苄氧基、3-氯苄氧基、4-氯苄氧基、2-氟苄氧基、3-氟苄氧基和4-氟苄氧基。

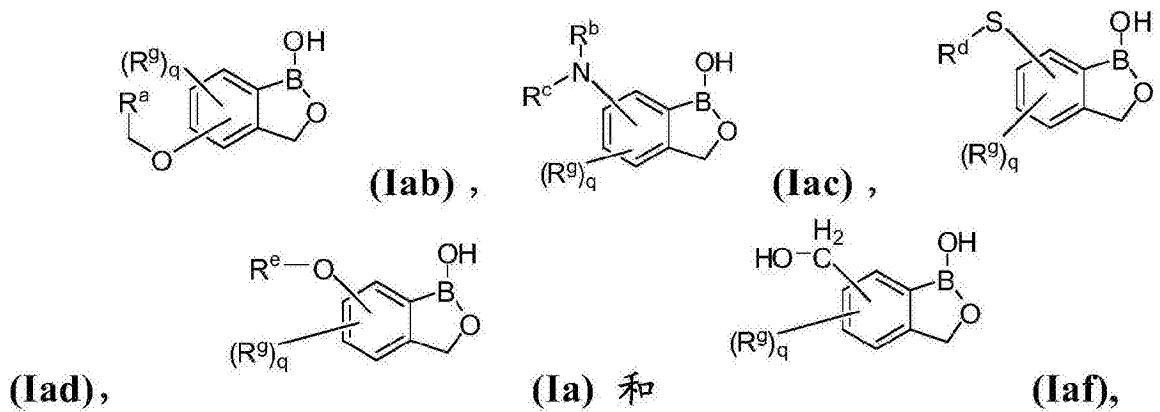
在典型的实施方案中,药物制剂包含化合物,该化合物是选自如下的成员:



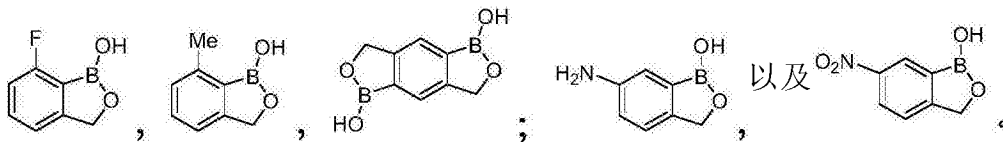




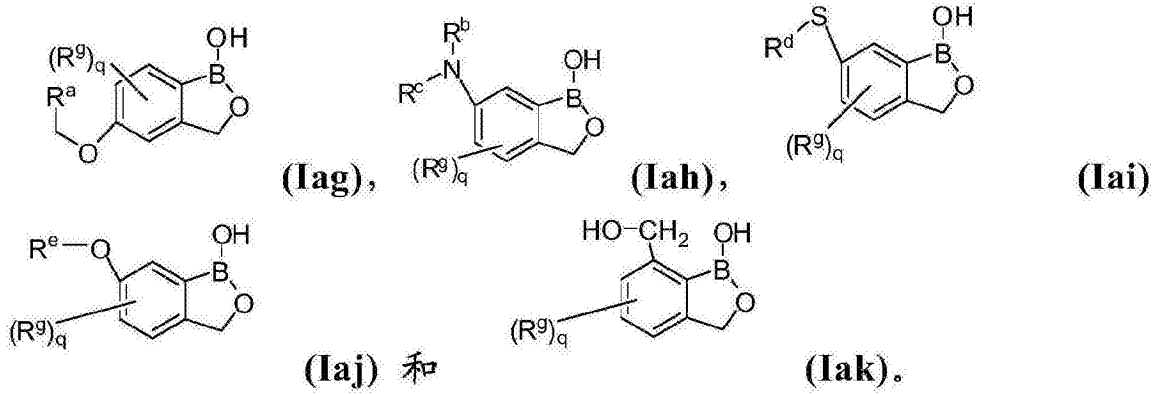
在典型的实施方案中,本发明的化合物具有选自如下的结构:



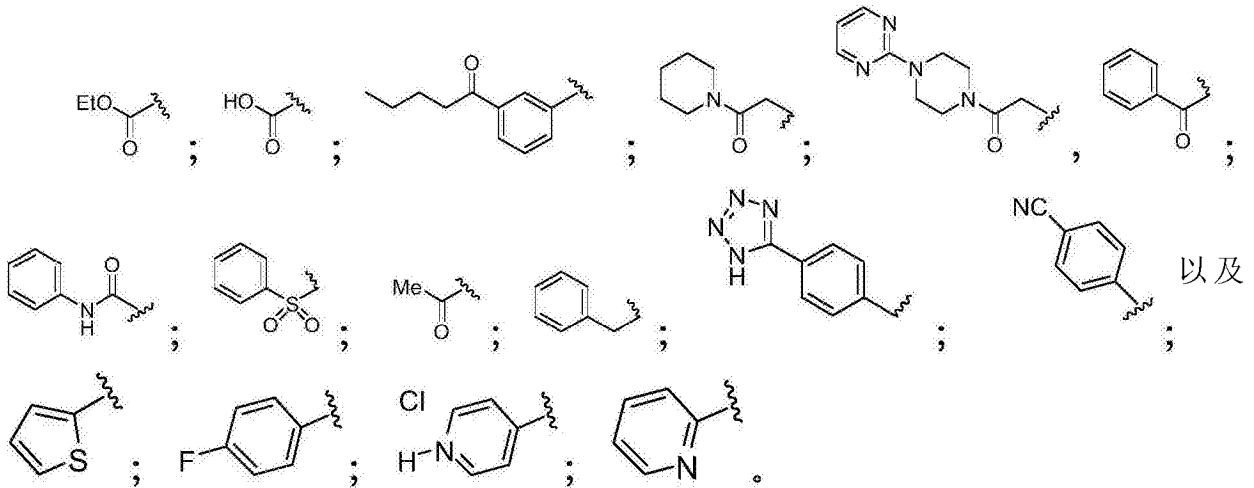
其中 q 是0和1之间的数字。 R^g 是卤素。 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 是独立地选自以下的成员: H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。在典型的实施方案中,药物制剂中的化合物是选自如下的成员:



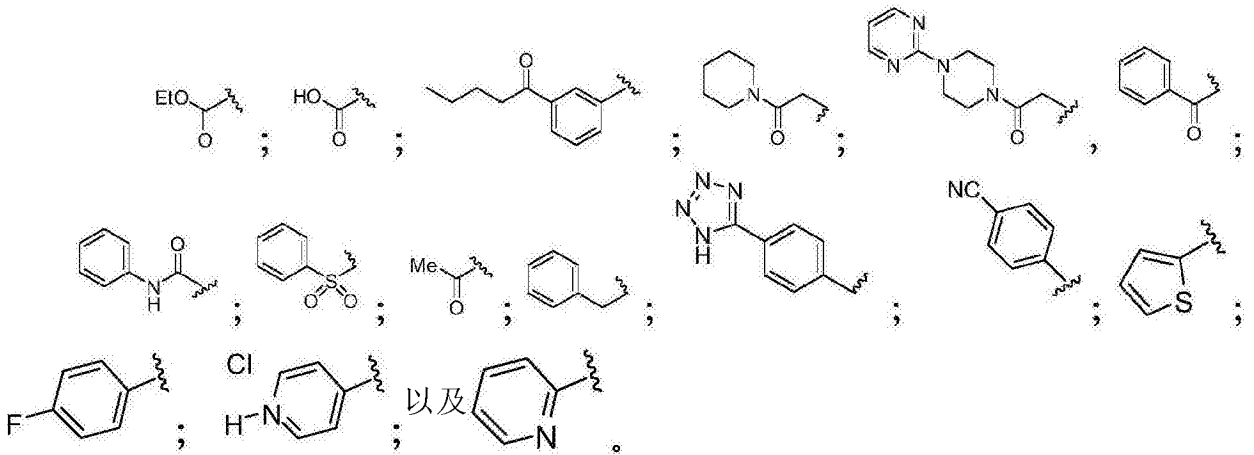
在典型的实施方案中,化合物具有选自如下的结构:



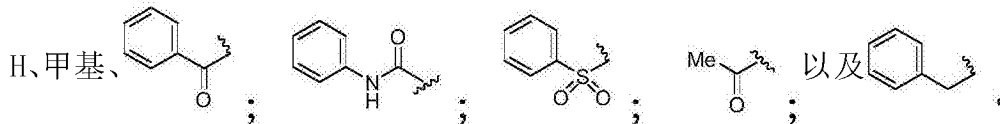
在典型的实施方案中, R^a, R^d和R^e各自是独立地选自如下的成员:



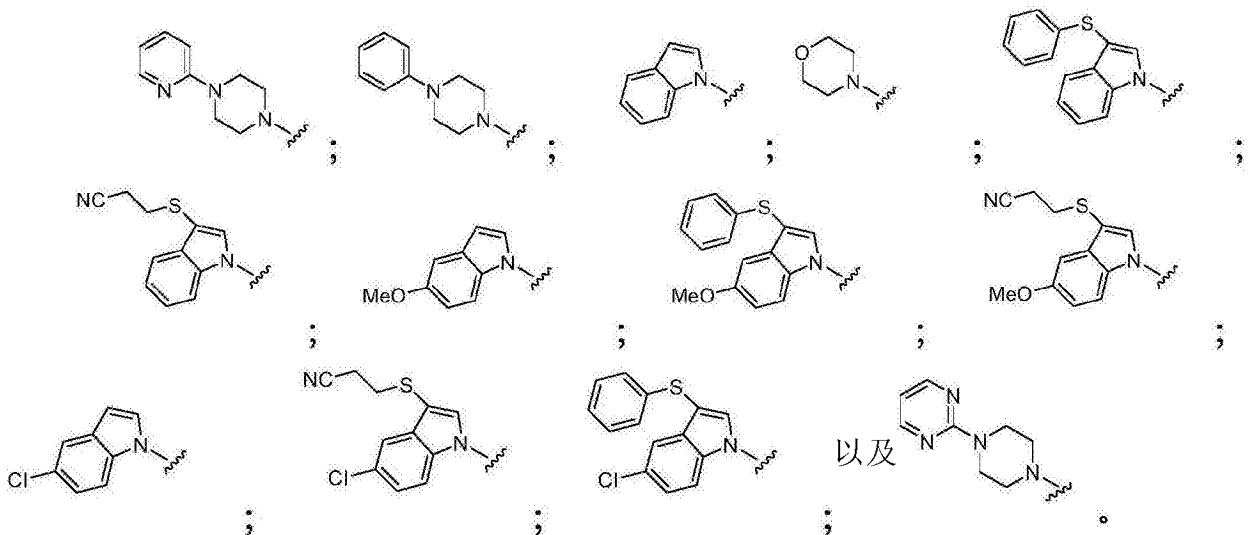
在典型的实施方案中, R^b和R^c是独立地选自以下的成员:H、甲基、



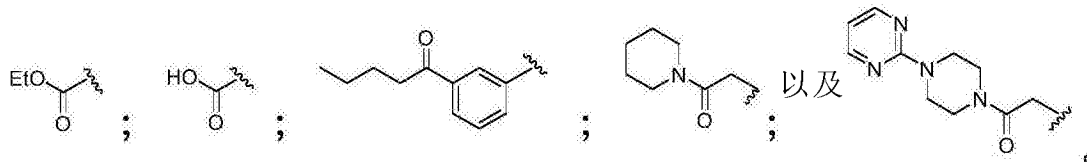
在另一个典型的实施方案中, R^b是H并且R^c是选自如下的成员:



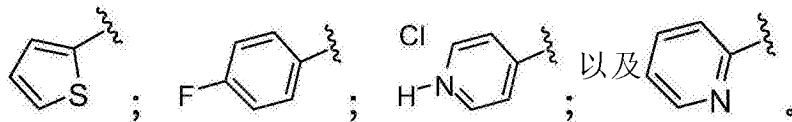
在另一个典型的实施方案中, R^b和R^c与它们所连接的氮一起任选结合形成选自如下的成员



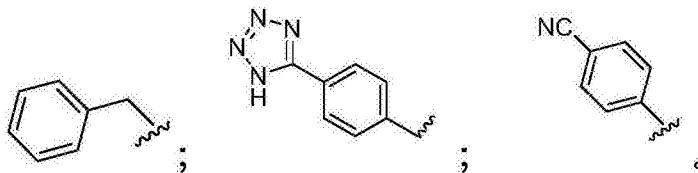
在典型的实施方案中，R^a是选自如下的成员：



在典型的实施方案中，R^d是选自如下的成员：

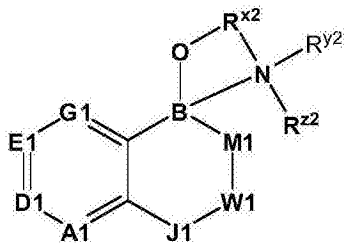


在典型的实施方案中，R^e是选自如下的成员：



在另一个典型的实施方案中，本文所述的药物制剂可以与水形成水合物，与醇（例如甲醇、乙醇、丙醇）形成溶剂合物；与氨基化合物（例如氨、甲胺、乙胺）形成加合物；与酸（例如甲酸、乙酸）形成加合物；与乙醇胺、喹啉、氨基酸形成络合物，等等。

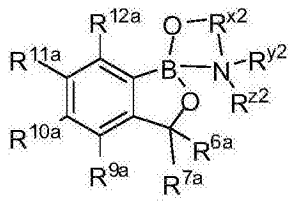
在典型的实施方案中，药物制剂包含化合物，该化合物具有根据式(Ip)的结构：



(Ip)

其中R^{x2}是选自如下的成员：被取代或未被取代的C₁-C₅烷基和被取代或未被取代的C₁-C₅杂烷基。R^{y2}和R^{z2}是独立地选自以下的成员：H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。

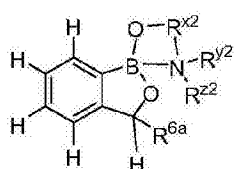
在典型的实施方案中, 药物制剂包含化合物, 该化合物具有根据式(Iq)的结构:



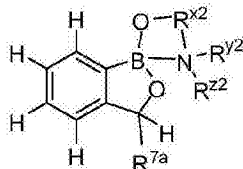
(Iq)

其中B是硼。R^{x2}是选自如下的成员: 被取代或未被取代的C₁-C₅烷基和被取代或未被取代的C₁-C₅杂烷基。R^{y2}和R^{z2}是独立地选自以下的成员: H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基以及被取代或未被取代的杂芳基。在另一个典型的实施方案中, 选自R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}和R^{12a}的至少一个成员是选自硝基、氰基和卤素的成员。

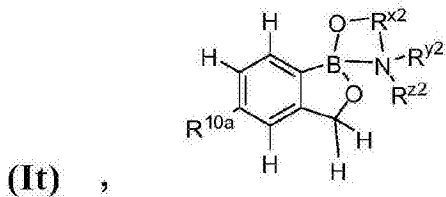
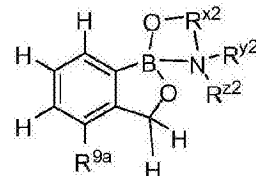
在典型的实施方案中, 药物制剂包含化合物, 该化合物具有选自下式的结构:



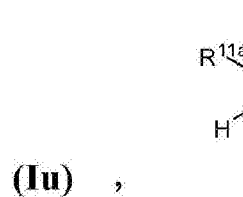
(Ir),



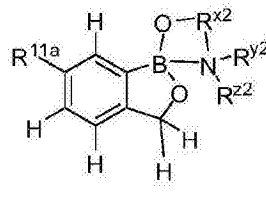
(Is),



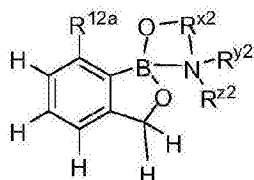
(Iu),



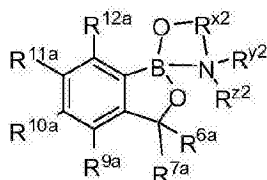
(Iv),



(Iw),

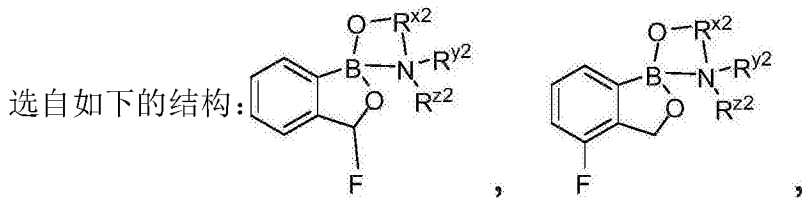


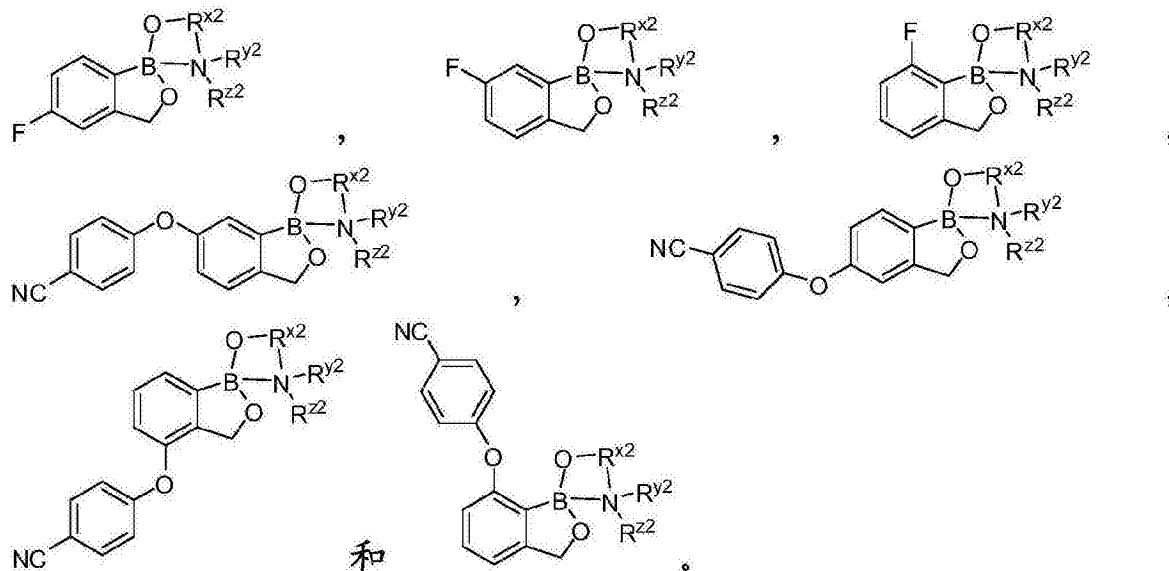
(Ix)和



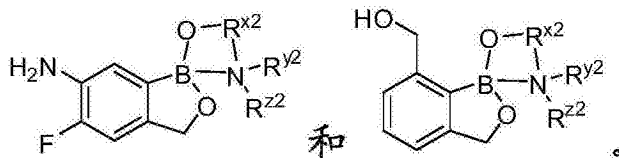
(Iz)。

在典型的实施方案中, 药物制剂包含化合物, 该化合物具有根据式(Ib)-(Ie)的式, 其中选自R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}和R^{12a}的至少一个成员是选自如下的成员: 硝基、氰基、氟、氯、溴和氰基苯氧基。在典型的实施方案中, 药物制剂包含化合物, 该化合物具有

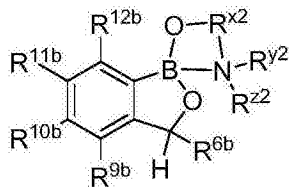




在典型的实施方案中, 药物制剂包含化合物, 该化合物的结构是选自如下的成员:



在另一个典型的实施方案中, 具有一个前提条件, 即药物制剂不能包含根据式(Iaa)的结构:



(Iaa)

其中R^{6b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{11b}和R^{12b}具有与上文关于式(Ix)和(Iy)所述的相同取代基目录。

本发明的药物制剂可以采用各种适合于选择的给药途径的剂型。本领域技术人员可识别可用于制备掺入了本文所述的化合物的无毒性药物制剂的各种合成方法。本领域技术人员会识别可用于制备本发明化合物的溶剂化物的各种无毒性药学上可接受的溶剂, 诸如水、乙醇、丙二醇、矿物油、植物油和二甲亚砜(DMSO)。

可以通过口服、局部、非肠道、经吸入或喷雾或通过直肠以包含常用无毒性药学可接受载体、佐剂和赋形剂的单位剂型给予本发明的组合物。进一步理解最佳给药方法可以为方法的组合。特别优选以丸剂、胶囊、酞剂、糖浆剂、锭剂、片剂等剂型口服给药。本文所用的术语非肠道包括皮下注射、真皮内、血管内(例如静脉内)、肌内、脊柱、鞘内注射等注射或输注技术。

包含本发明化合物的药物制剂优选适合于口服应用的剂型, 例如药片、片剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊或糖浆剂或酞剂。

可以按照制备药物制剂领域中公知的任意方法制备指定用于口服应用的组合物, 并且这类组合物可以包含一种或多种选自增甜剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂, 以便提供美观和适口的药物制剂。片剂可以包含活性组分与适合于制备片剂的无毒性药学上可接受赋

形剂的混合物。这些赋形剂可以为：例如惰性稀释剂，诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。可以不给片剂包衣或通过公知技术给片剂包衣，以便延缓在胃肠道中的崩解和吸收，并进而在较长期限内提供持续作用。例如，可以使用延时物质，诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

还可以将口服应用的制剂制成：硬胶囊，其中将活性组分与惰性固体稀释剂，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或软胶囊，其中将活性组分与水或油介质，例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

含水混悬液包含活性物质与适合于制备含水混悬液的赋形剂的混合物。这类赋形剂为：悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶；和分散剂或湿润剂，它们可以为天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或烷醇醚与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇类的缩合产物，例如十七乙烯氧基辛醇，或环氧乙烷与来源于脂肪酸和己糖醇的偏酯类的缩合产物，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇酐单油酸酯，或环氧乙烷与来源于脂肪酸和己糖醇酐类的偏酯类的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。含水混悬液还可以包含：一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯；一种或多种着色剂；一种或多种矫味剂；和一种或多种增甜剂，诸如蔗糖或糖精。

可以通过将活性组分悬浮于植物油，例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或矿物油，诸如液体石蜡中配制油混悬液。油混悬液可以包含增稠剂，例如蜂蜡、硬蜡或鲸蜡醇。可以加入增甜剂，诸如上述那些增甜剂和矫味剂以便制成适口的口服制剂。可以通过添加抗氧化剂，诸如抗坏血酸给这些组合物防腐。

适合于通过添加水制备含水混悬液的可分散粉末和颗粒提供了活性组分与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂以上述为典型。还可以存在另外的赋形剂，例如增甜剂、矫味剂和着色剂。

本发明的药物制剂还可以为水包油型和油包水型乳剂的形式。油相可以为植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡，或它们的混合物。合适的乳化剂可以为天然存在的树胶，例如阿拉伯树胶或西黄蓍胶；天然存在的磷脂类，例如大豆卵磷脂，和来源于脂肪酸和己糖醇的醚类或偏酯类；酸酐类，例如脱水山梨糖醇单油酸酯；和所述偏酯类与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇酐单油酸酯。这些乳剂还可以包含增甜剂和矫味剂。

可以使用增甜剂，例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。这类制剂还可以包含湿润剂、防腐剂，以及矫味剂和着色剂。药物制剂可以为无菌可注射水或油混悬液的形式。可以使用上述合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂，按照本领域公知的方法配制该混悬液。无菌可注射制剂还可以为在无毒性非肠道可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如制成在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的可以使用的赋形剂和溶剂中有水、林格液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常用作溶剂或悬浮介质。就该目的而言，可以使用任意温和的固定油，其中包括合成的甘油一酸酯类或甘油二酸酯类。此外，脂肪酸，诸如油酸可用于制备注射剂。

还可以以栓剂的形式给予本发明的组合物，例如用于直肠给药。可以通过将药物与合

适的无刺激性赋形剂混合制备这些组合物,所述的无刺激性赋形剂在常温下为固体,而在直肠温度下为液体,并且因此在直肠中熔化以便释放药物。这类物质为可可脂和聚乙二醇类。

或者,通过非肠道给予在无菌介质中的组合物。根据所用赋形剂和浓度,可以将药物悬浮于或溶于赋形剂中。有利的是可以将佐剂,例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶于赋形剂中。

为了对非人的动物给药,可以将包含治疗化合物的组合物加入到动物饲料或饮用水中。此外,便利的是配制动物饲料和饮用水产品,使得动物在其膳食中摄取适量的所述化合物。另外便利的是作为添加到饲料或饮用水中的预混合物提供在组合物中的化合物。还可以将该组合物作为人用的食品或饮料的补充剂添加。

约5mg—约250mg/千克体重/天且更优选约25mg—约150mg/千克体重/天的剂量水平用于治疗上述疾病。可以与载体物质合并以产生单一剂型的活性组分的量根据所治疗疾病和具体给药方式的不同而改变。单位剂型一般包含约1mg—约500mg的活性组分。

给药频率也随所用化合物和治疗的具体疾病的不同而改变。然而,为了治疗大部分病症,优选每天4次或4次以下的剂量方案。不过,可以理解对任何特定患者而言,具体的剂量水平取决于各种因素,其中包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、膳食、给药时间、给药途径和排泄率、联合用药和进行治疗的特定疾病的严重程度。

本发明的优选化合物具有所需的药理学特性,包括,但不限于口服生物利用度、低毒性、低血清蛋白结合率和理想的体外和体内半衰期。用于治疗CNS病症的化合物透过血脑屏障是必不可少的,而通常优选低脑水平的用于治疗外周病症的化合物。

测定方法可以用于预测这些理想的药理学特性。用于预测生物利用度的测定方法包括通过人肠细胞单层,其中包括Caco-2细胞单层的转运。可以将对培养的肝细胞的毒性用于预测化合物的毒性。可以根据静脉内接受化合物的实验室动物的脑水平预测化合物在人体内透过血脑屏障。

可以根据清蛋白结合测定预测血清蛋白结合率。这类测定方法描述在Oravcova等的综述中(*Journal of Chromatography B*(1996)第677卷,第1-27页)。

化合物的半衰期与化合物的给药频率成反比。可以根据如Kuhnz和Gieschen所述的微粒体半衰期测定法预测化合物的体外半衰期(*Drug Metabolism and Disposition*,(1998)第26卷,第1120-1127页)。

治疗所需的组合物的量不仅随所选择的具体化合物的不同而改变,而且随给药途径、所治疗的疾病性质和患者的年龄和病情的不同而改变,并且最终由参与的医师或临床医师决定。

在典型的实施方案中,药物制剂赋形剂包括乙醇并且药物制剂化合物是1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在另一个典型的实施方案中,药物制剂赋形剂包含丙二醇并且药物制剂化合物是1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约丙二醇:乙醇1:4,和1:10wt/体积的1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约70%乙醇;约20%聚(乙烯基甲基蜜-交替-马来酸单丁酯);约10%1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约56%乙醇;约14%水;约15%聚(2-羟基乙

基甲基丙烯酸酯);约5%癸二酸二丁酯;约10%1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约55%乙醇;约15%乙酸乙酯;约15%聚(乙酸乙烯酯);约5%癸二酸二丁酯;约10%1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在另一个典型的实施方案中,1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯存在于药物制剂,其浓度是选自如下的成员:1%,2.5%,5%,7.5%,10%和15%w/v。在另一个典型的实施方案中,药物制剂是漆。

在典型的实施方案中,药物制剂赋形剂包括乙醇并且药物制剂化合物是5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在另一个典型的实施方案中,药物制剂赋形剂包含丙二醇并且药物制剂化合物是5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约20%丙二醇;约70%乙醇;约10%5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约70%乙醇;约20%聚(乙烯基甲基醚-交替-马来酸单丁酯);约10%5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约56%乙醇;约14%水;约15%聚(2-羟基乙基甲基丙烯酸酯);约5%癸二酸二丁酯;约10%5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约55%乙醇;约15%乙酸乙酯;约15%聚(乙酸乙烯酯);约5%癸二酸二丁酯;约10%5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯。在另一个典型的实施方案中,5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯存在于药物制剂中,其浓度是选自如下的成员:1%,2.5%,5%,7.5%,10%和15%w/v。在另一个典型的实施方案中,药物制剂是漆。

在典型的实施方案中,药物制剂赋形剂包括乙醇并且药物制剂化合物是本文所述的化合物。在另一个典型的实施方案中,药物制剂赋形剂包含丙二醇并且药物制剂化合物是本文所述的化合物。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约20%丙二醇;约70%乙醇;约10%的本文所述的化合物。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约70%乙醇;约20%聚(乙烯基甲基醚-交替-马来酸单丁酯);约10%的本文所述的化合物。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约56%乙醇;约14%水;约15%聚(2-羟基乙基甲基丙烯酸酯);约5%癸二酸二丁酯;约10%的本文所述的化合物。在典型的实施方案中,药物制剂包含:约55%乙醇;约15%乙酸乙酯;约15%聚(乙酸乙烯酯);约5%癸二酸二丁酯;约10%的本文所述的化合物。在另一个典型的实施方案中,本文所述的化合物存在于药物制剂中,其浓度是选自如下的成员:1%,2.5%,5%,7.5%,10%和15%w/v。在另一个典型的实施方案中,药物制剂是漆。

VII.a)局部用制剂

在一个优选的实施方案中,本发明的方法可以通过局部施用本文所述的化合物应用。

本发明的组合物包含流体或半固体的赋形剂,它们包括,但不限于聚合物、增稠剂、缓冲剂、中和剂、螯合剂、防腐剂、表面活性剂或乳化剂、抗氧化剂、蜡或油、软化剂、防晒剂和溶剂或混合溶剂系统。溶剂或混合溶剂系统对制剂而言是重要的,因为它主要使药物溶解。尽管将不良溶剂添加到制剂中,但是最佳的溶剂或混合溶剂系统还能够维持药物在溶液中的临床相关水平。可以将用于本发明的局部用组合物制成各种产品类型。它们包括,但不限于洗剂、霜剂、凝胶、棒、喷雾剂、软膏剂、糊剂、泡沫、摩丝和清洁剂。这些产品类型可以包含几种类型的载体系统,其中包括,但不限于颗粒、纳米颗粒和脂质体。如果需要,可以加入崩

解剂,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐,诸如藻酸钠。配制和给药技术可以在上文的Remington: The Science and Practice of Pharmacy中找到。可以选择制剂以便将其最大限度地递送至体内的所需靶部位。

在没有擦拭的情况下,施用于皮肤、甲、毛发、爪或蹄表面的制剂是洗剂,一般为液体或半固体制剂,其中分散有固体细粉、蜡或液体。洗剂一般包含悬浮剂以便产生更好的分散液,以及适用于局部定位并且保持活性剂与皮肤、甲、毛发、爪或蹄接触的化合物,例如甲基纤维素或羧甲基纤维素钠等。

用于本发明递送的包含活性剂的霜剂为水包油型或油包水型粘性液体或半固体乳剂。霜剂基质为水可洗涤的并且包含油相、乳化剂和水相。油相一般由凡士林或脂肪醇,诸如鲸蜡醇或十八烷醇组成;水相通常,但不一定在体积上超过油相并且一般包含保湿剂。如上文Remington: The Science and Practice of Pharmacy中例示的霜剂中的乳化剂一般为非离子型,阴离子型,阳离子型或两性表面活性剂。

凝胶剂也可以用于本发明。正如局部用药物制剂领域技术人员可以理解的,凝胶为半固体。单相凝胶包含基本上均匀分布于载体液体中的有机大分子,其一般为含水的,而且可以为溶剂或溶剂掺合物。

为半固体制剂的软膏剂一般基于凡士林或其它凡士林衍生物。正如本领域技术人员可以理解的,所用的具体软膏剂基质可为指定制剂选择的活性剂提供最佳递送,并且优选还提供其它所需的特性,例如柔软性等的基质。就其它载体或赋形剂而言,软膏剂基质应为惰性的,稳定的,无刺激性和无致敏性。正如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995),第1399-1404页中解释的,可以将软膏剂基质分成四类:油性基质;可乳化基质;乳剂基质;和水溶性基质。油性软膏剂基质包括:例如植物油,获自动物的脂肪和获自凡士林的半固体烃类。可乳化的软膏剂基质,也称作可吸收的软膏剂基质几乎不含或不含水,并且包括:例如硫酸羟基硬脂精、无水羊毛脂和亲水性凡士林。乳剂软膏剂基质为油包水型(W/O)乳剂或水包油型(O/W)乳剂并且包括:例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。优选的水溶性软膏剂基质由不同分子量的聚乙二醇类制备;此外,可以参照上文的Remington: The Science and Practice of Pharmacy中的另外信息。

本发明的有用的制剂还包括喷雾剂。喷雾剂一般提供了在水和/或醇溶液中的活性剂,它们可以在皮肤、指甲、毛发、爪或蹄上雾化以便递送。这类喷雾剂包括配制成可在递送后给药部位上提供活性剂溶液浓缩的那些喷雾剂,例如喷雾剂溶液可以主要由其中可以溶解药物或活性剂的醇或其它类似挥发性液体组成。在递送至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄时,载体蒸发,从而在给药部位上遗留浓活性剂。

局部用药物组合物还可以包含合适的固体或凝胶相载体。这类载体的实例包括,但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖类、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物,诸如聚乙二醇类。

局部用药物组合物还可以包含合适的乳化剂,即促进或有利于混合或悬浮水包油或油包水的试剂。本文所用的乳化剂可以由单一乳化剂组成或可以为非离子型,阴离子型,阳离子型或两性表面活性剂或两种或多种这类表面活性剂的掺合物;优选本文应用非离子型或阴离子型乳化剂。这类表面活性剂描述在McCutcheon Division, MC Publishing Company 1980年出版的“McCutcheon's Detergent and Emulsifiers,” North American

Edition中,175 Rock Road,Glen Rock,N.J.07452,USA。

本文优选使用高分子量醇类,诸如鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、十八烷醇、乳化蜡、单硬脂酸甘油酯。其它实例为乙二醇二硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(SPAN 60)、二甘醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、蔗糖二油酸酯、蔗糖硬脂酸酯(CRODESTA F-160)、聚氧乙烯月桂基醚(BRIJ 30)、聚氧乙烯(2)硬脂酰醚(BRIJ 72)、聚氧乙烯(21)硬脂酰醚(BRIJ 721)、聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij 45)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(TWEEN 60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(TWEEN 80)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(TWEEN 20)和油酸钠。还可以将胆固醇和胆固醇衍生物应用于外用乳剂中并且促进w/o乳化。

尤其合适的非离子型乳化剂为那些就w/o系统而言具有约为3—6的亲水亲油平衡值(HLB)并且就o/w系统而言具有8—18的亲水亲油平衡值(HLB)的乳化剂,正如通过Paul L.Lindner在“Emulsions and Emulsion”中所述方法测定的,该文献由Kenneth Lissant编辑,Dekker出版,New York,N.Y.,1974,第188—190页。本文更优选使用产生具有约8—约18的HLB的系统的一种或多种非离子型表面活性剂。

这类非离子型乳化剂的实例包括,但不限于:“BRIJ 72”,为具有4.9的HLB的聚氧乙烯(2)硬脂酰醚的商品名;“BRIJ 721”,为具有为具有15.5的HLB的聚氧乙烯(21)硬脂酰醚的商品名;“Brij 30”,为具有9.7的HLB的聚氧乙烯月桂酰醚的商品名;“Polawax”,为具有8.0的HLB的乳化蜡的商品名;“Span 60”,为具有4.7的HLB的脱水山梨糖醇单硬脂酸酯的商品名;“Crodesta F-160”,为具有14.5的HLB的蔗糖硬脂酸酯的商品名。所有这些物质均购自Ruger Chemicals Inc.;Croda;ICI Americas,Inc.;Spectrum Chemicals;和BASF。当本发明的局部用制剂包含至少一种乳化剂时,乳化剂的存在量各自约为0.5—约2.5wt%,优选0.5—2.0%,更优选1.0%或1.8%。优选乳化剂包含steareth 21(约1.8%)和steareth 2(约1.0%)的混合物。

局部用药物组合物还可以包含合适的软化剂。软化剂为用于防止或缓解干燥并且用于保护皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的物质。有用的软化剂包括,但不限于鲸蜡醇、肉豆蔻酸异丙酯、十八烷醇等。已知并且可以在本文中多种合适的软化剂。例如,参见Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第2版, 第1卷, 第32—43页(1972)和Deckner等的在1990年4月24日授权的美国专利US4,919,934,将这两篇文献完整地引入本文作为参考。这些物质购自Ruger Chemical Co,(Irvington,NJ)。

当本发明的局部用制剂包含至少一种软化剂,软化剂的存在量各自约为0.1—15%,优选0.1—约3.0,更优选0.5,1.0,或2.5wt%。优选软化剂为鲸蜡醇、肉豆蔻酸异丙酯和十八烷醇按照1/5/2比例的混合物。软化剂还可以为鲸蜡醇与十八烷醇按照1/2比例的混合物。

局部用药物组合物还可以包含合适的抗氧化剂,即已知可抑制氧化的物质。适合于本发明使用的抗氧化剂包括,但不限于丁羟甲苯、抗坏血酸、抗坏血酸钠、抗坏血酸钙、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、2,4,5-三羟基丁酰苯、4-羟甲基-2,6-二-叔丁基苯酚、异抗坏血酸、愈创树脂、棓酸丙酯、硫二丙酸、硫二丙酸二月桂酯、叔丁基氢醌和生育酚,诸如维生素E等,其中包括这些化合物的药学上可接受的盐和酯类。优选抗氧化剂为丁羟甲苯、丁基化羟基苯甲醚、棓酸丙酯、抗坏血酸、其药学上可接受的盐或酯类或其混合物。最优选的抗氧化剂为丁羟甲苯。这些物质购自Ruger Chemical Co,(Irvington,NJ)。

当本发明的局部用制剂包含至少一种抗氧化剂时,抗氧化剂的总存在量在约0.001—0.5wt%,优选0.05—约0.5wt%,更优选0.1%。

局部用药物组合物还可以包含合适的防腐剂。防腐剂为加入到药物制剂中起抗菌剂作用的化合物。在本领域中已知有效并且在非肠道制剂中可接受的防腐剂中有苯扎氯铵、苯乙铵、氯己定、苯酚、间-甲酚、苯醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、邻-甲酚、对-甲酚、氯甲酚、硝酸苯汞、硫柳汞、苯甲酸及其各种混合物。例如,参见Wallhausser, K.-H., *Develop. Biol. Standard*, 24:9-28(1974)(S. Krager, base 1)。优选防腐剂选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯及其混合物。这些物质购自Inolex Chemical Co (Philadelphia, PA)或Spectrum Chemicals。

当本发明的局部用制剂包含至少一种防腐剂时,防腐剂的总存在量在约0.01—约0.5wt%,优选约0.1—0.5%,更优选约0.03—约0.15。优选防腐剂为对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯按照5/1比例的混合物。当将醇用作防腐剂时,其用量通常为15—20%。

局部用药物组合物还可以包含合适的螯合剂以便与金属阳离子形成不通过脂双层的复合物。合适的螯合剂的实例包括乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇-双(β-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)和8-氨基-2-[(2-氨基-5-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基喹啉-N,N,N',N'-四乙酸四钾盐(QUIN-2)。优选螯合剂为EDTA和柠檬酸。这些物质购自Spectrum Chemicals。

当本发明的局部用制剂包含至少一种螯合剂时,螯合剂的总存在量在约0.005—约2.0%重量,优选约0.05%—约0.5wt%,更优选约0.1%重量。

局部用药物组合物还可以包含合适的用于将制剂的pH调整至药学上可接受的范围的合适的中和剂。中和剂的实例包括,但不限于三乙醇胺、氨丁三醇、氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乙酸。这类物质购自Spectrum Chemicals(Gardena, CA)。

当本发明的局部用制剂包含至少一种中和剂时,中和剂的总存在量在约0.1wt—约10wt%,优选0.1wt%—约5.0wt%且更优选约1.0wt%。一般无论添加多少量的中和剂,均需要使制剂达到所需的pH。

局部用药物组合物还可以包含合适的增粘剂。这些成分为能够通过活性剂与聚合物的相互作用增加含聚合物的溶液的粘度的可扩散化合物。CARBOPOL ULTREZ 10可以用作增粘剂。这些物质购自Noveon Chemicals, Cleveland, OH。

当本发明的局部用制剂包含至少一种增粘剂时,增粘剂的总存在量在约0.25%—约5.0%重量,优选约0.25%—约1.0wt%且更优选约0.4%—约0.6%重量。

局部用药物组合物还可以包含合适的指甲穿透促进剂。指甲穿透促进剂的实例包括硫醇化合物、亚硫酸盐和亚硫酸氢盐、角质层分离剂和表面活性剂。适用于本发明的指甲穿透促进剂更具体地描述在Malhotra等, *J. Pharm. Sci.*, 91:2, 312-323(2002)中,将该文献完整地引入本文作为参考。

局部用药物组合物还可以包含一种或多种合适的溶剂。任何固体物质(溶质)在任何液体物质(溶剂)中溶解的能力取决于溶质和溶剂的物理性质。当溶质和溶剂具有类似物理特性时,溶质在溶剂中的溶解度为最大。这就产生了传统的理解“相似相溶”。溶剂的特征可以在于一个极端为非极性的亲脂性油,而另一个极端为极性的亲水性溶剂。油溶剂通过范德瓦耳斯相互作用溶解其它非极性物质,而水和其它亲水性溶剂通过离子、偶极或氢键相互作用溶解极性物质。将所有的溶剂从极性最低的,即烃类,诸如癸烷开始连续至最具极性的

水列出。溶质在具有等同极性的溶剂中具有其最大的溶解度。因此,就在水中具有最低溶解度的药物而言,极性较低的溶剂会提供改善的溶解度,具有与溶质接近等同的极性的溶剂提供最大的溶解度。大部分药物具有中间极性且由此在诸如丙二醇或乙醇这类极性显著低于水的溶剂中存在最大的溶解度。如果药物在丙二醇中具有的溶解度(例如8%(w/w))大于在水中的溶解度(例如0.1%(w/w)),那么与纯的丙二醇相比,向丙二醇中添加水应降低药物在溶剂混合物中溶解的最大量。向良好的溶剂中添加不良溶剂与在良好的溶剂中的最大溶解度相比会降低在掺合物中的最大溶解度。

当将化合物掺入局部用制剂中时,活性组分在制剂中的浓度受到活性组分在选择溶剂和/或载体中的溶解度的限制。非亲脂性药物一般在药学上可接受的溶剂和/或载体中展示出极低的溶解度。例如,本发明的某些化合物在水中的溶解度低于0.00025%wt/wt。本发明中的相同化合物在丙二醇或肉豆蔻酸异丙酯中的溶解度可以低于约2%wt/wt。在本发明的一个实施方案中,二甘醇一乙醚(DGME)为用于溶解本发明的化合物的溶剂。认为用于本发明制剂中的本发明的化合物在DGME中具有约10%wt/wt—约25%wt/wt的溶解度。在另一个实施方案中,DGME水共溶剂系统用于溶解溶解本发明的化合物。当加入水时,DGME的溶剂能力下降;然而,可以设计DGME/水共溶剂系统以便将所需浓度维持在约0.1%—约5%wt/wt的活性组分。优选活性组分在作为施用的局部用制剂中的存在量在约0.5%—约3%wt/wt且更优选为约1%wt/wt。因为DGME的挥发性低于水,所以当局部用制剂在施用蒸发,活性剂在霜剂中变得更可溶。这种增加的溶解度减少了药物在皮肤、指甲、毛发、爪或蹄表面上沉淀导致的生物利用度下降的可能性。

液体剂型,诸如适合于局部给药或适合于美容施用的洗剂可以包括含有缓冲剂、悬浮剂和分散剂、增稠剂、穿透促进剂等的合适的含水或非水赋形剂。固体剂型,诸如霜剂或糊剂等可以包括:例如任意下列组分、水、油、醇或动物脂作为基质与表面活性剂,聚合物,诸如聚乙二醇,增稠剂,固体。液体或固体制剂可以包括增强的递送技术,诸如脂质体、微粒体和微海绵(microsponges)等。

另外,可以使用缓释系统,诸如含有治疗剂的半透性固体疏水性聚合物基质递送化合物。已经确立了各种缓释物质并且为本领域技术人员众所周知。

实施本发明的局部治疗方案包含将所述的组合物直接施用于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的施用部位,每天一—几次。

本发明的制剂可以用于治疗、改善或预防与细菌感染、痤疮、炎症等相关的疾病或症状。

在一个典型的实施方案中,所述的药物制剂包括简单的溶液。在一个典型的实施方案中,简单的溶液包括醇。在一个典型的实施方案中,简单的溶液包括醇和水。在一个典型的实施方案中,所述的醇为乙醇、乙二醇、丙醇、丙二醇、异丙醇或丁醇。在另一个典型的实施方案中,简单的溶液为选自下列的成员:约10%聚丙二醇和约90%乙醇;约20%聚丙二醇和约80%乙醇;约30%聚丙二醇和约70%乙醇;约40%聚丙二醇和约60%乙醇;约50%聚丙二醇和约50%乙醇;约60%聚丙二醇和约40%乙醇;约70%聚丙二醇和约30%乙醇;约80%聚丙二醇和约20%乙醇;约90%聚丙二醇和约10%乙醇。

在一个典型的实施方案中,所述的药物制剂为漆(lacquer)。有关生产漆的更多信息请参见上文的Remington的文献。

在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约0.5%—约15%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约0.1%—约12.5%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约1%—约10%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约1%—约5%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约0.5%—约5%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约0.5%—约7.5%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约5%—约7.5%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约2%—约8%。在一个典型的实施方案中,化合物在所述药物制剂中的存在浓度约4%—约9%。

VII.b) 附加的活性剂

如下是可以加入到本发明的局部用药物制剂中的化妆品和药物活性剂的实例。下列活性剂为已知的化合物并且用于商购。

抗炎药包括,但不限于没药醇、薄荷内酰胺(mentholatum)、氨苯砜、芦荟和氢化可的松等。

维生素包括,但不限于维生素B、维生素E、维生素A和维生素D等以及维生素衍生物,诸如他扎罗汀、卡泊三烯、维A酸和阿达帕林等。

抗衰老剂包括,但不限于烟酰胺、视黄醇和类视色素衍生物、AHA、抗坏血酸、硫辛酸、辅酶Q 10、β羟基酸、水杨酸、铜结合肽类和二甲氨基乙基(DAEA)等。

遮光剂(sunscreens)和或防晒剂(sunburn relief)包括,但不限于PABA、希蒙得木、芦荟、二甲氨基苯酸辛酯、甲氧基肉桂酸酯类、盐酸鱼精蛋白(proxamine HCl)和利多卡因等。防晒鞣剂包括,但不限于二羟基丙酮(DHA)。

银屑病治疗剂和/或痤疮治疗剂包括,但不限于水杨酸、过氧化苯甲酰、煤焦油、硫化硒、氧化锌、巯氧吡啶(锌和/或钠)、他佐罗汀、卡泊三烯、维A酸和阿达帕林等。

有效控制或改变角质化的药剂包括,但不限于:维A酸、他佐罗汀和阿达帕林。

通过局部给予包含本发明的化合物/活性剂和任选这些附加活性剂中的至少一种的组合物。在一种主要的应用中,它使得本发明的化合物和任意其它活性剂在皮肤、指甲、毛发、爪或蹄上起作用并且治疗它们。或者,还可以通过透皮途径经全身递送局部施用的活性剂中的任意一种。

在这类组合物中,附加的美容或药学上有效的物质,诸如,例如抗炎药、维生素、抗衰老剂、遮光剂和/或痤疮治疗剂通常为较少的成分(约0.001%—约20%重量或优选约0.01%—约10%重量),剩余部分为有助于形成所需给药剂型的各种赋形剂或载体和加工助剂。

VII.c) 测试

用于本发明局部用制剂的优选化合物具有一定的药理学特性。这类特性包括,但不限于低毒性、低血清蛋白结合率和理想的体外和体内半衰期。该测定方法可用于预测这些理想的药理学特性。用于预测生物利用度的测定方法包括通过人肠细胞单层,其中包括Caco-2细胞单层的转运。可以根据清蛋白结合测定预测血清蛋白结合。这类测定方法描述在Oravcova等的综述中(1996, J. Chromat. B677: 1-27)。化合物的半衰期与化合物的给药频率成反比。可以根据如Kuhnz和Gleschen所述的微粒体半衰期测定法预测化合物的体外半衰

期(Drug Metabolism and Disposition,(1998)第26卷,第1120-1127页)。

可以通过在细胞培养物或实验动物中的标准化药物操作步骤测定这类化合物的毒性和治疗功效,例如测定LD₅₀(使50%群体致死的剂量)和ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)。毒性与治疗作用的剂量比为治疗标识并且可以将其表示为LD₅₀与ED₅₀之比。优选表现出高治疗标识的化合物。由这些细胞培养试验和动物研究获得的数据可以用于配制用于人体的剂量范围。这类化合物的剂量优选属于包括ED₅₀的循环浓度范围,且几乎没有或无毒性。该剂量可以在这一范围内改变,这取决于所用的剂型和使用的给药途径。各临床医师可以根据患者的情况选择确切的制剂、给药途径和剂量(例如,参见Fingl等,1975,在“The Pharmacological Basis of Therapeutics”中,CH.1,p.1)。

VII.d) 给药

就用于本发明方法的任意化合物而言,最初可以如本文披露的从细胞培养试验估计治疗有效剂量。例如,可以在动物模型中配制剂量以便获得包括如在细胞培养物中测定的EC₅₀(50%增加的有效剂量)的循环浓度范围,即对细菌细胞生长实现半数最大抑制作用的测试化合物浓度。这类信息可以用于更准确地测定在人体中的有用剂量。

一般而言,可以通过用于类似应用的活性剂的可接受给药方式给予治疗或美容有效量的通过本文所述的方法制备和来自中间体的化合物。然而,可以理解用于任意特定患者的具体剂量水平取决于各种因素,其中包括所用的具体化合物活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、膳食、给药时间、给药途径和排泄率、联合用药、进行疗法的特定疾病的严重程度和开据处方的临床医师的判断。可以将药物每天给予1次或每天2次或至多3或4次。

可以根据个体情况调整给药剂量和时间间隔以便提供足以维持细菌细胞生长抑制作用的活性成分的血浆水平。通常全身给药的患者剂量在0.1-1000mg/天范围内,优选1-500mg/天,更优选10-200mg/天,甚至更优选100-200mg/天。就患者体表面积而言,通常的剂量范围在50-91mg/m²/天。

制剂中化合物的量可以在本领域技术人员使用的全范围内改变。一般而言,制剂包含基于重量百分比(wt%)的占总制剂约0.01-10wt%的药物,余量为一种或多种合适的药物赋形剂。优选化合物的存在水平约0.1-3.0wt%,更优选约1.0wt%。

具体实施方式

提供下列实施例进一步解释本发明。这些实施例并不用来定义或限定本发明的范围。

实施例

用Varian AS 300光谱仪记录质子NMR并且将化学位移报导为来自四甲基硅烷低场中的 δ (ppm)。用Micromass Quattro II测定质谱。

实施例1

由化合物1制备化合物3

1.1 羧酸的还原

在0°C下向在氮气环境中的1(23.3mmol)在无水THF(70mL)中的溶液中滴加BH₃THF溶液(1.0M,55mL,55mmol)并且将该反应混合物在室温下搅拌过夜。然后用冰浴再次冷却该混合物并且滴加MeOH(20mL)以分解过量的BH₃。将所得混合物搅拌直到无气泡放出,然后加入10%NaOH(10mL)。浓缩该混合物并且将残余物与水(200mL)混合且用EtOAc萃取。通过硅胶

急骤柱色谱法纯化来自旋转蒸发的残余物而得到20.7mmol的化合物3。

1.2结果

下面提供了通过上述方法制备的结构3的典型化合物。

1.2.a 2-溴-5-氯苄醇

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.57(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.49(m, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 5.59(t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)和4.46(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H)ppm。

1.2.b 2-溴-5-甲氧基苄醇

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.42(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.09(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.77(dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, 1H), 5.43(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.44(d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.76(s, 3H)。

实施例2

由化合物2制备化合物3

2.1. 醛的还原

向化合物2($Z=\text{H}$, 10.7mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中加入硼氢化钠(5.40mol)并且将该混合物在室温下搅拌1小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂而得到9.9mmol的化合物3。

2.2结果

下面提供了通过上述方法制备的结构3的典型化合物。

2.2.a 2-溴-5-(4-氰基苯氧基)苄醇

$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$ 2.00(br s, 1H), 4.75(s, 2H), 6.88(dd, $J=8.5$, 2.9Hz, 1H), 7.02(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.62(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)。

2.2.b 2-溴-4-(4-氰基苯氧基)苄醇

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.83(d, 2H), 7.58(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.11(d, 2H), 5.48(t, 1H)和4.50(d, 2H)ppm。

2.2.c 5-(4-氰基苯氧基)-1-茛满醇

M. p. 50-53°C。MS(ESI+): $m/z=252(\text{M}+1)$ 。HPLC: 在254nm处测得的纯度为99.7%, 在220nm处测得的纯度为99.0%。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.80(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.04(d, 2H), 6.98-6.93(m, 2H), 5.27(d, 1H), 5.03(q, 1H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.75-2.64(m, 1H), 2.39-2.29(m, 1H)和1.85-1.74(m, 1H)ppm。

2.2.d 2-溴-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄醇

$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$ 0.20(s, 6H), 0.98(s, 9H), 4.67(br s, 1H), 6.65(dd, $J=8.2$, 2.6Hz, 1H), 6.98(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)。

可以通过该方法生产的化合物的另外实例包括2-溴-4-(3-氰基苯氧基)苄醇; 2-溴-4-(4-氯苯氧基)苄醇; 2-溴-4-苯氧基苄醇; 2-溴-5-(3,4-二氰基苯氧基)苄醇; 2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇; 2-溴-5-氟苄醇; 和1-溴-2-萘甲醇。

实施例3

由化合物3制备化合物4

3.1 保护性烷基化

将化合物3(20.7mmol)溶于CH₂Cl₂(150mL)并且用冰浴冷却至0℃。向在氮气环境中的该溶液中依次加入N,N-二异丙基乙胺(5.4mL,31.02mmol,1.5eq)和氯代甲基甲醚(2mL,25.85mmol,1.25eq)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜并且用NaHCO₃-饱和水洗涤,然后用NaCl-饱和水洗涤。通过硅胶急骤柱色谱法纯化旋转蒸发后的残余物而得到17.6mmol的化合物4。

3.2结果

下面提供了通过上述方法制备的结构4的典型化合物。

3.2.a 2-溴-5-氯-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.63(d,J=8.7Hz,1H),7.50(dd,J=2.4&0.6Hz,1H),7.32(dd,J=8.4&2.4Hz,1H),4.71(s,2H),4.53(s,2H)和3.30(s,3H)ppm。

3.2.b 2-溴-5-氟-1-[1-(甲氧基甲氧基)乙基]苯

¹H-NMR(300.058MHz,CDCl₃)δppm 1.43(d,J=6.5Hz,3H),3.38(s,3H),4.55(d,J=6.5Hz,1H),4.63(d,J=6.5Hz,1H),5.07(q,J=6.5Hz,1H),6.85(m,1H),7.25(dd,J=9.7,2.6Hz,1H),7.46(dd,J=8.8,5.3Hz,1H)。

3.2.c 2-溴-5-氟-1-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯

¹H-NMR(300.058MHz,CDCl₃)δppm 3.04(t,J=6.7Hz,2H),3.31(s,3H),3.77(t,J=6.7Hz,2H),4.62(s,2H),6.82(td,J=8.2,3.2Hz,1H),7.04(dd,J=9.4,2.9Hz,1H),7.48(dd,J=8.8,5.3Hz,1H)。

3.2.d 2-溴-4,5-二氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

¹H-NMR(300.058MHz,CDCl₃)δppm 3.42(s,3H),4.57(d,J=1.2Hz,2H),4.76(s,2H),7.3-7.5(m,2H)。

3.2.e 2-溴-5-氰基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

¹H-NMR(300.058MHz,CDCl₃)δppm 3.43(s,3H),4.65(s,2H),4.80(s,2H),7.43(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),7.66(d,J=8.2Hz,1H),7.82(d,J=4.1Hz,1H)。

3.2.f 2-溴-5-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.48(dd,J₁=1.2Hz,J₂=1.2Hz,1H),7.05(d,J=2.7Hz,1H),6.83(dd,J₁=3Hz,J₂=3Hz,1H),4.69(d,J=1.2Hz,2H),4.5(s,2H),3.74(d,J=1.5Hz,3H),3.32(d,J=2.1Hz,3H)ppm。

3.2.g 1-苄基-1-(2-溴苯基)-1-(甲氧基甲氧基)乙烷

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.70-7.67(m,1H),7.25-7.09(m,6H),6.96-6.93(m,2H),4.61(d,1H),4.48(d,1H),3.36-3.26(m,2H),3.22(s,3H)和1.63(s,3H)ppm。

3.2.h 2-溴-6-氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

¹H-NMR(**300 MHz, CDCl₃**)δ(ppm)3.43(s,3H),4.74(s,2H),4.76(d,J=2.1Hz,2H),7.05(t,J=9.1Hz,1H),7.18(td,J=8.2,5.9Hz,1H),7.40(d,J=8.2Hz,1H)。

3.2.i 2-溴-4-(4-氰基苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.84(d,2H),7.56(d,1H),7.44(d,1H),7.19-7.12(m,3H),4.69(s,2H),4.56(s,2H)和3.31(s,3H)ppm。

3.2.j 2-溴-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

¹H-NMR(**300 MHz, CDCl₃**)δ(ppm)0.19(s,6H),0.98(s,9H),3.43(s,3H),4.59

(s, 2H), 4.75(s, 2H), 6.64(dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H), 6.98(d, J=2.9Hz, 1H), 7.36(d, J=8.5Hz, 1H)。

3.2.k 2-溴-5-(2-氰基苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.41(s, 3H), 4.64(s, 2H), 4.76(s, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.16(td, J=7.6, 0.9Hz, 1H), 7.28(d, J=2.9Hz, 1H), 7.49(ddd, J=8.8, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.56(d, J=8.5Hz, 1H), 7.67(dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H)。

3.2.l 2-溴-5-苯氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.40(s, 3H), 4.62(s, 2H), 4.74(s, 2H), 6.80(dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 7.01(d, J=8.5Hz, 2H), 7.12(t, J=7.9Hz, 1H), 7.19(d, J=2.9Hz, 1H), 7.35(t, J=7.6Hz, 2H), 7.48(d, J=8.5Hz, 1H)。

可以通过这种方法生产的化合物的另外实例包括2-溴-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-甲基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-(甲氧基甲氧基甲基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 1-溴-2-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-苯基-1-(2-溴苯基)-1-(甲氧基甲氧基)乙烷; 2-溴-5-(4-氰基苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-(3-氰基苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-(4-氯苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-苯氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-(3,4-二氰基苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯。

实施例4

由化合物4经过化合物5制备化合物I

4.1 金属化和硼基化

向在-78°C下和氮气环境中的化合物4(17.3mmol)在无水THF(80mL)中的溶液中滴加叔丁基锂或正丁基锂(11.7mL)并且该溶液变棕色。然后,一次注射 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1.93mL, 17.3mmol)并且除去冷却浴。将该混合物在搅拌下逐步温热30分钟,然后使用水浴搅拌2小时。在添加6N HCl(6mL)后,将该混合物在室温下搅拌过夜并且通过TLC分析显示有约50%水解发生。将该溶液旋转蒸发并且将残余物溶于MeOH(50mL)和6N HCl(4mL)中。将该溶液回流1小时并且通过TLC分析显示水解完全。旋转蒸发得到残余物,将其溶于EtOAc中,用水洗涤,干燥,然后蒸发。通过硅胶急骤柱色谱法纯化粗产物而得到具有80%纯度的固体。通过用己烷洗涤进一步纯化固体而得到7.2mmol的I。

4.2 结果

下面提供了结构I的例举化合物的分析数据。

4.2.a 5-氯-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5-氯苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C1)

M.p. 142-150°C。MS(ESI): m/z = 169(M+1, 正)和167(M-1, 负)。HPLC(220nm): 99%纯度。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.30(s, 1H), 7.71(d, J=7.8Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 1H)和4.96(s, 2H)ppm。

4.2.b 1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C2)

M.p. 83-86°C。MS(ESI): m/z = 135(M+1, 正)和133(M-1, 负)。HPLC(220nm): 95.4%纯度。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.14(s, 1H), 7.71(d, J=7.2Hz, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 1H),

7.38(d, J=7.5Hz, 1H), 7.32(t, J=7.1Hz, 1H)和4.97(s, 2H)ppm。

4.2.c 5-氟-3-甲基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C3)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37(d, J=6.4Hz, 3H), 5.17(q, J=6.4Hz, 1H), 7.14(m, 1H), 7.25(dd, J=9.7, 2.3Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.2, 5.9Hz, 1H), 9.14(s, 1H)。

4.2.d 6-氟-1-羟基-1,2,3,4-四氢-2,1-苯并氧杂甲硼烷

6-氟-3,4-二氢苯并[c][1,2]氧杂borinin-1-醇(C4)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.86(t, J=5.9Hz, 2H), 4.04(t, J=5.9Hz, 2H), 7.0-7.1(m, 2H), 7.69(dd, J=8.2, 7.2Hz, 1H), 8.47(s, 1H)。

4.2.e 5,6-二氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5,6-二氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C5)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.94(s, 2H), 7.50(dd, J=10.7, 6.8Hz, 1H), 7.62(dd, J=9.7, 8.2Hz, 1H), 9.34(s, 1H)。

4.2.f 5-氰基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-腈(C6)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.03(s, 2H), 7.76(d, J=8.2Hz, 1H), 7.89(d, J=8.2Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 9.53(s, 1H)。

4.2.g 1,3-二氢-1-羟基-5-甲氧基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5-甲氧基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C7)

M.p. 102-104°C。MS ESI:m/z=165.3(M+1)和162.9(M-1)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.95(s, 1H), 7.60(d, J=8.1Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.88(d, J=8.1Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 3.77(s, 3H)ppm。

4.2.h 1,3-二氢-1-羟基-5-甲基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5-甲基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C8)

M.p. 124-128°C。MS ESI:m/z=148.9(M+1)和146.9(M-1)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.05(s, 1H), 7.58(d, J=7.2Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.13(d, J=7.2Hz, 2H), 4.91(s, 2H), 2.33(s, 3H)ppm。

4.2.i 1,3-二氢-1-羟基-5-羟基甲基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5-(羟基甲基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C9)

MS:m/z=163(M-1, ESI-)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.08(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.27(d, 1H), 5.23(t, 1H), 4.96(s, 2H), 4.53(d, 2H)ppm。

4.2.j 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C10)

M.p. 110-114°C。MS ESI:m/z=150.9(M-1)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.20(s, 1H), 7.73(dd, $J_1=6\text{Hz}$, $J_2=6\text{Hz}$, 1H), 7.21(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.95(s, 2H)ppm。

4.2.k 1,3-二氢-2-氧杂-1-环戊[α]萘

萘并[1,2-c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C11)

M.P. 139-143°C。MS ESI:m/z=184.9(M+1)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.21(s, 1H), 8.28(dd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, J=8.1Hz, 1H), 7.95(d, J=7.5Hz, 1H), 7.59-7.47(m, 3H), 5.09(s, 2H)ppm。

4.2.m 1,3-二氢-6-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

6-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C13)

M.p. 110-117.5°C。MS(ESI):m/z=151(M-1,负)。HPLC(220nm):100%纯度。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.29(s,1H),7.46-7.41(m,2H),7.29(td,1H)和4.95(s,2H)ppm。

4.2.n 3-苄基-1,3-二氢-1-羟基-3-甲基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

3-苄基-3-甲基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C14)

MS(ESI):m/z=239(M+1,正)。HPLC:在220nm处测定的纯度为99.5%,在254nm处测定的纯度为95.9%。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ8.89(s,1H),7.49-7.40(m,3H),7.25-7.19(m,1H),7.09-7.05(m,3H),6.96-6.94(m,2H),3.10(d,1H),3.00(d,1H)和1.44(s,3H)ppm。

4.2.o 3-苄基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

3-苄基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C15)

MS(ESI+):m/z=225(M+1)。HPLC:在220nm处测定的纯度为93.4%。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.08(s,1H),7.63(dd,1H),7.43(t,1H),7.35-7.14(m,7H),5.38(dd,1H),3.21(dd,1H)和2.77(dd,1H)ppm。

4.2.p 1,3-二氢-4-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C16)

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 5.06(s,2H),7.26(ddd,J=9.7,7.9,0.6Hz,1H),7.40(td,J=8.2,4.7Hz,1H),7.55(d,J=7.0Hz,1H),9.41(s,1H)。

4.2.q 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)苄腈(C17)

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δppm 4.95(s,2H),7.08(dd,J=7.9,2.1Hz,1H),7.14(d,J=8.8Hz,1H),7.15(d,J=2.1Hz,1H),7.78(d,J=7.9Hz,1H),7.85(d,J=9.1Hz,2H),9.22(s,1H)。

4.2.r 6-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基氧基)苄腈(C18)

M.p. 148-151°C。MS:m/z=252(M+1)(ESI+)和m/z=250(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为100%,在220nm处测得的纯度为98.7%。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.26(s,1H),7.82(d,2H),7.50(d,1H),7.39(d,1H),7.26(dd,1H),7.08(d,2H)和4.99(s,2H)ppm。

4.2.s 6-(3-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

3-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基氧基)苄腈(C19)

M.p. 146-149°C。MS:m/z=252(M+1)(ESI+)和m/z=250(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度100%,在220nm处测定的纯度为97.9%。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.21(s,1H),7.60-7.54(m,2H),7.50-7.45(m,2H),7.34-7.30(m,2H),7.23(dd,1H)和4.98(s,2H)ppm。

4.2.t 6-(4-氯苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

6-(4-氯苯氧基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C20)

M.p. 119-130°C。MS:m/z=261(M+1)(ESI+)和m/z=259(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为100%,在220nm处测得的纯度为98.9%。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.18(s,1H),7.45-7.41(m,3H),7.29(d,1H),7.19(dd,1H),7.01(d,2H)和4.96(s,2H)ppm。

4.2.u 6-苯氧基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

6-苯氧基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C21)

M.p.95-99°C。MS:m/z=227(M+1)(ESI+)和m/z=225(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为100%,在220nm处测得的纯度为98.4%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.17(s, 1H), 7.43-7.35(m, 3H), 7.28(s, 1H), 7.19-7.09(m, 2H), 6.99(d, 2H)和4.96(s, 2H)ppm。

4.2.v 5-(4-氰基苄基氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-((1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)甲基)苄腈(C22)

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ(ppm)4.90(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.98(dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 7.03(d, J=1.8Hz, 1H), 7.62(d, J=7.9Hz, 1H), 7.64(d, J=8.5Hz, 2H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 9.01(s, 1H)。

4.2.w 5-(2-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)苄腈(C23)

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ(ppm)4.95(s, 2H), 7.0-7.2(m, 3H), 7.32(td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.68(ddd, J=9.1, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.77(d, J=7.9Hz, 1H), 7.91(dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H)。

4.2.x 5-苯氧基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5-苯氧基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C24)

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ(ppm)4.91(s, 2H), 6.94(s, 1H), 6.96(d, J=8.8Hz, 1H), 7.05(d, J=7.6Hz, 2H), 7.17(t, J=7.3Hz, 1H), 7.41(t, J=7.3Hz, 2H), 7.70(d, J=8.5Hz, 1H), 9.11(s, 1H)。

4.2.y 5-[4-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯氧基]-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

N,N-二乙基-4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)苯甲酰胺(C25)

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ(ppm)1.08(br s, 6H), 3.1-3.5(m, 4H), 4.93(s, 2H), 7.0-7.1(m, 4H), 7.37(d, J=8.5Hz, 2H), 7.73(d, J=7.9Hz, 1H), 9.15(s, 1H)。

4.2.z 1,3-二氢-1-羟基-5-[4-(吗啉代羰基)苯氧基]-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)苯基)(吗啉代)甲酮(C26)

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ(ppm)3.3-3.7(m, 8H), 4.93(s, 2H), 7.0-7.1(m, 4H), 7.44(d, J=8.8Hz, 2H), 7.73(d, J=7.9Hz, 1H), 9.16(s, 1H)。

4.2.aa 5-(3,4-二氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)邻苯二甲腈(C27)

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ(ppm)4.97(s, 2H), 7.13(dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 7.21(d, J=1.5Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.81(d, J=7.9Hz, 1H), 7.82(d, J=2.6Hz, 1H), 8.11(d, J=8.5Hz, 1H), 9.26(s, 1H)。

4.2.ab 6-苯硫基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

6-(苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C28)

M.p. 121-124°C。MS:m/z=243(M+1)(ESI+)和m/z=241(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为99.6%,在220nm处测得的纯度为99.6%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.25(s, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.29-7.23(m, 3H)和4.98(s, 2H)ppm。

4.2.ac 6-(4-三氟甲氧基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C29)

M.p. 97-101°C。MS:m/z=311(M+1)(ESI+)和m/z=309(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为100%,在220nm处测得的纯度为100%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.20(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.37(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.08(d, 2H)和4.97(s, 2H)ppm。

4.2.ad 5-(N-甲基-N-苯基磺酰氨基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯-N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基)-N-甲基苯磺酰胺(C30)

M.p. 85-95°C。MS:m/z=304(M+1)(ESI+)和m/z=302(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为96.6%,在220nm处测得的纯度为89.8%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.23(s, 1H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.56(t, 2H), 7.50(d, 2H), 7.16(s, 1H), 7.03(d, 1H), 4.91(s, 2H)和3.14(s, 3H)ppm。

4.2.ae 6-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C31)

M.p. 126-129°C。MS:m/z=257(M+1)(ESI+)和m/z=255(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为98.4%,在220nm处测得的纯度为98.4%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.14(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, 1H), 6.98(d, 2H), 6.95(d, 2H), 4.93(s, 2H)和3.73(s, 3H)ppm。

4.2.af 6-(4-甲氧基苯硫基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C32)

M.p. 95-100°C。MS:m/z=272(M+), 273(M+1)(ESI+)和m/z=271(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为100%,在220nm处测得的纯度为99.2%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.20(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.39-7.28(m, 4H), 6.98(d, 2H), 4.93(s, 2H)和3.76(s, 3H)ppm。

4.2.ag 6-(4-甲氧基苯基磺酰基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C33)

M.p. 180-192°C。MS:m/z=305(M+1)(ESI+)和m/z=303(M-1)(ESI-)。HPLC:在254nm处测得的纯度为96.8%,在220nm处测得的纯度为95.5%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.46(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.85(d, 2H), 7.61(d, 1H), 7.11(d, 2H), 5.02(s, 2H)和3.80(s, 3H)ppm。

4.2.ah 6-(4-甲氧基苯基亚磺酰基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C34)

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.37(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.59(d, 2H), 7.53(d, 1H), 7.07(d, 2H), 5.00(s, 2H)和3.76(s, 3H)ppm。

4.2.ai 5-三氟甲基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C35)

M.p. 113-118°C。MS: $m/z = 203(M+1)$ (ESI+) 和 $m/z = 201(M-1)$ (ESI-)。HPLC: 在 254nm 处测得的纯度为 100%，在 220nm 处测得的纯度为 100%。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.48(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.67(d, 1H) 和 5.06(s, 2H) ppm。

4.2.aj 4-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-4-基氧基)苄腈(C36)

对于 4-氟苄腈和取代的酚之间的偶联反应以产生原料 2, 参见 Igarashi, S.; 等人 Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2000), 48(11), 1689-1697。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 4.84(s, 2H), 7.08(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.45(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

4.2.ak 5-(3-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

3-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)苄腈(C37)

对于 3-氟苄腈和取代的酚之间的偶联以产生原料 2: 参见 Li, F. 等人, Organic Letters (2003), 5(12), 2169-2171。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 4.93(s, 2H), 7.0-7.1(m, 2H), 7.3-7.4(m, 1H), 7.5-7.7(m, 3H), 7.75(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H)。

4.2.al 5-(4-羧基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)苯甲酸(C38)

向 C17 中获得的 5-(4-氰基苯氧基)-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯 (430mg, 1.71mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中加入 6mol/L 氢氧化钠 (2mL) 并且将该混合物回流 3 小时。加入盐酸 (6mol/L, 3mL) 并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (乙酸乙酯), 随后与二异丙醚一起研磨而得到目标化合物 (37mg, 8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4.94(s, 2H), 7.0-7.1(m, 4H), 7.76(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 9.19(s, 1H), 12.8(br s, 1H)。

4.2.am 1-羟基-1,3-二氢-5-[4-(四唑-1-基)苯氧基]-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯

5-(4-(1H-四唑-5-基)苯氧基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C39)

将 5-(4-氰基苯氧基)-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯 (200mg, 0.797mmol)、叠氮化钠 (103mg, 1.59mmol) 和氯化铵 (85mg, 1.6mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的混合物在 80°C 下搅拌 2 天。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用水和盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (乙酸乙酯), 随后与乙酸乙酯一起研磨而得到目标化合物 (55mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4.95(s, 2H), 7.0-7.1(m, 2H), 7.23(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.76(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 9.18(br s, 1H)。

实施例 5

由化合物 2 经过化合物 6 制备 I

5.1 催化硼基化、还原和环化

将 2 (10.0mmol)、双(频哪酸根合)二硼 (2.79g, 11.0mmol)、PdCl₂(dppf) (250mg, 3mol%) 和乙酸钾 (2.94g, 30.0mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 中的混合物在 80°C 下搅拌过夜。

加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂。将粗产物溶于四氢呋喃(80mL),然后加入高碘酸钠(5.56g,26.0mmol)。在室温下搅拌30分钟后,加入2N HCl(10mL)并且将该混合物在室温下搅拌过夜。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且用乙醚处理残余物而得到6.3mmol的相应烃基代硼酸。向获得的烃基代硼酸(0.595mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入硼氢化钠(11mg,0.30mmol)并且将该混合物在室温下搅拌1小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到0.217mmol的I。

5.2结果

下面提供了结构I的典型化合物的分析数据。

5.2.a 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯(C10)

在4.2.j中列出了该化合物的分析数据。

实施例6

由化合物3制备化合物I

6.1 一罐硼基化和环化

在-78℃下和氮气环境中,在15分钟期间向3(4.88mmol)和硼酸三异丙酯(1.35mL,5.86mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中滴加正-丁基锂(在己烷中1.6mol/L;6.7mL,10.7mmol)并且将该混合物搅拌2小时,同时升温至室温。用2N HCl使反应猝灭并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物且用戊烷处理而得到0.41mmol的化合物I。

6.2结果

下面提供了结构I的典型化合物的分析数据。

6.2.a 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯(C10)

在4.2.j中列出了该化合物的分析数据。

实施例7

由化合物3制备化合物I

7.1 蒸馏下的一罐硼基化和环化

向3(4.88mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入硼酸三异丙酯(2.2mL,9.8mmol)并且将该混合物在回流下加热1小时。在减压下除去溶剂、产生的异丙醇和过量的硼酸三异丙酯。将残余物溶于四氢呋喃(10mL)并且冷却至-78℃。在10分钟期间滴加正-丁基锂(3.2mL,5.1mmol),并且搅拌混合物1小时,同时升温至室温。用2N HCl使反应猝灭并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物得到1.54mmol的化合物I。

7.2结果

下面提供了结构I的典型化合物的分析数据。

7.2.a 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯(C10)

在4.2.j中列出了该化合物的分析数据。

实施例8

由化合物7制备化合物8

8.1 溴化

向化合物7(49.5mmol)在四氯化碳(200mL)中的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(8.81g, 49.5mmol)和N,N-偶氮异丁腈(414mg, 5mol%)并且将该混合物在回流下加热3小时。加入水并且用氯仿萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂而得到粗的甲基-溴化中间体8。

实施例9

由化合物8制备化合物3

9.1 羟基化

向化合物8的粗品(49.5mmol)中加入二甲基甲酰胺(150mL)和乙酸钠(20.5g, 250mmol)并且将该混合物在80°C下搅拌过夜。加入水并且用乙醚萃取该混合物。用水和盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂。向残余物中加入甲醇(150mL)和1N氢氧化钠(50mL)并且将该混合物在室温下搅拌1小时。在减压下将该反应混合物浓缩至约三分之一体积。加入水和盐酸并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用水和盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物,随后与二氯甲烷一起研磨而得到21.8mmol的化合物3。

9.2 结果

下面提供了通过上述方法制备的结构3的典型化合物。

9.2.a 2-溴-5-氰基苄醇

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.51(d, J=5.9Hz, 2H), 5.67(t, J=5.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.80(s, J=8.2Hz, 1H), 7.83(d, J=2.0Hz, 1H)。

可以通过这种方法生产的化合物的另外实例包括2-溴-5-(4-氰基苯氧基)苄醇。

实施例10

由化合物2制备化合物9

10.1 反应

将化合物2(20.0mmol)、氯化(甲氧基甲基)三苯基磷鎓(8.49g, 24.0mmol)和叔丁醇钾(2.83g, 24.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。用6N HCl使反应猝灭并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用水(x2)和盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂。向残余物中加入四氢呋喃(60mL)和6N HCl并且将该混合物在回流下加热8小时。加入水并且用乙醚萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂而得到16.6mmol的化合物9。

实施例11

步骤13的制备方法

11.1 反应

在氮气环境中回流化合物I在合适的醇溶剂($\text{R}^1\text{-OH}$)中的溶液,然后蒸馏以除去醇而得到相应的酯。

实施例12

由化合物Ia制备化合物Ib

12.1 反应

向化合物Ia在甲苯中的溶液中加入氨基醇并且收集沉淀的固体而得到化合物Ib。

12.2结果

在80℃下将(500mg, 3.3mmol)溶于甲苯(37mL)内并且加入乙醇胺(0.20mL, 3.3mmol)。将该混合物冷却至室温,然后使用冰浴冷却,并且过滤而得到C40,为白色粉末(600.5mg, 94%)。

12.2a 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯的乙醇胺加合物(C40)

$^1\text{H-NMR}$ (**300 MHz, DMSO- d_6**) δ (ppm) 2.88(t, J=6.2Hz, 2H), 3.75(t, J=6.3Hz, 2H), 4.66(s, 2H), 5.77(br, 2H), 6.85-6.91(m, 2H), 7.31(td, J=7.2, 1.2Hz, 1H)。

实施例13

制剂

可以在下列三种漆制剂和一种溶剂制剂中任意一种中使用治疗上有效量的本文所述化合物,将本发明的化合物给予患者。该漆制剂提供了良好的耐久性,而溶剂制剂提供了良好的便于使用性。还可以使用喷雾剂、涂漆(paint-on lacquer)、滴剂等施用这些化合物。

1. 1:4丙二醇:乙醇;1:10wt/vol本发明的化合物;
2. 1:4聚(乙烯基甲基醚-交替(alt)-马来酸-丁酯):乙醇;1:10wt/vol本发明的化合物;
3. 56%乙醇;14%水;15%聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯);5%癸二酸二丁酯;10%本发明的化合物;
4. 55%乙醇;15%乙酸乙酯;15%聚(乙酸乙烯酯);5%癸二酸二丁酯;10%本发明的化合物。

这些制剂的制备为本领域众所周知的并且可以在参考文献,诸如上文的Remington: The Science and Practice of Pharmacy中找到。

实施例14

抗真菌MIC测试

所有MIC测试均遵循National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)对酵母(M27-A2 NCCLS)和丝状真菌的抗微生物测试的指导原则(Pfaller等,NCCLS公开号M38-A-Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS; 2002 (Vol. 22, NO. 16),但鳞斑霉属(Malassezia)物种除外,将其在尿素培养基中培养(Nakamura等, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, 44(8)第2185-2186页)。在图1中提供了MIC的测试结果。

实施例15

角蛋白试验

许多抗真菌药强力结合角蛋白,而角蛋白不仅降低其抗真菌功效,而且还可以限制其透入指甲。通过Tatsumi, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 46(12):3797-3801 (2002)中所述的方法测定了所述化合物对角蛋白粉末的亲合力。

在图1中提供了几种本发明化合物在有和没有5%角蛋白存在下对深红色发癣菌的MIC数据的比较。

实施例16

(C10)抗真菌活性谱

(C10)是为用作局部用抗真菌治疗剂研发的新化合物。本研究的目的在于测定(C10)对19种测试真菌株的最低抑制浓度(MIC),所述测试真菌株包括:烟曲霉(*A.fumigatus*)、白色假丝酵母(*C.albicans*,既是氟康唑敏感性又是低抗性株)、假丝酵母属*glabrata*(*C.glabrata*)、克鲁斯氏假丝酵母(*C.krusei*)、新型隐球酵母(*C.neoformans*)、近平滑假丝酵母(*C.parapsilosis*)、热带假丝酵母(*C.tropicalis*)、絮状表皮癣菌(*E.floccosum*)、茄病镰孢(*F.solani*)、比糠状鳞斑霉(*M.furfur*)、*Malassezia pachydermatis*(*M.pachydermatis*)、*Malassezia sympodialis*(*M.sympodialis*)、小孢子菌属*audouinii*(*M.audouinii*)、犬小孢子菌(*M.canis*)、石膏状小孢子菌(*M.gypseum*)、须发癣菌(*T.mentagrophytes*)、深红色发癣菌(*T.rubrum*)、切断发癣菌(*T.tonsurans*)。在接触不同浓度的(C10)后,评价真菌生长。此外,还测定了在有5%角蛋白粉末存在下(C10)对深红色发癣菌的MIC和(C10)对深红色发癣菌和须发癣菌的最低杀真菌浓度(MFC)。将环吡酮和/或特比萘芬和/或氟康唑和/或伊曲康唑用作对比物并且按照类似方式测试。在NAEJA Pharmaceutical, Inc.进行这些研究。

材料与amp;方法

(C10)获自Anacor Pharmaceuticals, Inc.(Palo Alto, CA, USA)。ATCC株获自ATCC (Manassas, VA, USA)。环吡酮胺获自Sigma-Aldrich Co.(St.Louis, MO, USA)。特比萘芬、氟康唑和伊曲康唑在NAEJA Pharmaceutical Inc.(Edmonton, AB, Canada)合成,用于这些标准品的实验操作步骤和分析数据储存在NAEJA档案中。

所有MIC测试均遵循National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)对酵母和丝状真菌的抗微生物测试的指导原则(Pfaller等, 2002),但鳞斑霉属物种除外,将其在尿素培养基中培养(Nakamura等, 2000)。将微量培养基稀释方法用于测试(C10)对19种测试真菌株的体外活性。简言之,将化合物溶于DMSO并且用无菌水稀释成工作储备液。在96-孔板中制备工作储备液的2倍连续稀释液并且加入培养基。培养基为RPMI, RPMI+MOPS,改进的RPMI或改进的尿素培养基。用真菌混悬液接种平板得到 $0.5-2.5 \times 10^3$ 个细胞/毫升的酵母或 $0.4-5 \times 10^4$ CFU/毫升的丝状真菌的最终接种物尺寸且然后在35°C下孵育24-168小时。DMSO的终浓度不超过5%。将MIC定义为与不含药物的对照相比导致生长90%以上减少的最低浓度。将MFC定义为与不含药物的对照相比杀灭90%以上真菌的最低浓度。

结果和结论

(C10)和参比化合物对19种真菌株的MIC结果如图2中所示。C10对2种真菌株的MFC结果如表2中所示。(C10)具有的对所测试的所有真菌的MIC值在 $0.25-2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内。向培养基中添加5%角蛋白粉末不会影响对深红色发癣菌的MIC。(C10)具有对深红色发癣菌和须发癣菌的杀真菌活性,其MFC值分别为8和 $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。参比化合物具有NCCLS定义范围内的MIC值。

实施例17

通过LC/MS/MS测定本发明化合物的溶解度、稳定性和Log P

通过下列方法测定C10的溶解度、室温稳定性和Log P。

试剂和标准品:

乙醇:200 proof ACS级(EM Science, Gibbstown, NJ, USA);辛醇(辛醇):辛基醇(EM

Science, Gibbstown, NJ, USA); 乙腈: HPLC级 (Burdick&Jackson, Muskegon, MI, USA); 乙酸铵: 批号3272X49621 (Mallinckrodt, Phillipsburg, NJ, USA); C10: 批号A032-103 (Anacor Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, USA); 对-硝基苯酚 (PNP): 批号OGN01 (TCI America, Portland, OR, USA); 水: 去离子水 (来自Millipore systems, Billerica, MA, USA)。

溶解度

通过剧烈搅拌达正辛醇和水两种溶剂的混合物直到12小时, 将它们相互预饱和并且让该混合物分离。通过将10 μ L 20, 40, 200, 1000和5000 μ g/mL C10的DMSO溶液添加到预饱和的正辛醇或水中, 测定在各溶剂中的溶解度。将样品涡旋10秒后, 以约3000rpm将样品离心10分钟。进行视觉检查以便确定样品是否澄清或在管底部上是否已经形成粒状沉淀。

Log P

将2X终浓度的C10(10 μ L的5000 μ g/mL)加入到0.5mL预饱和的正辛醇中并且混合。加入等体积(0.5mL)的预饱和水, 涡旋混合且然后在旋转振荡器上混合1小时和24小时, 在约25 $^{\circ}$ C下按照一式三份进行。通过在约2000rpm下离心5分钟分离有机层和水层。取出25 μ L辛醇(上)层并且置于预先标记的试管中。取出25 μ L水层(下), 小心以避免辛醇污染并且置于预先标记的试管中。

室温下的稳定性

按照一式三份将C10(10 μ L的5000 μ g/mL)加入到0.5mL正辛醇和0.5mL水二者中。混合样品。在0小时和24小时时, 将样品储存在约-20 $^{\circ}$ C下。将25 μ L样品用于分析。

萃取程序C10

就辛醇样品而言, 加入包含内标的25 μ L乙醇, 25 μ L水和300 μ L乙腈。就水样品而言, 加入包含内标的25 μ L乙醇, 25 μ L辛醇和300 μ L乙腈[60mL乙腈加入6 μ L PNP(1000 μ g/mL)]。就校准物而言, 加入包含内标的25 μ L辛醇, 25 μ L水和300 μ L乙腈。将样品涡旋10秒。将200 μ L有机层转入澄清的去活化的自动采样器小瓶内。

计算

将1/浓度加权线性回归用于对C10的定量。使用Analyst第1.3版, Applied Biosystems对峰面积全部进行积分。就C10而言, 将分析物与内标PNP的峰面积比用于所有定量。

按照下述等式计算分配系数(P):

$$P = \frac{[\text{样品浓度}]_{\text{辛醇}}}{[\text{样品浓度}]_{\text{水}}}$$

$$\text{Log } P = \log_{10}(\text{分配系数})$$

结果:

正如表17A中所示, C10在辛醇和水二者中的溶解度在测试浓度范围内极佳。

表17A. C10在水和辛醇中的溶解度

目标浓度 (μ g/mL)	水, 目测	辛醇, 目测
0.800	澄清	澄清
4.00	澄清	澄清
20.0	澄清	澄清
100	澄清	澄清

表17B表示1小时和24小时后对C10的log P测定结果。1小时后log P的平均值为1.97(n=3)。24小时后在辛醇和水层二者中的浓度保持相同。24小时后的log P平均值为1.93(n=3)。

表17B. C10的Log P

样品	水中的浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	辛醇中的浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	Log P
1h-1	1.26	108	1.93
1h-2	1.21	103	1.93
1h-3	1.05	115	2.04
24h-1	1.27	104	1.91
24h-2	1.17	109	1.97
24h-3	1.28	99.0	1.89

在不进行连续混合的情况下在24小时期间,在室温下开始对C10的稳定性研究。表17C显示了C10在纯水和辛醇中在24小时期间是稳定的。

表17C. 24小时后在室温下C10的水和辛醇稳定性

样品	平均值 ($\mu\text{g/mL}$)	SD	相对于 0g, 24 小时 保留的百分比
水-0 小时	82.5	3.72	115
水-24 小时	95.0	21.4	
辛醇-0 小时	115	3.06	93
辛醇-24 小时	107	6.11	

实施例18

C10透入人指甲的测定

基于Hui等,Journal of Pharmaceutical Sciences,91(1):189-195(2002)中的方案(“Hui方案”)进行双指甲穿透研究。本研究的目的在于测定和比较在溶媒中的C10相对于在市售漆(Penlac[®])中的8%环吡酮(以w/w计)在体外穿透和分布入人甲板。

材料和方法

测试制品和剂型

由Dermick(Berwyn,PA)制备在市售漆中的8%环吡酮(以w/w计)。测定化学品的放射性化学纯度和比活分别为>95%和12.5mCi/mmol。

本研究由两组组成。剂型的组成(重量%)如下:

4组中的放射性标记的活性化合物。

组*	给药 (x 14 天)	测试化学品 (%)	放射性 (每 10 μ L)
A (C10)	qd	10	0.19 μ Ci
C (环吡酮)	qd	8	0.22 μ Ci

*A=C10组,C=环吡酮组

人指甲

从成年人尸体中采集健康人指甲板并且储存在0-40C的密闭容器中。在实验前,用生理盐水轻轻地洗涤指甲板以除去任何污染,然后通过将它们置于用生理盐水浸湿的布上3小时再水化。将指甲样品随机选入4组中。

给药和表面洗涤操作步骤

制备制剂:

就 14 C-C10(A组)和 14 C-环吡酮(C组)而言,每组的放射性分别为约 0.19 ± 0.01 和 $0.22 \pm 0.03 \mu$ Ci/10 μ L溶液。

实验操作步骤:

研究 天	A组		C组			
	洗涤	剂量	样品	洗涤	剂量	样品
1		D			D	
2	W	D		W	D	
3	W	D	C	W	D	C
4	W	D		W	D	
5	W	D		W	D	
6	W	D	C	W	D	C
7	W	D		W	D	
8	W	D		W	D	
9	W	D	C	W	D	C
10	W	D		W	D	
11	W	D		W	D	
12	W	D	C	W	D	C
13	W	D		W	D	
14	W	D		W	D	
15	W		C, N	W		C, N

W=给药前每天一次(9~10AM)。

D=每天一次(9~10AM)。

C=在局部给药前表面洗涤后改变/取样棉球。

N=指甲取样。

洗涤操作步骤

早晨在下一次给药前10分钟开始表面洗涤,如下在一个周期中用棉签洗涤指甲的表面:

用无水乙醇浸湿棉签,然后
用无水乙醇浸湿棉签,然后
用50% IVORY液体皂浸湿棉签,然后
用蒸馏水浸湿棉签,然后
用蒸馏水浸湿最后的棉签。

通过将棉签折断放入闪烁玻璃瓶收集并且混合来自每个周期的每个指甲的洗涤样品。将3.0mL甲醇等分试样加入到每一小瓶中以便提取测试物质。用液体闪烁计数器测定每一样品的放射性。

孵育系统

将特氟隆单腔室扩散池(PermeGear, Inc., Hellertown, PA)用于容纳每个指甲。为了接近生理条件,将用0.1mL生理盐水浸湿的小棉球置于腔室内以充当指甲床且为指甲板提供水分。每3天通过入口将0.1mL生理盐水注入腔室以保持棉球湿润。将指甲板置于接受器(1.0cm直径和0.5cm高)内的边缘上。指甲的前侧(内部)表面面向下放置并且置于湿棉球上。将所述池置于平台上,该平台位于充满了饱和磷酸钠溶液的大玻璃贮槽中以使所述池的恒定湿度保持为40%。

取样仪器

指甲取样仪器具有两个部件,即指甲样品台和钻头。指甲取样台由铜制指甲固定器、三个调整器和指甲粉俘获器组成。三个调整器能够在垂直方向上运动。第一个粗调整器(在上部)用于改变铜制池并且从俘获器中取粉末样品。另外两个调整器(下部)用于取样过程。第二个粗调整器能够运动25mm并且精细的调整可以提供0.20mm运动。指甲粉俘获器位于铜制池与切削器之间。俘获器的内部形状为倒置的漏斗并且漏斗末端与真空连接。通过将圆形滤纸放入漏斗内部,在取样过程中在滤纸上俘获指甲粉样品。

取样操作步骤

在完成孵育期后,将指甲板从扩散池转入清洁的铜制指甲固定器以便进行取样过程。将指甲板倒置,使得前侧(甲床)表面现在面向上和背侧(外侧)给药表面面向下。铜制指甲固定器具有开口,此时它位于所述台的上部。当取样过程开始时,调整粗调整器以便移动所述台的位置直到指甲板恰好接触切削器的顶端。然后启动钻头并且启动精细调整器以便将所述台推进至更接近钻头,取出指甲芯样品。在上述过程后,从指甲的前侧(甲床)表面中心处收集深约0.40-0.50mm且直径为7.9mm的粉末状指甲样品。

将粉末状指甲样品采集入玻璃闪烁小瓶并且称重。将5.0mL Packard soluene-350 (Packard Instrument Company, Meriden, CT)的等分试样加入到闪烁小瓶中以便溶解粉末。将指甲中心的上部、中间和背侧层,其中包括剂量施用区域切成直径与取样区域相同,然后放入含有5.0mL packard soluene-350的玻璃闪烁小瓶内。另外将指甲的剩余部分置于含有5.0mL packard soluene-350的玻璃闪烁小瓶中。

根据在钻孔和采集粉末核心前后指甲板的重量差异,测定取出的指甲样品的量。

放射性测定

使用Model 1500液体闪烁计数器(Packard Instrument Company, Downer Grove, IL)进行所有放射性测定。使用猝灭和未猝灭的标准品的密封样品,按照仪器手册的详细描述核准计数器的精确度。 ^{14}C 计数效率等于或大于95%。将用packard soluene-350预处理的所有指甲样品在40℃下孵育48小时,随后添加10mL闪烁混合物(cocktail)(HIONIC-FLUOR, Packard Instrument Company, Meriden, CT)。将其它样品(标准剂量,表面洗涤物和垫料材料)与Universal ES闪烁混合物(ICN Biomedicals, Costa Mesa, CA)直接混合。对背景对照和测试样品的放射性计数各3分钟。

数据分析

通过手动将所有样品计数(表示为dpm)转制成计算机化的表格程序(Microsoft Excel)。将每一时间点的指甲、垫料材料和洗涤样品中测试化学品当量的单个值和平均值(\pm S.D.)的量表示为dpm, μCi , 百分比给药剂量和毫克当量。由基于每个 ^{14}C -测试化学品的比活性的数值计算 ^{14}C -标记的测试化学品的浓度。从制造商获得局部用制剂中未标记的测试化学品的浓度信息。测试化学当量的总浓度为 ^{14}C -标记的测试化学品浓度和未标记的测试化学品浓度的总和。由基于样品的放射性和总毫克测试化学品当量和测试化学品的放射性之比的那些值计算每个指甲样品中测试化学当量的总量的值。通过除以样品的重量进一步使数据归一化。通过学生t-检验来分析来自每两组的指甲样品的统计学显著性。

结果

指甲样品的特征

就两组(A组和C组)而言,收集全指甲板的厚度、通过切削器取出的下表面芯样品的深度、全指甲厚度的百分比和粉状指甲样品的实际重量。在两组之间未发现统计学差异($P > 0.05$)。

指甲中重量归一化的C10和环吡酮当量

图3显示了总结的在指甲样品的每部分(层)中的归一化药物当量。在重量归一化后,在背侧/中间中心、下侧/中间中心和指甲样品剩余部分中的C10当量浓度明显高于环吡酮当量的浓度($p \leq 0.002$)。

在棉球指甲支撑床中的C10和环吡酮当量

图4显示了总结的在支撑床棉球样品中C10和环吡酮当量。与在指甲板样品中重量归一化的C10当量类似,A组中每个棉球样品中C10当量的绝对量(14天给药后)明显高于C组中环吡酮的绝对量($p \leq 0.004$)。这两种测试化学品的差异为250倍。

14-天处理后 ^{14}C -C10和 ^{14}C -环吡酮的放射性的质量差额

表5显示了总结的从洗涤物、指甲样品和支撑床棉球样品中的放射性回收率。在A组和C组中碳-14的累积放射性回收率分别为施用剂量的 88 ± 9.21 和 $89 \pm 1.56\%$ 。放射性标记的物质占88%。

结论

在本研究中,研究了使用4种不同给药和洗涤方法的在Anacor局部用制剂中的 ^{14}C -C10和 ^{14}C -环吡酮(在市售漆中8%w/w)透入人指甲的透入率。

结果表明与 ^{14}C -环吡酮相比,更大量的 ^{14}C -C10透入指甲更深的部分。表3和4显示A组中指甲层和棉球支撑床的腹侧/中间中心内 ^{14}C -C10当量的量在14-天给药期后在统计

学意义上高于($p \leq 0.002$)C组。

实施例19

C10透入人指甲的测定

本研究的目的在于在全规模实验中使用MedPharm's **TurChub®**模型评价并且比较C10在简单溶媒中的甲周(perungual)吸收(参见<http://www.medpharm.co.uk>;特别是<http://www.medpharm.co.uk/downloads/skin%20and%20nail%20dec%202003.pdf>; 2006年2月14日浏览)。进行6次包括C10的平行测定并且将制剂Y(在商品漆中8%环吡酮(以w/w计)和Z(Locory,在商品漆中5%阿莫罗芬(以w/v计)用作参比制剂。

下列物质用于这些实验。在不进行任何改变的情况下使用这些物质。

在总共5天的持续时间内每天将剂量为在50:50丙二醇:乙酸乙酯中 $40\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 的测试化合物C10施用于全厚度指甲样品上。还施用两种相同剂量的参比制剂。

抑制实验的**TurChub®**区

使用抑制测定区,测试安慰剂、在溶媒中的试验物C10和参比制剂Y和Z它们在透过全厚度人指甲后对深红色发癣菌(深红色发癣菌)生长的抑制作用。

制剂功效测试

图5-9显示了获自抑制试验的TurChub区的结果。可以观察到C10为有效的抗真菌剂,它可以穿透全厚度指甲以引起对靶生物深红色发癣菌的作用。使用参比制剂Y和Z或C10的安慰剂未观察到抑制区。将使用C10的实验重复第二次以证实该结果并且可以从图6和7中观察到C10在第一次实验中表现出100%,67%,46%,57%,38%和71%的抑制区并且在第二次实验中表现出74%,86%,100%,82%,100%和84%的抑制区。从指甲至观察到的第一个生长点进行测定。

从使用抑制试验的MedPharm's TurChub区作为测试系统获得的结果中发现,测试物C10为强力抗真菌剂并且表现出优于商购参比制剂Y和Z的结果。从这些实验中显示出该化合物可透过全厚度指甲屏障而表现出抗真菌活性。

实施例20

C10透入人指甲的测定:剂量响应

测定透入人指甲的最佳剂量响应范围为1%—15%。如下进行测定最佳剂量响应的实验。

对来源于相同尸体的指甲进行不同测试化合物浓度的试验。将尸体指甲水合过夜,切成4个等同大小的方块并且放置在单独的泊洛沙姆支持物上。将测试制品在漆中配制成1%,2.5%,5%,7.5%,10%和15%w/v。将 $40\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 剂量施用于指甲片的中心并且将指甲保持24小时。从泊洛沙姆支持物上取下指甲。使用LC/MS/MS分析泊洛沙姆支持物上的化合物量。

实施例21

吡啶基氧硼杂环戊二烯的制备

21a. 金属化和硼基化

在 -78°C 在氮气下向3-溴-4-羟基甲基吡啶(10.7mmol)和 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (2.73mL , 11.9mmol) 在无水THF(20mL)中的溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ (13.6mL , 21.8mmol)。然后移去冷却浴。在搅拌下将混合物逐渐加温30分钟然后用水浴搅拌2小时。然后添加盐水并使用6N HCl将pH调节到

7.用THF(x2)洗涤混合物并将水层(含有产物)蒸发至干。用THF洗涤残余物并将产物萃取到乙醇中(x2)。在真空中除去乙醇,将水添加到残余物中并在真空中除去。添加甲苯并在真空中除去甲苯。将得到的残余物与乙醚共研磨并通过过滤收集产物以得到C12。

21b. 7-羟基-2,1-氧硼杂环戊烷并[5,4-c]吡啶[[1,2]氧硼杂环戊二烯并(boro)lo[3,4-c]吡啶-1(3H)-醇](C12)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5.00(s, 2H), 7.45(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.57(d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.91(s, 1H), 9.57(s, 1H)。ESI-MS m/z 134(M-H) $^-$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{BNO}_2=135$ 。

实施例22

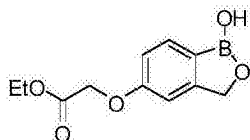
环状二烷基代硼酸酯

另外的化合物可以通过本文描述的方法进行制备。通过选择适当的原料例如化合物1或化合物3,实施例1-7可用于制备下列化合物。当熔点可测时,提供这些化合物的熔点表征。

22. 结果

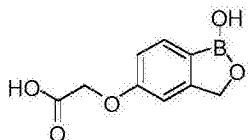
结构I的典型化合物的分析数据提供如下。

22a 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)乙酸乙酯(C41)



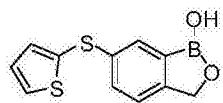
M.P. 134-137°C。典型的原料:2-(4-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)乙酸乙酯。

22b 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)乙酸(C42)



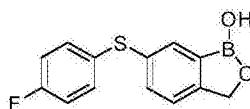
M.P. 163-166°C。典型的原料:乙基2-(4-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)乙酸酯。皂化相应的酯后得到标题化合物。

22c 6-(噻吩-2-基硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C43)



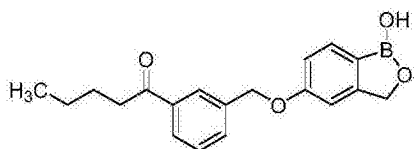
M.P. 99-104°C。典型的原料:(2-溴-4-(噻吩-2-基硫基)苯基)甲醇。

22d 6-(4-氟苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C44)



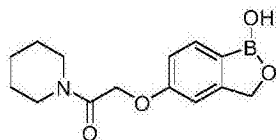
M.P. 135-138°C。典型的原料:(2-溴-4-(4-氟苯硫基)苯基)甲醇。

22e 1-(3-((1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)甲基)苯基)戊-1-酮(C45)



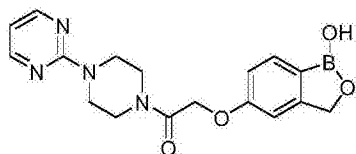
M.P. 96-98°C。典型的原料：1-(3-((4-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)甲基)苯基)戊-1-酮。

22f 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)-1-(哌啶-1-基)乙酮(C46)



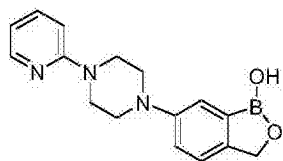
M.P. 158-163°C。典型的原料：2-(4-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)-1-(哌啶-1-基)乙酮。

22g 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)-1-(4-(咪啶-2-基)哌啶-1-基)乙酮(C47)



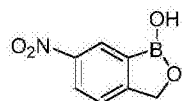
M.P. 190-195°C。典型的原料：2-(4-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)-1-(4-(咪啶-2-基)哌啶-1-基)乙酮。

22h 6-(4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C48)



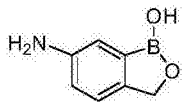
M.P. 135-138°C。典型的原料：(2-溴-4-(4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基)苯基)甲醇。

22i 6-硝基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C49)



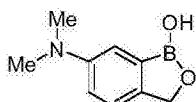
M.P. 163-171°C。典型的原料：苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。对于制备，参见JACS 82,2172,1960。

22j 6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C50)



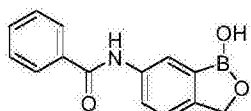
M.P. 145-148°C。典型的原料：6-硝基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22k 6-(二甲氨基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C51)



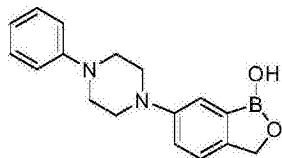
M.P. 120-123°C。典型的原料：6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22l N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基)苯甲酰胺(C52)



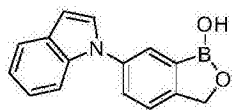
M.P. 186–193°C。典型的原料：6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22m 6-(4-苯基哌嗪-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C53)



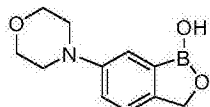
M.P. 159–161°C。典型的原料：(2-溴-4-(4-苯基哌嗪-1-基)苯基)甲醇。

22o 6-(1H-咪唑-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C55)



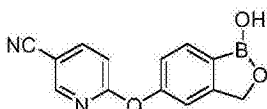
M.P. 135–140°C。典型的原料：(2-溴-4-(1H-咪唑-1-基)苯基)甲醇。

22p 6-吗啉代苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C56)



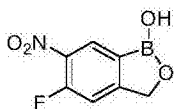
M.P. 128–132°C。典型的原料：(2-溴-4-吗啉代苯基)甲醇。

22q 6-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)烟碱腈(C57)



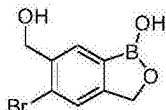
M.P. 193–198°C。典型的原料：6-(4-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)烟碱腈。

22r 5-氟-6-硝基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C58)



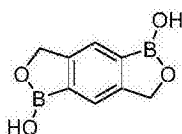
M.P. 162–167°C。典型的原料：5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22s 5-溴-6-(羟基甲基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C59)



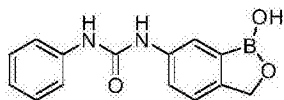
M.P. >257°C。典型的原料：(2,5-二溴-4-(甲氧基甲基)苯基)甲醇。

22t 3,7-二氢-1,5-二羟基-1H,3H-苯并[1,2-c:4,5-c']双[1,2]氧硼杂环戊二烯
(C60)



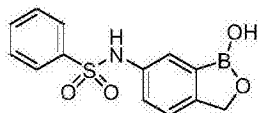
M.P. >250°C。典型的原料：(2,5-二溴-1,4-亚苯基)二甲醇。

22u 1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基)-3-苯基脲(C61)



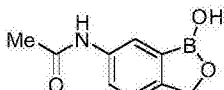
M.P. 213-215°C。典型的原料:6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22v N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基)苯磺酰胺(C62)



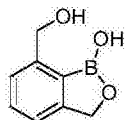
M.P. 175-184°C。典型的原料:6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22w N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基)乙酰胺(C63)



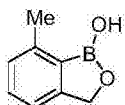
M.P. 176-185°C。典型的原料:6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22x 7-(羟基甲基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C64)



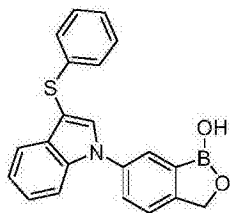
M.P. 241-250°C。典型的原料:(2-溴-1,3-亚苯基)二甲醇。

22y 7-甲基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C65)



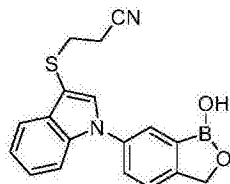
M.P. 107-111°C。典型的原料:(2-溴-3-甲基苯基)甲醇。

22z 6-(3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C66)



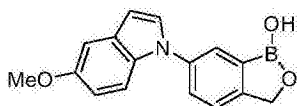
M.P. 159-163°C。典型的原料:(2-溴-4-(3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯基)甲醇。

22aa 3-(1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基)-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈(C67)



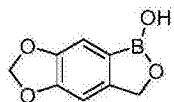
M.P. 135-141°C。典型的原料:3-(1-(3-溴-4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈。

22bb 6-(5-甲氧基-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C68)



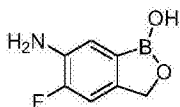
M.P. 120-124°C。典型的原料：(2-溴-4-(5-甲氧基-1H-吡啶-1-基)苯基)甲醇。

22cc 5,6-亚甲二氧基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。(C69)



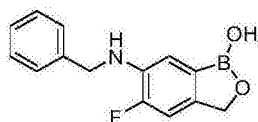
M.P. 185-189°C。典型的原料：(6-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲醇。

22dd 6-氨基-5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C70)



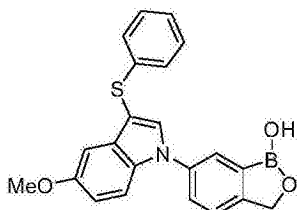
M.P. 142-145°C。典型的原料：6-硝基-5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22ee 6-(苄基氨基)-5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C71)



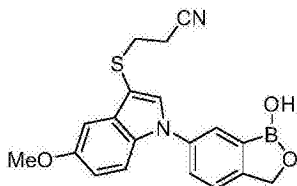
M.P. 159-164°C。典型的原料：6-氨基-5-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22ff 6-(5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C72)



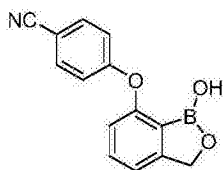
M.P. 135-141°C。典型的原料：(2-溴-4-(5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯基)甲醇。

22gg 3-(1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈(C73)



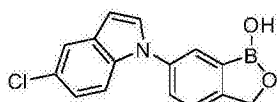
M.P. 149-154°C。典型的原料：3-(1-(3-溴-4-(羟基甲基)苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈。

22hh 4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-7-基氧基)苄腈(C74)



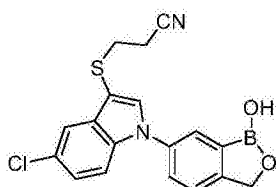
M.P. 148-153°C。典型的原料:4-(2-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)苄腈。

22ii 6-(5-氯-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C75)



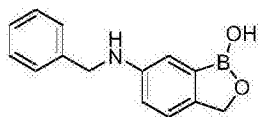
M.P. 149-154°C。典型的原料:(2-溴-4-(5-氯-1H-吡啶-1-基)苯基)甲醇。

22jj 3-(5-氯-1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基)-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈(C76)



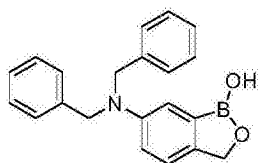
M.P. >225°C。典型的原料:3-(1-(3-溴-4-(羟基甲基)苯基)-5-氯-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈。

22kk 6-(苄基氨基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C77)



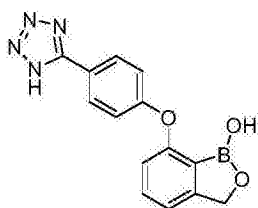
M.P. 126-133°C。典型的原料:6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22ll 6-(二苄基氨基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C78)



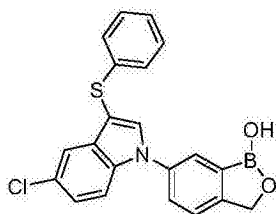
M.P. 115-123°C。典型的原料:6-氨基苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22mm 7-(4-(1H-四唑-5-基)苯氧基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C79)



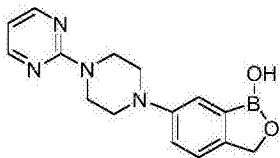
M.P. 在215°C分解。典型的原料:4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-7-基氧基)苄腈。

22nn 6-(5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C80)



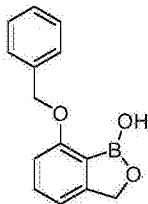
M.P. 145-151°C。典型的原料:(2-溴-4-(5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯基)甲醇。

22pp 6-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C82)



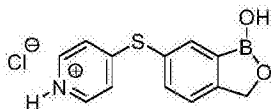
M.P. NA°C。典型的原料:(2-溴-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)苯基)甲醇。

22qq 7-(苄基氧基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C83)



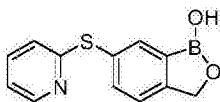
M.P. NA°C。典型的原料:(3-(苄基氧基)-2-溴苯基)甲醇。

22rr 氯化4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-6-基硫基)吡啶鎓(C84)



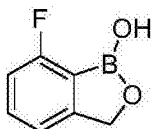
M.P. NA°C。典型的原料:(2-溴-4-(吡啶-4-基硫基)苯基)甲醇。

22ss 6-(吡啶-2-基硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C85)



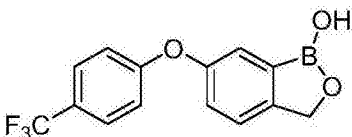
M.P. NA°C。典型的原料:(2-溴-4-(吡啶-2-基硫基)苯基)甲醇。

22tt 7-氟苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C86)



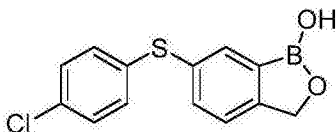
M.P. 120-124°C。典型的原料:(2-溴-3-氟苯基)甲醇。

22uu 6-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C87)



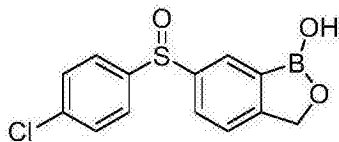
M.P. 98-105°C。典型的原料:(2-溴-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)甲醇。

22vv 6-(4-氯苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C88)



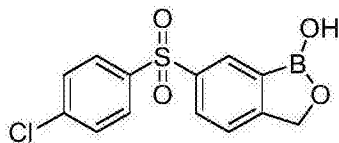
M.P. 157-161°C。典型的原料:(2-溴-4-(4-氯苯硫基)苯基)甲醇。

22ww 6-(4-氯苯基亚磺酰基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C89)



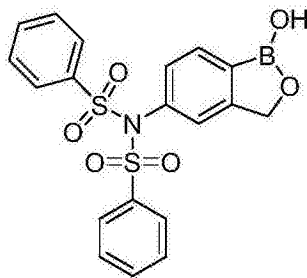
M.P. 154-161°C。典型的原料:6-(4-氯苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22xx 6-(4-氯苯基磺酰基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C90)



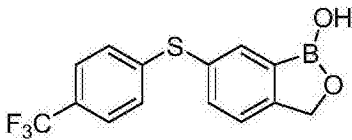
M.P. 157-163°C。典型的原料:6-(4-氯苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22yy N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基)-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(C91)



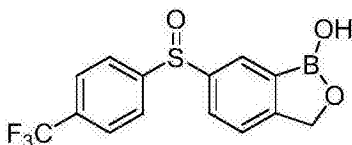
M.P. 142-152°C。典型的原料:N-(4-溴-3-(羟基甲基)苯基)-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺。

22zz 6-(4-(三氟甲基)苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C92)



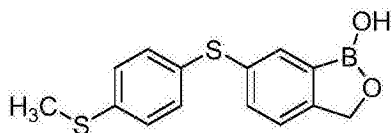
M.P. 111-113°C。典型的原料:(2-溴-4-(4-(三氟甲基)苯硫基)苯基)甲醇。

22aaa 6-(4-(三氟甲基)苯基亚磺酰基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C93)



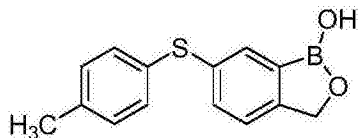
M.P. 79-88°C。典型的原料:6-(4-(三氟甲基)苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇。

22bbb 6-(4-(甲硫基)苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C94)



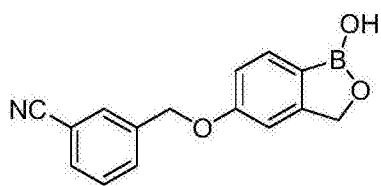
M.P. 117-120°C。典型的原料：(2-溴-4-(4-(甲硫基)苯硫基)苯基)甲醇。

22ccc 6-(对甲苯硫基)苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-1(3H)-醇(C95)



M.P. 139-144°C。典型的原料：(2-溴-4-(对甲苯硫基)苯基)甲醇。

22ddd 3-((1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼杂环戊二烯-5-基氧基)甲基)苄腈(C96)



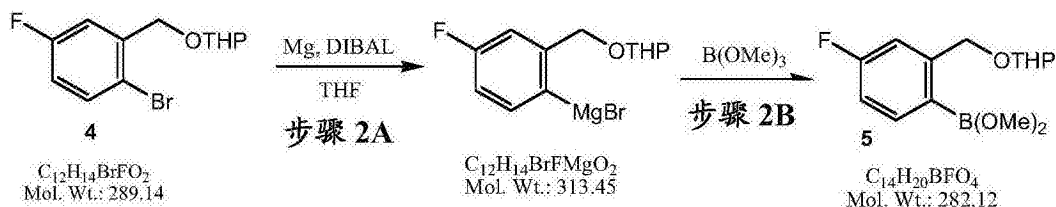
M.P. 147-150°C。典型的原料：3-((4-溴-3-(羟基甲基)苯氧基)甲基)苄腈。

实施例23

由化合物3制备化合物4的可替代方法

22.0L 3-颈烧瓶装配有搅拌马达、N₂入口、添加漏斗、加热外罩和冷凝器。向该烧瓶中装入3500g(17.1mol)的2-溴-5-氟苄醇，接着添加3556g的四氢呋喃和16.4g(0.17mol)的甲磺酸。接下来，在10°C添加400g(4.7mol)的3,4-二氢-2H-吡喃。这一步骤是放热的，所以不应进行另外的添料，直到放热消退。温度升高到27°C，搅拌15分钟然后在24°C装以400g(4.7mol)的3,4-二氢-2H-吡喃。温度再次升高(24°C至38°C)。将混合物搅拌15分钟。一旦放热消退，就在35°C将所述烧瓶再次装以400g(4.7mol)的3,4-二氢-2H-吡喃。在20分钟期间温度再次升高至47°C。一旦放热消退，将混合物搅拌15分钟。最后在44°C添加剩余的400g(4.7mol)3,4-二氢-2H-吡喃。温度升高至51°C。搅拌1小时后，取出样品以检查原料的去除。反应完成后，将内容物冷却至20±5°C。

实施例24



由化合物4制备化合物5的可替代方法

向装配有搅拌马达、N₂入口、添加漏斗、冷却浴和冷凝器的22.0L 3-颈烧瓶中装入436g(17.96mol)的镁屑。然后加入5334g的四氢呋喃，接着加入甲苯中的291g(0.51mol)氢化二异丁基铝(DIBAL)(25%wt)。在20±5°C将混合物搅拌60分钟。看到一些气体放出。接下来，添加THF中的260-430g~3-5%(以重量计，如果将化合物4的溶液滴到罐中)的4。将混合物搅拌15-30分钟此时应看到轻微放热(ΔT=10-15°C)。一旦观察到放热，将反应混合物冷却

至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 。向该混合物中,以使得温度保持在 30°C ($t=3\text{h}$)以下的速度添加剩余的THF中的 $8.22\text{--}8.39\text{kg}$ 的4。在 $20\text{--}25^\circ\text{C}$ 将反应搅拌30分钟,此时取出等分试样,用 3N HCl (10mL)猝灭并分析。

完成后,将内容物冷却至 $-25 \pm 5^\circ\text{C}$ 。通过混合 2665g (25.7mol)的硼酸三甲酯和 6666g 的四氢呋喃制备硼酸三甲酯的THF溶液。可以在搅拌下在罐中制备该溶液。

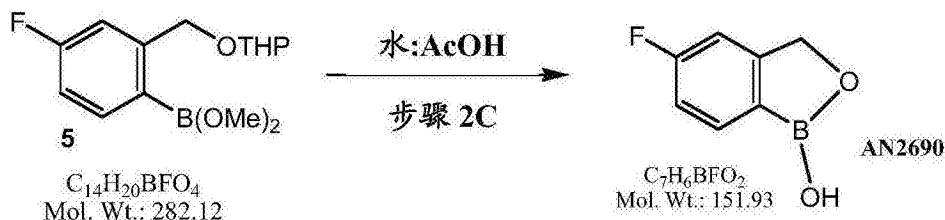
接下来,以使得温度保持在 -35 至 -20°C ($t=2.5\text{h}$)的速度添加THF中的 9331g 的硼酸三甲酯。混合物变得非常粘稠,所以添加THF。在 $-25 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌10分钟后,取出 50mL 等分试样,用 25mL 的 3N HCl 猝灭,并进行CoR。在 $-25 \pm 5^\circ\text{C}$ 继续搅拌1小时,然后让混合物升至室温,再次将其搅拌至少12小时。取出两份样品(在6小时取一份并在12小时取另一份)。

结果:

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz , DMSO-d_6) δ (ppm) $1.45\text{--}1.75$ (m, 6H), 3.53 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.69 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 7.03 (td, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=10.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H)。

实施例25

由化合物5制备I的可替代方法

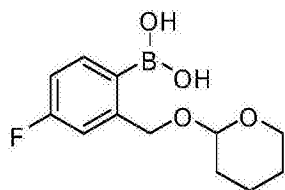


向上述反应混合物中添加 5.3kg 的USP水。搅拌30分钟后,向混合物中装入 5.3kg 的乙酸。看到气体放出。搅拌30分钟后,取出等分试样用于分析。然后将混合物加热至回流持续 $36\text{--}48$ 小时。在回流期间,除去 $12\text{--}13\text{L}$ 的THF。

当反应完成时,通过设置夹套并加入 10.5kg 的USP水使反应器至 $\leq 40^\circ\text{C}$,将内容物冷却。除去THF直到不再有蒸馏液。将反应器的内容物转移到Rosenmund过滤干燥器并让其冷却至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。用水漂洗反应器,过滤,然后用 10.5kg 的USP水洗涤。向该烧瓶中装入 10.5kg 的 10% ACN的水(v/v)溶液并搅动1小时。搅拌后,用 10.5kg 的 10% ACN的水(v/v)溶液洗涤所述饼,然后装以 10.5kg 10% ACN的水(v/v)溶液。将内容物搅拌1小时。随后用 10.5kg 的USP水洗涤内容物,装以 7.0L 的 5% 甲基叔丁基醚(MTBE)/庚烷(v/v),搅拌1小时,过滤,装以 7.0L 的 5% MTBE/庚烷(v/v)并再次搅拌1小时。过滤后,再次向内容物中加入 7.0L 的庚烷并过滤。在 $\leq 45^\circ\text{C}$ 将固体干燥至恒重。将固体从甲苯:庚烷 $75:25$ 中重结晶。

实施例26

制备C10中间体的可替代方法



[[4-氟-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸

将 2-溴-5-氟苄醇 (5g , 24.4mmol)溶于二氯甲烷(100mL)。向该溶液中加入 $3,4\text{-二氢-}$

2H-吡喃(3.2mL, 36.6mmol)和(1S)-(+)-10-樟脑磺酸(117mg, 0.5mmol)并在室温和氮气下搅拌4小时。添加饱和的碳酸氢钠以猝灭反应。使用二氯甲烷萃取它,用盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥,然后真空浓缩得到[1-溴-4-氟-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯,为无色油状物(7g, 100%)。

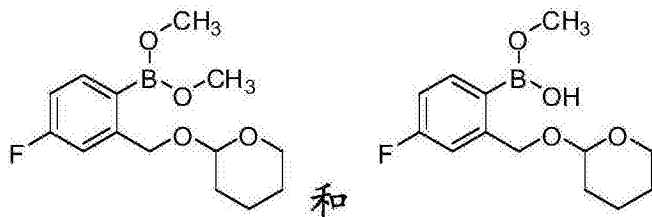
将[1-溴-4-氟-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯(1.8g, 6.2mmol)溶于THF中并在氮气下冷却至-78℃。向该溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 己烷中)(6.2mL, 9.3mmol),然后加入硼酸三异丙酯(2.2mL, 9.3mmol)。将混合物缓慢地升温至室温并搅拌3小时。添加水以猝灭反应。使用乙酸乙酯萃取它,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并真空浓缩。进行柱色谱法(硅胶;己烷:乙酸乙酯=4:1~2:1)纯化后,获得白色固体形式的[[4-氟-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸(1.1g, 70%)。

结果:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.45-1.74(m, 6H), 3.44(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.58(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.64(t, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.79(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 7.03(td, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.13(dd, $J=10.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.50(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H)。

实施例27

制备C10中间体的可替代方法



[[4-氟-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸二甲酯

将[[4-氟-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸(100mg)溶于无水甲醇,将溶液重复蒸馏以除去水。通过NMR立即表征得到的残余物并发现其为含有二甲酯和一甲酯的混合物。

[[4-氟-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸二甲酯。

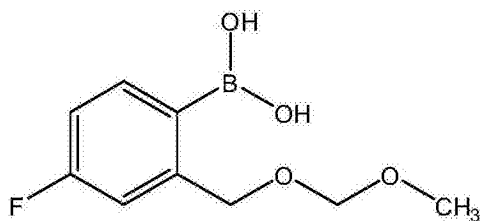
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.45-1.75(m, 6H), 3.43(s, 6H), 3.45(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.69(t, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 5.14(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 7.03((td, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=10.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.89(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)。

[[4-氟-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸一甲酯

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.45-1.75(m, 6H), 3.53(s, 6H), 3.45(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.69(t, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 5.14(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 7.03((td, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=10.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.89(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.76(s, 1H)。

实施例28

可替代的制备C10中间体



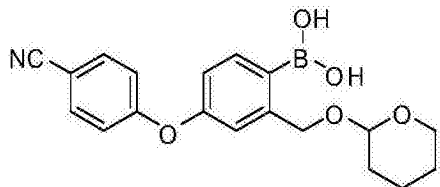
[[4-氟-2-甲氧基甲氧基甲基]苯基]硼酸

将[1-溴-4-氟-6-甲氧基甲氧基甲基]苯(525mg, 2mmol)溶于THF中并在氮气下冷却至-78℃。向该溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 己烷中)(1.5mL, 2.4mmol), 然后加入硼酸三异丙酯(0.7mL, 2.4mmol)。将混合物缓慢地升温至室温并搅拌3小时。添加水以猝灭反应。使用乙酸乙酯萃取它, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。从己烷:乙酸乙酯=4:1中重结晶后, 获得白色固体形式的[[4-氟-2-甲氧基甲氧基甲基]苯基]硼酸(340mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 3.28(s, 3H), 4.70(s, 2H), 5.02(s, 2H), 7.04(td, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.23(dd, $J=11.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.90(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)。

实施例29

制备C17中间体的可替代方法

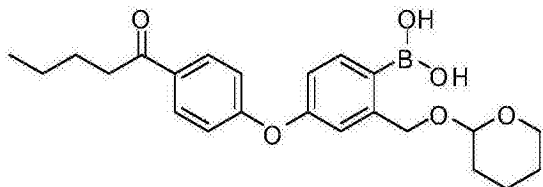


[[4-[4-氰基苯氧基]-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸

将2-溴-5-(4-氰基苯氧基)苄醇(10.4g, 34.2mmol)溶于二氯甲烷(110mL)。向该溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(9.2mL, 101mmol)和(1S)-(+)-10-樟脑磺酸(156mg, 0.67mmol)并在室温和氮气下搅拌3小时。然后加入甲磺酸(50 μ L, 0.77mmol)并将反应搅拌过夜。添加饱和的碳酸氢钠以猝灭反应。使用乙酸乙酯萃取它, 用盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥, 然后真空浓缩得到[1-溴-4-(4-氰基苯氧基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯, 为无色油状物(13.3g定量)。

将[1-溴-4-(4-氰基苯氧基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯(13.3g, 34.2mmol)溶于THF中(100mL), 添加硼酸三异丙酯(8.5mL, 37mmol)并在氮气下将反应冷却至-78℃。向该溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 己烷中)(22mL, 35.2mmol)。将混合物缓慢地升温至室温并搅拌过夜。真空除去THF并将残余物溶于乙酸乙酯。然后将它用水, 盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。用柱色谱法(硅胶; 己烷:乙酸乙酯2:1)纯化一部分粗品后, 获得了澄清油状的[[4-(4-氰基苯氧基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸(500mg, 4%)。

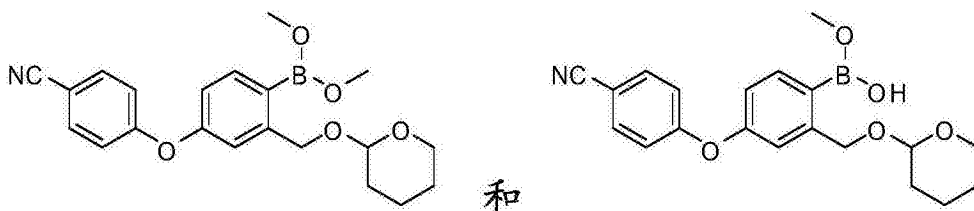
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ (ppm) 1.35-1.75(m, 6H), 3.40(m, 1H), 3.73(m, 1H), 4.58(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.59(s, 1H), 4.77(d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 6.99(dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.05(m, 3H), 7.54(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)。



还分离了澄清油状的[[4-(4-戊酰苯氧基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸(500mg,4%)。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆+D₂O)δ(ppm),0.85(t,J=7.5Hz,3H),1.20-1.75(m,10H),2.93(t,J=7.0Hz,2H),3.42(m,1H),3.70(m,1H),4.58(d,J=12.8Hz,1H),4.60(s,1H),4.78(d,J=13.2Hz,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=8.4Hz,2H),7.04(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.96(d,J=8.4Hz,2H)。

实施例30

制备C17中间体的可替代方法



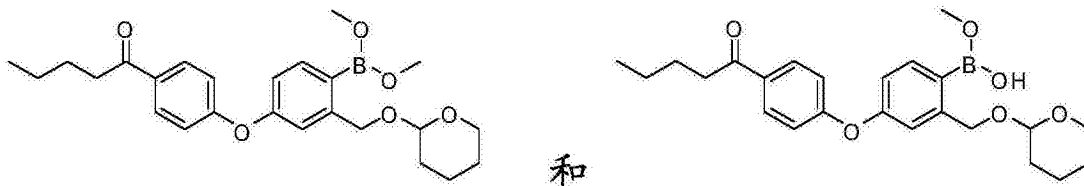
[[4-[4-氰基苯氧基]-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸二甲酯

使用与C10实施例IIE中相同的方法,合成了[[4-(4-氰基苯氧基)-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸的一甲酯-和二甲酯的混合物。

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm)1.35-1.80(m,6H),3.40-3.50(m,7H),3.60-3.70(m,1H),4.43(d,J=12.7Hz,1H),4.60-4.80(m,2H),6.95-7.15(m,4H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.80-7.90(m,2H)。

[[4-[4-氰基苯氧基]-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸一甲酯

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm)1.35-1.80(m,6H),3.40-3.50(m,1H),3.55(s,3H),3.60-3.70(m,1H),4.55(d,J=12.8Hz,1H),4.60-4.80(m,2H),6.95-7.15(m,4H),7.53(d,J=7.9Hz,1H),7.80-7.90(m,2H),8.77(s,1H)。



使用与上述方法相同的方法,合成了[[4-(4-戊酰苯氧基)-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸一甲酯和二甲酯的混合物。

[[4-(4-戊酰苯氧基)-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸二甲酯

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm)0.87(t,J=7.3Hz,3H),1.25-1.80(m,10H),2.94(t,J=7.3Hz,2H),3.40-3.50(m,7H),3.60-3.70(m,1H),4.43(d,J=12.8Hz,1H),4.60-4.80(m,2H),6.90-7.10(m,4H),7.36(d,J=7.9Hz,1H),7.95-8.05(m,2H)。

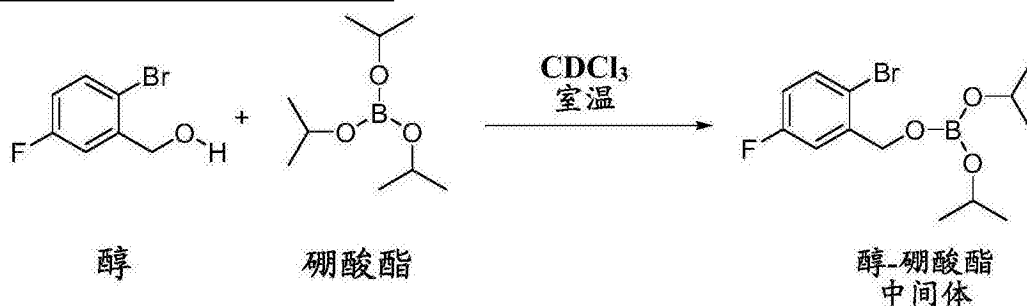
[[4-(4-戊酰苯氧基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]甲基]苯基]硼酸一甲酯

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm)0.87(t,J=7.3Hz,3H),1.25-1.80(m,10H),2.94(t,J=7.3Hz,2H),3.40-3.50(m,1H),3.55(s,3H),3.60-3.70(m,1H),4.55(d,J=12.8Hz,1H),

4.60-4.80(m, 2H), 6.95-7.15(m, 4H), 7.52(d, J=7.9Hz, 1H), 7.95-8.05(m, 2H), 8.75(s, 1H)。

实施例31

制备C10中间体的可替代方法



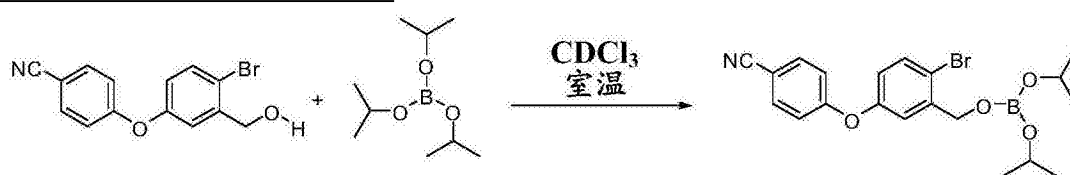
向预先记录的含有2-溴-5-氟苄醇(16mg, 0.078mmol)的 CDCl_3 (0.75mL)溶液的NMR管中注射硼酸三异丙酯(0.036mL, 2eq, 0.156mmol)并在室温将该溶液简单声处理30秒。 ^1H NMR测定显示存在74.3mol%期望的醇-硼酸酯中间体, 19.3mol%未知的中间体和6.3mol%未反应的醇。

结果:

(2-溴-5-氟苄基)硼酸二异丙酯的 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ = 7.45(dd, J=8.7Hz, J=5.1Hz, 1H), 7.20(dd, J=9.6Hz, J=2.7Hz, 1H), 6.84(td, J_t =8.1Hz, J_d =3.3Hz, 1H), 4.84(s, 2H), 4.44(七重峰, J=6.0Hz, 2H), 1.18(d, J=6.0Hz, 12H)ppm。未知的中间体的 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ = 7.47-7.42(1H与产物峰重叠), 7.16(dd, 1H, 与产物峰部分重叠), 6.91-6.81(1H, 与产物峰重叠), 4.94(s, 2H)和由于重叠产生的其它未知峰。混合物前预先记录的2-溴-5-氟苄醇的 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ = 7.48(dd, J=9.0Hz, J=5.4Hz, 1H, 与产物峰重叠, 与硼酸三异丙酯混合后), 7.26(dd, J=9.3Hz, J=3.3Hz, 1H, 混合后强度降低但可解析), 6.88(td, J_t =8.3Hz, J_d =3.0Hz, 1H, 混合后与产物峰重叠), 4.71(s, 2H, CH_2 混合后强度降低但可解析), 2.04(s, 1H, OH与硼酸三异丙酯混合后消失)ppm。

实施例32

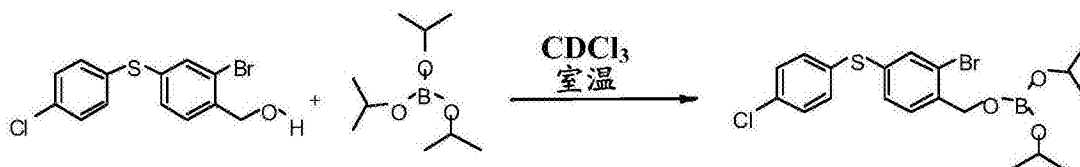
制备C17中间体的可替代方法



对于 ^1H NMR表征目前的醇-硼酸酯中间体, 按照实施例II I中所述的程序。 ^1H NMR测定显示存在72.7mol%期望的醇-硼酸酯中间体[2-溴-5-(4-氰基苯氧基)苄基]硼酸二异丙酯、20.7mol%未知的中间体和6.5mol%未反应的醇。[2-溴-5-(4-氰基苯氧基)苄基]硼酸二异丙酯的 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ = 7.61(d, J=9.0Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.15(d, J=3.0Hz, 1H), 7.03(d, J=8.7Hz, 2H), 6.84(dd, J=8.7Hz, J=3.0Hz, 1H), 4.85(s, 2H), 4.35(七重峰, J=6.1Hz, 2H), 1.11(d, J=6.1Hz, 12H)ppm。

实施例33

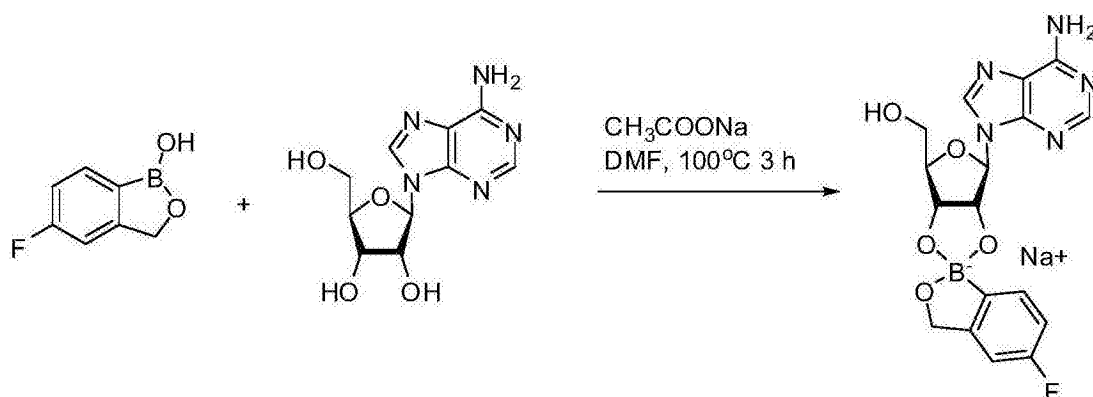
可替代的制备方法



^1H NMR表征目前的醇-硼酸酯中间体,按照实施例II I中所述的程序。 ^1H NMR测定显示存在73.5mol%期望的醇-硼酸酯中间体[2-溴-4-(4-氯苯硫基)苄基]硼酸二异丙酯、20.2mol%未知的中间体和6.2mol%未反应的醇。[2-溴-4-(4-氯苯硫基)苄基]硼酸二异丙酯的 ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): $\delta=7.48(\text{d},\text{J}=1.8\text{Hz},1\text{H}),7.40(\text{d},\text{J}=8.3\text{Hz},1\text{H}),7.27(\text{s},4\text{H}),7.25(\text{dd},\text{J}=8.3\text{Hz},\text{J}=1.8\text{Hz},1\text{H}),4.86(\text{s},2\text{H}),4.42(\text{七重峰},\text{J}=6.3\text{Hz},2\text{H}),1.16(\text{d},\text{J}=6.3\text{Hz},12\text{H})\text{ppm}$ 。

实施例34

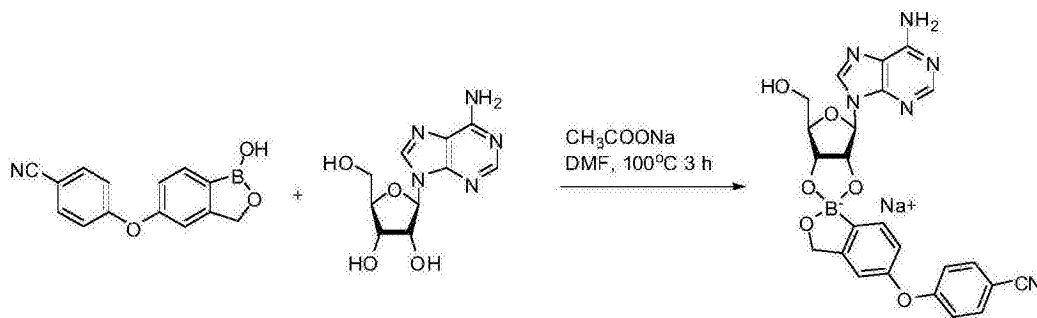
C10-腺苷络合物



在 100°C 氮气气氛下将1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯(C10,0.76g,5mmol)、腺苷(1.34g,5mmol)和乙酸钠(0.41g,5mmol)在无水DMF(100mL)中的混合物搅拌3小时。在高真空下 50°C 将均匀的溶液旋转蒸发。将残余物与二氯甲烷混合,声处理并在氮气气氛下过滤得到期望的白色固体形式的络合物,将该固体泵吸过夜(2.2g,收率100%)。 ^1H NMR显示存在5.7mol%未反应的腺苷、5.5mol%未反应的C10,以及反应转化超过94%。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,300MHz): $\delta=8.33(\text{s},1\text{H}),8.12(\text{s},1\text{H}),7.35-7.14(\text{宽峰m},1\text{H}),7.29(\text{s},2\text{H}),6.80(\text{宽峰m},1\text{H}),6.73(\text{d},\text{J}=9.9\text{Hz},1\text{H}),5.99(\text{宽峰d},\text{J}=2.1\text{Hz},1\text{H}),5.10(\text{非常宽的峰},1\text{H}),4.71(\text{dd},\text{J}=5.7\text{Hz},\text{J}=3.9\text{Hz},1\text{H}),4.51(\text{s},2\text{H}),4.42(\text{dd},\text{J}=6.3\text{Hz},\text{J}=3.9\text{Hz},1\text{H}),4.07(\text{宽峰s},1\text{H}),3.64(\text{dd},\text{J}=12\text{Hz},\text{J}=3.6\text{Hz},1\text{H})$ 和 $3.52(\text{dd},\text{J}=12\text{Hz},\text{J}=5.1\text{Hz},1\text{H})\text{ppm}$;M.p:由于残余溶剂,在 115°C 开始软化,保持为软固体并在 230°C 开始分解;HPLC:220nm处为91.8%(腺苷为5.3%);MS: $m/z=423(\text{M}^-, \text{ESI}^-),392(\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}, \text{ESI}^+)$ 。

实施例35

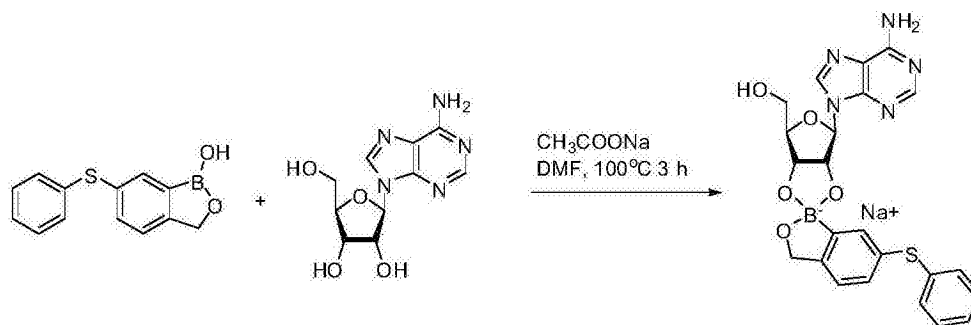
C17-腺苷络合物



通过用5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯(C17,1.25g,5mmol)替代(C10),将上述程序改变用于制备标题络合物。泵吸过夜后获得白色固体产物(2.7g,收率100%)。¹H NMR显示存在3.5mol%未反应的腺苷、3.5mol%未反应的C17,以及反应转化超过96%。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ =8.35(s,1H),8.13(s,1H),7.76(d,J=8.7Hz,2H),7.45-7.36(宽峰m,1H),7.29(s,2H),7.00(d,J=8.7Hz,2H),6.81(宽峰m,1H),6.73(s,1H),6.01(宽峰s,1H),5.10(非常宽的峰,1H),4.73(dd,J=6.0Hz,J=3.9Hz,1H),4.54(s,2H),4.45(dd,J=6.0Hz,J=3.9Hz,1H),4.09(宽峰s,1H),3.65(dd,J=12Hz,J=3.3Hz,1H)和3.54(dd,J=12Hz,J=4.8Hz,1H)ppm;M.p:由于残留溶剂在120°C开始软化,继续保持软化的固体并且在230°C开始分解;HPLC:220nm处为92.1%(腺苷是3.8%)。

实施例36

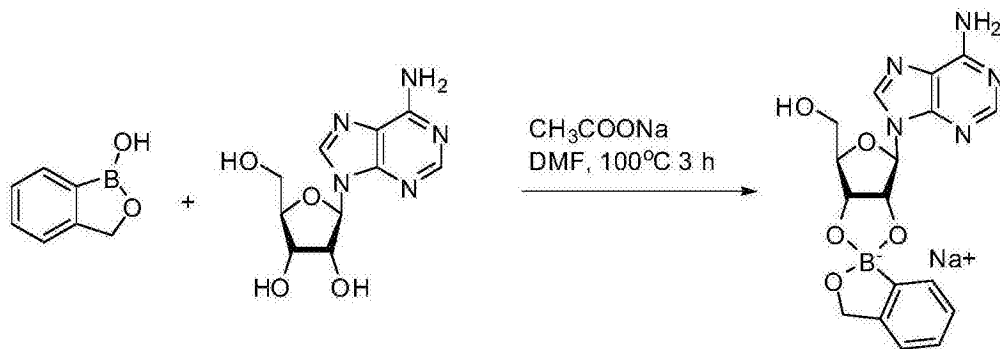
C28-腺苷络合物



通过用6-苯硫基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯(C28,1.21g,5mmol)替代(C10),将用于合成C10-腺苷络合物的程序改变用于制备标题络合物。泵吸过夜后获得白色固体产物(2.8g,收率100%)。¹H NMR显示存在5mol%未反应的C28,以及反应转化为95%。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ =8.29(s,1H),8.13(s,1H),7.53(宽峰s,1H),7.29(s,2H),7.32-7.04(m,7H),6.05-5.96(宽峰m,1H),5.15(非常宽的峰,1H),4.73-4.70(m,1H),4.58(s,2H),4.46(宽峰s,1H),4.12-4.03(宽峰m,1H),3.63(dd,J=11.7Hz,J=3.3Hz,1H)和3.52(dd,J=11.7Hz,J=4.8Hz,1H)ppm;M.p:由于残留溶剂在110°C开始软化,继续保持软化的固体并且在238°C开始分解。HPLC:220nm处为91.3%(腺苷是3.8%)。

实施例37

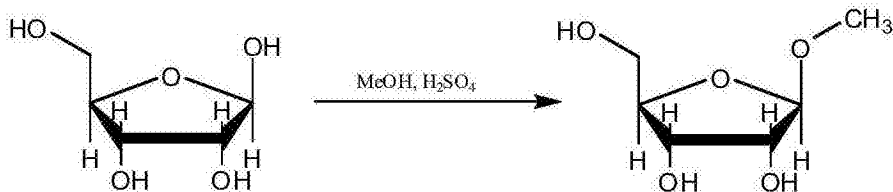
C2-腺苷络合物



通过用1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯(C2,0.67g,5mmol)替代(C10),将用于合成C10-腺苷络合物的程序改变用于制备标题络合物。泵吸过夜后获得乳脂状固体产物(2.18g,收率100%)。¹H NMR显示存在4.5mol%未反应的C2,以及反应转化超过94%。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ =8.33(s,1H),8.13(s,1H),7.42-7.20(宽峰m,1H),7.30(s,2H),7.03-6.94(m,3H),6.02(d,J=3.6Hz,1H),5.25(非常宽的峰,1H),4.73(dd,J=5.7Hz,J=4.2Hz,1H),4.56(s,2H),4.46(dd,J=6.0Hz,J=3.9Hz,1H),4.10(宽峰q,J=3.3Hz,1H),3.66(dd,J=12Hz,J=2.7Hz,1H)和3.52(dd,J=11.7Hz,J=4.8Hz,1H)ppm;M.p:由于残留溶剂在115°C开始软化,继续保持软化的固体并且在233°C开始分解。HPLC:220nm处为91.6%(腺苷是5.9%)。

实施例38

甲基β-D-呋喃核糖苷的合成

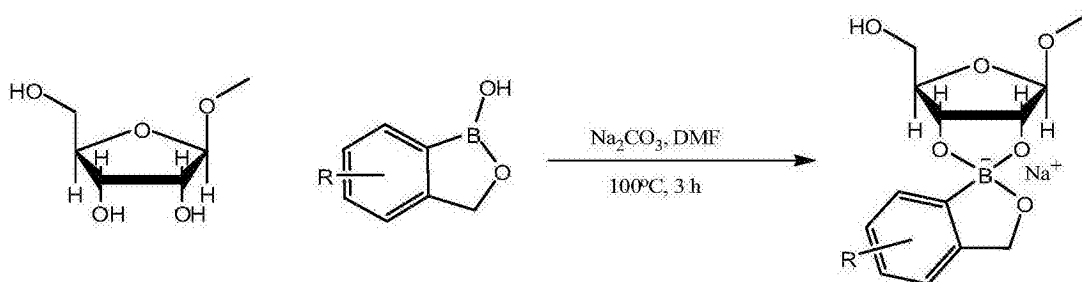


将5克D-核糖溶于100mL甲醇并冷却至0°C。添加0.5mL浓硫酸并将溶液在-20°C贮藏48小时。通过碳酸钠床将溶液中和并真空蒸发为粘稠的油状物。在二氧化硅柱上用乙酸乙酯中的10%甲醇洗脱纯化粗物质产生2.1克甲基β-D-呋喃核糖苷。

¹H NMR 300MHz(DMSO-d₆) δ 4.97-4.99(d,J=4.8Hz,1H),4.76-4.79(d,J=6.6Hz,1H),4.57-4.62(m,2H),3.76-3.80(m,1H),3.72-3.74(m,1H),3.66-3.71(m,1H),3.44-3.50(m,1H),3.26-3.34(m,1H),3.19(s,3H)

实施例39

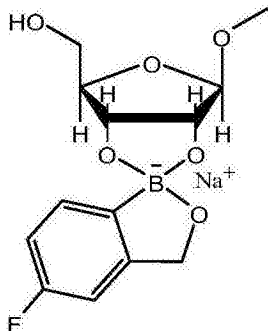
络合物形成的一般程序:



将300mg甲基β-D-呋喃核糖苷溶于20ml二甲基甲酰胺。向该溶液中加入1当量(eq)烃基代硼酸酯和0.5当量细粉状碳酸钠。将反应混合物加热至100°C并搅拌3小时,然后真空下除

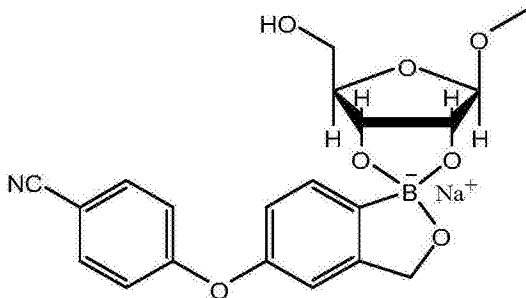
去溶剂。将残余物与乙酸乙酯共蒸发2次,然后在二氯甲烷中声处理并过滤产生灰白色固体。

C10-甲基核糖络合物



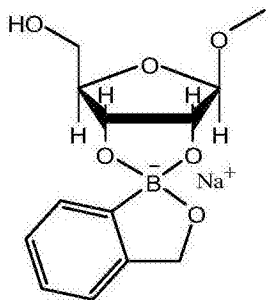
^1H NMR 300MHz(DMSO- d_6) δ 7.28 (bs, 1H), 6.68-6.77(m, 2H), 4.71(s, 1H), 4.52-4.55 (m, 3H), 4.26-4.28(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.19(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.00(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.31-3.36(m, 2H), 3.19(s, 3H)。

C17-甲基核糖络合物



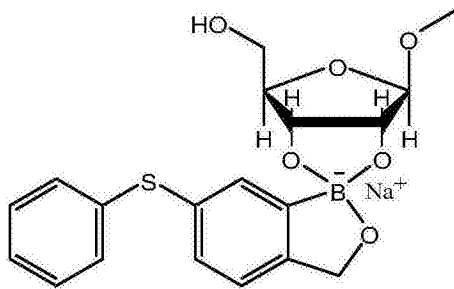
^1H NMR 300MHz(DMSO- d_6) δ 7.73-7.76 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.41(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.99(d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.72-6.75(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.68(s, 1H), 4.70(s, 1H), 4.49-4.51(m, 3H), 4.23-4.25(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.16(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.22-3.26(t, $J=6.0$, 1H), 3.19(s, 3H), 3.13-3.14(d, $J=2.1$, 1H)。

C2-甲基核糖络合物



^1H NMR 300MHz(DMSO- d_6) δ 7.31 (bs, 1H), 6.87-6.95(m, 3H), 4.70(s, 1H), 4.46-4.50 (m, 3H), 4.20-4.22(d, $J=5.7$, 1H), 4.12-4.14(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.99(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.30-3.34(m, 2H), 3.19(s, 3H)

C28-甲基核糖络合物



^1H NMR 300MHz(DMSO- d_6) δ 7.48 (bs, 1H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.05-7.12(m, 4H), 6.98-7.01(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.65(s, 1H), 4.47-4.58(m, 3H), 4.22-4.24(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.15(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.93(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.28-3.32(t, $J=6.5$, 1H), 3.13-3.16(m, 4H)。

实施例40

作用机制

本研究的目的是C10在模型真菌酿酒酵母中的作用机制(MOA)。

40.1方法

将单倍体酿酒酵母株ATCC 201388用于选择C10耐药突变体。从含有4x、8x、16x MIC C10的YPD琼脂板中分离自发性和EMS-诱导的耐药突变体。使用NCCLS方案M27,但使用YPD或合成的所限定的培养基,测定所有最小抑制浓度(MIC)。基本上按照Guthrie C.,等人, Methods in Enzymology, 350:B部分,(2002)所述进行所有酵母和分子基因操作。

40.2结果和结论

从酿酒酵母中分离出总共11个C10耐药突变体,所有突变体是显性的并显示对C10的MIC 8至64倍增加。这些突变体的进一步表征显示,它们对几种已知的抗真菌药包括两性霉素B、浅蓝菌素、伊曲康唑、棘孢曲菌素A、特比萘芬、衣霉素、环吡酮、环己酰胺和尼可霉素Z不耐药。C10耐药突变体中的全部11中突变定位于CDC60,必需的胞质亮氨酰-tRNA合成酶,酿酒酵母中40种氨酰-tRNA合成酶之一的编辑结构域中的9个氨基酸残基。此外,在2 μM 质粒上带有多个拷贝CDC60的酿酒酵母株8倍耐C10。突变体和过量表达数据的组合预测,CDC60是C10的靶。所有突变都存在于CDC60的编辑结构域这一事实显示,C10经由新的机制抑制CDC60。

缺乏癣菌属物种的基因组序列或任何基因工具使得难以研究C10在任一发癣菌属物种中的作用机制,因此,使用模型真菌酿酒酵母。

40.3材料和方法

40.3A化学品、株和质粒

C10(5-氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯,获自Anacor Pharmaceuticals, Inc.(Palo Alto, CA, USA)。所有酿酒酵母株和质粒获自ATCC(Manassas, VA, USA)。将单倍体酿酒酵母株ATCC201388(MATa his3 Δ 1 leu2 Δ 0 met5 Δ 0 ura3 Δ 0)用于产生突变体,而将ATCC 200901(MATa leu2 Δ 0 lys2 Δ 0 ura3 Δ 0)用于与C10耐药突变体匹配以测定改突变的遗传优势。酵母-大肠杆菌(E.coli)穿梭质粒pRS315(Sikorski RS等人, Genetics 122:19-27,(1989)),具有CEN6, leu2, ampR基因,并且酵母中的低拷贝质粒,用于构建基因组文库。在过量表达实验中,使用穿梭载体pRS425(Christianson TW等人,

Gene 110(1):119-22(1992)),它具有 $leu2$ 和 $ampR$ 基因,并且是酵母中的高拷贝质粒。

40.3B 自发性耐药突变体的分离

在30℃将单倍体酿酒酵母株ATCC201388在YPD液体培养基(broth)(BD,NJ USA)中生长过夜并且将1mL细胞涂在含有1.6、3.2或6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ C10(相当于C10的4x、8x、16x MIC)的YPD琼脂板(YPD液体培养基+1.5%Bacto-琼脂,BD,NJ USA)上。在30℃培养2天后出现耐药突变体。通过将耐药突变体的数目除以所涂的细胞总数测定耐药频率,通过将过夜培养物的稀释液涂在YPD板上进行测定所述细胞总数。

40.3C EMS(乙基甲烷磺酸酯)诱变

将2.5mL在YPD培养基生长的过夜培养物以700X g离心5分钟。将细胞粒状沉淀重悬浮在10mL 50mM磷酸钾缓冲液,pH 7.0中。将细胞悬浮液再次离心并将细胞粒状沉淀重悬浮在磷酸盐缓冲液以获得细胞密度 5×10^7 个细胞/毫升,其是通过使用Petroff Hauser Counting Chamber(Horsham,PA USA)计数细胞来测定的。在30℃将细胞悬浮液与300 μL 的EMS(Alfa Aesar,Ward Hill,MA,USA)一起振荡30分钟。通过添加10%(w/v)硫代硫酸钠(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO,USA)停止诱变,通过以700X g离心5分钟使细胞沉淀,并且再悬浮于1mL无菌 H_2O 。将该步骤再重复一次,然后将细胞涂在含有1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ C10的YPD琼脂板上。

40.3D MICs的测定

基本上按照M27方案中概述的NCCLS指南,其中除使用YPD或合成限定的培养基(SDM)以外,测定最小抑制浓度(MIC)。

40.3E 酵母交配实验

将获自酿酒酵母ATCC201388的单倍体突变体与酿酒酵母ATCC 200901混合,并且在YPD琼脂板在30℃培养4小时。将细胞混合物在合成限定培养基琼脂(BD,NJ USA)上划线,其中不含氨基酸赖氨酸和甲硫氨酸,它们对二倍体来说是选择性的。

40.3F 质粒基因组DNA文库的构建

使用来自Qiagen(Valencia,CA,USA)的Dneasy组织试剂盒分离突变株的基因组DNA。通过用来自Fermantas(Hanover,MD,USA)的Mbo I部分消化,接着使用**Wizard®SV**凝胶和PCR Clean-Up系统(Promega,Madison WI USA)纯化,产生了4-10kb的基因组DNA片段。使用T4DNA连接酶(Fermantas,Hanover MD USA),将纯化的DNA片段连接到用BamH I(Fermantas,Hanover MD USA)消化的pRS315中。使用VSWP 0025滤器(Millipore,Billerica,MA,USA),用水透析连接混合物,然后按照制造商的方案将其电穿孔到大肠杆菌E.coli SUPREME细胞(Lucigen,Middleton,WI,USA)。将转化体与**200 $\mu\text{g}/\text{ml}$** carbinicillin一起涂在LB板上并且在37℃培养过夜。将转化体混合并且使用Qiagen miniprep试剂盒(Valencia,CA,USA)分离质粒DNA。将质粒文库转入酿酒酵母(Gietz、RD等人,Methods in Enzymology 305:87-96(2002))。

40.3G 测序

由Sequetech Corporation(Mountain View,CA USA)进行所有测序。

40.3g(1) 作图突变

为了进一步绘制对CDC60中特定结构域的突变,使用了下列三对引物5' gcgaaaagaacctaacgcatatc 3' 和5' ctatcgtgatccatacaagcttgac 3'、5'

cgatagacaatccggtgaaggtgttac 3'和5'catcccaaggcaatctggtacctaacc 3'以及5'gaaaaataacttagttgagtcctttatca 3'和5'caccatgaggcatcttgaaatattctc 3'。

40.3H在酿酒酵母中克隆和过量表达野生型CDC60

使用KOD DNA聚合酶、酿酒酵母基因组DNA(Novagen, Madison, WI, USA)以及引物GAG GGA TCC GGT TAG TTT TAG TTC GCG AGT GAC CTG和GAG GTC GAC GAT TTC TGG TTG CTG TTT ATT GAT CTT(Operon, Alameda, CA, USA),扩增含有整个CDC60开放阅读框架(ORF)和700bp上游序列的4.0kb BamH I-Sal I DNA片段。然后将该DNA片段克隆到2 μ M多拷贝质粒pRS425中,并转入酿酒酵母ATCC201388(Gietz、RD等人, Methods in Enzymology 305:87-96(2002))。

40.4结果和讨论

40.4a耐药突变体的分离

从5x10⁹个细胞中,分离了600自发性C10耐药突变体,其使得在4x MIC时的耐药性频率为1.2x10⁻⁷。对于8x和16x MIC,获得了类似的耐药性频率。我们还使用EMS分离C10耐药性突变体。EMS的使用使突变频率增加了4,000倍。测试了8个自发性突变体和3个EMS产生的突变体的MIC。所有突变体显示对C10的耐药性增加了8至64倍(表1)。

表1. 自发性和EMS诱导的C10突变体的MIC

酿酒酵母 单倍数株	MIC (μ g/mL)	
	浅蓝菌素	C10
ATCC201388	1	0.5
(A)	0.5	4
(B)	0.5	16
(C)	0.5	16
(D)	0.5	32
(E)	0.5	16
(F)	0.5	32
(G)	0.5	32
(H)	0.5	32
(I)	1	32
(J)	1	32
(K)	1	32

40.4b C10耐药突变没有将耐药性赋予其它抗真菌药

为了进一步表征耐药突变体,用具有已知作用机制的不同抗真菌药测试了三个C10耐药突变体。C10耐药突变体对这些化合物没有显示任何耐药性(表2),这提示C10的作用方式

非常不同于这些抗真菌药。

表2. C10突变体对其它抗真菌药不耐药

抗真菌 药剂	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
	ATCC201388	(C)	(G)	(H)
C10	0.5	16	16	16
两性霉素 B	0.125	0.125	0.125	0.125
环己酰胺	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
浅蓝菌素	0.5	0.5	0.5	0.5
伊曲康唑	0.125	0.125	0.125	0.125
棘孢曲菌素 A	4	4	4	4
环吡酮	0.5	0.5	0.5	0.5
特比萘芬	4	4	4	4
尼可霉素 Z	64	64	64	64
衣霉素	8	8	8	8

40.4c对C10的耐药性是显性的

为了鉴别产生C10耐药性的基因,首先测定突变是显性的还是隐性的。选择亲本酿酒酵母株和三种突变体并将其与酿酒酵母ATCC 200901交配。发现由C10突变体产生的二倍体的MIC比由亲本株产生的二倍体大64倍(表3),这提示突变是显性的,因此,由这三种单倍体C10耐药突变体构建质粒文库。

表3. C10突变体是显性的

单倍体 (突变株/ATCC200901)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
	C10
ATCC201388/ATCC200901	0.5
(C)/ATCC200901	32
(G)/ATCC200901	32
(H)/ATCC200901	32

40.4d CDC60基因赋予C10的耐药性

将由所述三种突变体构建的质粒文库转入酿酒酵母ATCC201388并在含有 $1\mu\text{g/mL}$ C10的SDM减去(minus)亮氨酸的琼脂上进行选择。从was isolated from C10耐药转化体中分离质粒DNA并将其电穿孔到E. coli 10G细胞中。然后将来自所得到的E. coli carbenicillin耐药转化体的质粒DNA转入酿酒酵母ATCC201388以确认质粒带有C10耐药性

的基因。对来自各文库的赋予C10耐药性的一种质粒进行测序并使用BLASTN检索酿酒酵母基因组数据库(<http://seq.yeastgenome.org/cgi-bin/nph-blast2sgd>)进行分析。CDC60基因是来自两种质粒文库的两种质粒的克隆插入物中鉴别的唯一卡放阅读框。在来自剩余质粒文库的克隆插入物中揭示了两种基因，CDC60和PET20。这提示这些C10耐药突变位于CDC60基因，其编码胞质亮氨酰-tRNA合成酶。CDC60(亮氨酰tRNA合成酶)是20种必需氨酰-tRNA合成酶(ARS)之一，所述氨酰-tRNA合成酶将氨基酸连接到tRNA的2'或3'末端。

40.4e C10耐药性突变位于CDC60的编辑结构域

来自所述三种突变体的质粒的DNA序列分析显示在来自所述三种突变体每一种的CDC60中存在单个氨基酸替代(表4)。通过用克隆PCR扩增CDC60并将得到的产物转入酿酒酵母ATCC201388分析了另外8种突变体。所有转化体对C10耐药并且后来的序列分析显示它们全部在CDC60的编辑结构域中含有单个氨基酸变化(表4)。ARS的功能是将正确的氨基酸装载到tRNA上。在亮氨酰-tRNA合成酶中，编辑机制的活性位点位于单独的结构域中，将其称为连接性多肽1(CP1)，来自合成活性位点(Schmidt E.等人, *Biochemistry* 34(35):11204-10(1995))。11种突变体中的所有氨基酸替代位于该CP1结构域，证明在所述酶的编辑功能和C10的抑制活性之间存在关联。

40.4f 酿酒酵母中野生型CDC60的过量表达

因为所有11种C10耐药突变体在亮氨酰-tRNA合成酶的编辑结构域中具有单个氨基酸替代(表4)，所以它强烈提示CDC60是C10的靶。如果亮氨酰-tRNA合成酶是靶，那么增加CDC60的拷贝应该增加对C10的耐药性。为了测试这种假说，将野生型CDC60基因克隆到多拷贝质粒pRS425上，并转入酿酒酵母ATCC201388。如表5中所示，该株的MIC比带有pRS425的相同株高8倍。

表4. C10耐药突变体中的氨基酸(AA)替代

耐药突变体	CDC60 中的氨基酸替代
(H)	T314M
(G)	L315V
(K)	T319I
(C)	C326F
(E)	C326R
(D)	G405V
(A)	N415D
(I)	S416L
(J)	D487N
(F)	D487G
(B)	R316I

表5. CDC60过量表达增加C10耐药性

化合物	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	pRS425 质粒对照	CDC60 对 pRS425 (20 拷贝)
氟康唑	2	2
1	0.125	1

实施例41

分离也对C10耐药的突变亮氨酸tRNA转移酶分子的实验。

将单倍体野生型酿酒酵母株ATCC 201388(MATa his3 Δ 1 leu2 Δ 0 met5 Δ 0 ura3 Δ 0)用于选择显示对C10耐药性的克隆。

以两种方式分离亮氨酸tRNA转移酶中的突变。在一组实验中,将EMS用作化学致突变剂。将2.5mL过夜培养物用pH 7.0的50mM磷酸钾缓冲液洗涤2x,并再悬浮于10mL的该缓冲液中以达到大约 5×10^7 细胞/毫升。将300 μL EMS(Alfa Aesar, Ward Hill, MA)添加到细胞中,然后在振荡下将其在30 $^{\circ}\text{C}$ 培养30分钟。添加10% (w/v) 硫代硫酸钠(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)停止诱变过程。在诱变周期结束时,将细胞用水洗涤2x,然后涂在含有C10的YPD琼脂板上。

在第二种方法中,从含有大浓度C10的YPD板中分离自发性突变克隆。将野生型单倍体酿酒酵母株ATCC201388(MATa his3 Δ 1 leu2 Δ 0 met5 Δ 0 ura3 Δ 0)在Difco YPD液体培养基(1%酵母萃取物,2%Bacto Peptone,2%葡萄糖)在30 $^{\circ}\text{C}$ 中培养过夜以达到 $\sim 1.0 \times 10^8$ 细胞/毫升。将细胞在YPD液体培养基中浓缩10x,并将100 μL 涂到每个含有1.6、3.2、6.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ C10(相当于4x、8x和16x最小抑制浓度的C10)的30YPD琼脂(Difco YPD液体培养基+1.5%Bacto琼脂)板上。在30 $^{\circ}\text{C}$ 培养2天后出现耐药突变体。通过计数突变体的数目和细胞的总数目,测定耐药性的频率。

使用NCCLS方案进行最小抑制浓度(MIC)试验。按照Guthrie, C在Methods in Enzymology中所述的方法等,进行酵母交配实验。

使用酵母-E.coli穿梭载体pRS315构建各克隆的基因组质粒文库并且将其转入酿酒酵母ATCC201388。在含有0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ C10不含亮氨酸的合成限定培养基上选择转化体。由Sequeteq完成所有测序工作。使用酵母属基因组数据库进行Blast检索。使用LiAc/PEG方法进行酵母转化。通过使用酿酒酵母基因组DNA和以下两个引物进行CDC60构建体的过量表达5' G A G G G A T C C G G T T A G T T T T A G T T C G C G A G T G A C C T G 3', 5' G A G G T C G A C G A T T T C T G G T T G C T G T T T A T T G A T C T T 3'。

从酿酒酵母中总共分离了23种C10耐药突变体。所有突变体都是显性的并且在最小抑制浓度试验中相对于野生型其对C10的耐药性增加8-64倍。这些突变体的进一步表征显示,它们对具有已知作用机制的任何抗真菌药不是交叉耐药的。

显性/隐性的测定

为了鉴别突变株中的耐药基因,我们首先确定突变是显性的还是隐性的。将突变体与具有相反交配类型的野生型株交配以制备突变单倍体。在得到的突变单倍体细胞中存在两组基因,一组来自耐药突变体,另一组来自C10-敏感性野生型。如果突变单倍体对C10耐药,突变基因是显性的。为了绘制突变,我们从突变株构建了质粒文库,并将该文库转入C10-敏

感性野生型株以选择耐药表型。如果突变单倍体对C10敏感,则将突变基因鉴别为隐性的。将A12、F4、H4分别与野生型株交配,作为对照;同样将亲本株与相同的株交配。野生型单倍体和3种突变单倍体的最小抑制浓度都显示在表3中。与野生型单倍体比较,全部3种突变单倍体对C10耐药,这显示这3种突变体中的耐药突变是显性的。

突变的遗传作图

23种分离的C10耐药突变体中的所有突变定位于CDC60,胞质亮氨酰-tRNA合成酶的编辑结构域中的11个残基。

为了鉴别耐药突变体中的突变,我们分别从突变提A12、F4和H4构建了3个质粒基因组文库。将具有基因组DNA片段插入物,大小为4-10kb的随机质粒转回到亲本野生型株中。在添加了C10的SDM-1eu琼脂板上选择具有携带突变基因的质粒的转化体。然后将质粒分离并送去测序。将插入物的核苷酸序列在酿酒酵母基因组数据库中进行BLAST检索,结果揭示存在单个ORF,其存在于从F4和H4质粒文库中分离的质粒的插入物中。将这种ORF鉴别为CDC60,胞质亮氨酰tRNA合成酶,酿酒酵母中20种必需胞质氨酰-tRNA合成酶之一(在线立体中还多有20种)。除了CDC60以外,还存在第二种ORF pet20,其存在于从A12质粒文库中分离的质粒中,所述A12质粒文库编码线立体基因组的呼吸生长和稳定性所需要的蛋白质。为了确认来自这3种突变体的CDC60赋予对C10的耐药性,我们将该3种质粒再转化亲本野生型株中。与不含CDC60的质粒的对照转化相比,具有来自A12、F4、H4的CDC60的质粒在含有C10的YPD琼脂上产生>1,000更耐药菌落,这确认来自3种突变株的CDC60促进了C10耐药性。

来自各突变体的CDC60中的序列含有单个氨基酸替代

为了鉴别是否存在任何氨基酸替代,对自耐药质粒A12、F4和H4的CDC60的完全ORF进行测序。将所述序列与野生型CDC60比较显示,在3种CDC60中的每个中存在单个氨基酸替代(表4)。另外,来自20种耐药突变体的剩余突变体的CDC60的序列分析显示,在CDC60中各自含有单个氨基酸变化。将含有各突变的DNA PCR片段转回到野生型株中。这些转化赋予耐药性,显示所有突变体的耐药性是由于CDC60中的单个氨基酸替代所致。

CDC60(亮氨酰tRNA合成酶)是属于必需酶家族的氨酰-tRNA合成酶(ARS)之一,所述酶将氨基酸连接至tRNA的2'或3'端,然后载有氨基酸的tRNA用于蛋白质合成。tRNA的氨酰基化是一种两-步骤反应:a)通过形成氨酰基腺苷酸酯用ATP活化氨基酸和b)将氨酰基残基从氨酰基腺苷酸酯转移至关连tRNA底物。氨酰基化的准确性取决于氨基酸活化过程中它们的特异识别(粗筛)和转移前编辑或转移后编辑(细筛)。一些ARS进化了编辑机制,该机制特异水解结构密切相关的错误活化的氨基酸。亮氨酰tRNA合成酶是这类酶之一,所述酶能够区别亮氨酸和异亮氨酸,以及缬氨酸。将携带该编辑功能的区域称为连接多肽1(CP1),它是一种大插入物,其间断Rossmann折叠的第三和第四b链之间的活性位点。来自23种变体中的11种氨基酸替代位于该CP1区域,这提示在所述酶的编辑功能和C10的抑制活性之间可能存在联系。

实施例42

在细菌中测定C10抑制tRNA合成酶的编辑结构域的测定法

本实施例描述了用于测定特定化合物是否在细菌中抑制ARS的编辑结构域的代表性测定法。

通过在30°C在500μL的50mM Tris-HCl(pH 8.0)、60mM MgCl₂、4mM ATP、1mM DTT、

0.02% (w/v) BSA、4mg/mL粗品*E. coli* tRNA tRNA(Roche)、0.1mM异亮氨酸和5mCi L-[4,5-3H]异亮氨酸(100Ci/毫摩尔,GE Healthcare)和20% (v/v) DMSO中培养1 μ M酿酒酵母编辑缺陷性Cdc60p(C326F)1小时,合成装载³H-异亮氨酸的tRNA^{Leu}。通过添加10 μ L的10% (v/v) 乙酸,接着添加两种酸性苯酚(Sigma)萃取物,终止反应。除去上层水相中的错载氨基酸的tRNA并通过添加两体积的96% (v/v)乙醇和在-20°C培养30分钟进行沉淀。通过以13,200x g离心30分钟使沉淀成粒状并将错载氨基酸的tRNA粒状沉淀用70% (v/v)乙醇洗涤两次,然后再悬浮于50mM磷酸钾缓冲液pH 5.2中。

在30°C培养2小时后,通过添加乙酸至0.17% (v/v),终止反应。通过用酸性苯酚-氯仿萃取物(pH 4.3)萃取两次,接着乙醇沉淀,来纯化异亮氨酰化粗品tRNA^{Leu}。用70%乙醇洗涤tRNA粒状沉淀两次,干燥,然后再悬浮于50mM磷酸钾(pH 5.0)并在-20°C贮藏。用10% (w/v) TCA使等分试样沉淀以量化ile-tRNA^{Leu}。

在30°C在50mM Hepes(pH 8)、10mM MgCl₂、30mM KCl和³H-异亮氨酸-tRNA粗品(~0.3 μ Ci/mL)中进行转移后编辑水解测定法。通过添加150nM酶开始每个反应。在各时间点,将三个20 μ L等分试样的反应混合物添加到Millipore过滤板中的200 μ L的10% (w/v) TCA中并在4°C沉淀20分钟。将沉淀过滤并用200 μ L的5% (w/v) TCA洗涤三次,然后干燥并添加20 μ L Supermix闪烁混合物。将Millipore过滤板在MicroBetaTrilux中计数。通过抑制50%活性的抑制剂的量测定IC₅₀,通过从野生型酶活性中减去不含酶的对照的活性,来计算100%转移后编辑。

比较含有和不含leuS基因插入物的携带pUC衍生的质粒的to1C大肠杆菌株的最小抑制浓度(MIC)。

如果携带额外拷贝的leuS的株的MIC比对照株大2倍,那么用4倍所述化合物MIC的浓度倾注LB琼脂板。

将1x10¹⁰*E. coli*涂在含有4x MIC化合物的10块板上。在37°C培养1-2天,挑选10个集落并在4x MIC LB琼脂板上再划线以确认耐药性。

从所述10个*E. coli*耐药突变体的每一个中取一个大的集落并再悬浮于50 μ L的PCR缓冲液中。

使用校对PCR酶和以下引物扩增CDC60的编辑结构域:ggcaccgtggacgtacgacaacatcgc和gggaaacaccccagtcgcgcagggcgg。

使用Qiagen或Promega PCR清除(cleanup)试剂盒纯化980bp PCR产物。

序列扩增突变DNA并将其与野生型比较。如果突变DNA带有编辑结构域中的突变,那么抑制剂经由编辑结构域影响亮氨酰-tRNA合成酶。

实施例43

测定C10抑制真菌中tRNA合成酶的编辑结构域的测定法

本实施例详细描述了用于测定选择的化合物是否抑制真菌中ARS的编辑结构域的典型测定法。

通过在30°C在500 μ L的50mM Tris-HCl(pH 8.0)、60mM MgCl₂、4mM ATP、1mM DTT、0.02% (w/v) BSA、16 μ M布鲁尔氏(brewer's)酵母tRNA(Roche)、0.1mM异亮氨酸和5mCi L-[4,5-3H]异亮氨酸(100Ci/毫摩尔,GE Healthcare)和20% (v/v) DMSO中培养1 μ M的酿酒酵母编辑缺陷性Cdc60p(C326F)1小时,来合成错载³H-异亮氨酸的tRNA^{Leu}。通过添加10 μ L

的10%(v/v)乙酸,接着添加两种酸性苯酚(Sigma)萃取物,来终止反应。除去上层水相中错载氨基酸的tRNA并通过添加两体积的96%(v/v)乙醇并在-20℃培养30分钟进行沉淀。通过以13,200x g离心30分钟,使沉淀成粒状并将错载氨基酸的tRNA粒状沉淀用70%(v/v)乙醇洗涤两次,然后将其再悬浮于pH 5.2的50mM磷酸钾缓冲液中。

在30℃培养2小时后,通过添加乙酸至0.17%(v/v),终止反应。通过用酸性苯酚-氯仿萃取物(pH 4.3)萃取亮次,接着乙醇沉淀,来纯化异亮氨酰化的粗品tRNA^{Leu}。用70%乙醇洗涤tRNA粒状沉淀两次,干燥,然后再悬浮于50mM磷酸钾(pH 5.0)中并在-20℃贮藏。用10%(w/v)TCA沉淀等分试样以量化ile-tRNA^{Leu}。

在25℃在含有³H-异亮氨酸-tRNA粗品(~0.3μCi/mL)的50mM Hepes(pH 7.5),10mM MgCl₂,30mM KCl中进行转移后编辑水解测定法。通过添加150nM酶,开始每个反应。在各时间点,将三个20μL等分试样的反应混合物添加到Millipore过滤板中的200μL的10%(w/v)TCA中并在4℃沉淀20分钟。将沉淀过滤并用200μL的5%(w/v)TCA洗涤三次,然后干燥并添加20μL Supermix闪烁混合物。将Millipore过滤板在MicroBetaTrilux中计数。用抑制50%活性的抑制剂的量测定IC₅₀,通过从野生型酶转移后编辑活性中减去不含酶的对照的活性,来计算100%活性。

实施例44

平衡透析

在含有50mM Hepes-KOH(pH 8.0)、30mM MgCl₂和30mM KCl的1x AARS缓冲液中进行平衡透析实验。使用5k MWC0 DispoEquilibrium透析仪(Harvard Apparatus,Holliston,MA进行实验)。在透析膜的一侧(A侧),以1至200μM的20μL[甲基ene-¹⁴C]C10的浓度添加2.04GBq/mmol(Amersham)。在所述膜的对面(B侧),添加20μL的30μM重组Cdc60p(酿酒酵母胞质LeuRS)和10mM AMP(腺苷5'-磷酸酯,Sigma)。在室温(21℃)培养样品,同时振荡4.5小时以建立跨膜C10平衡。平衡时,通过使用Wallac MicroBetaTrilux 1450型液体闪烁计数器计数,量化透析膜各侧的C10。通过从[C10]_B中减去[C10]_A,测定与Cdc60p结合的C10的量。

Ppi交换测定法

在1x AARS缓冲液中进行Ppi交换测定法,该缓冲液含有50mM Hepes-KOH(pH 8.0)、30mM MgCl₂和30mM KCl(补充了2mM ATP和[³²P]PPi(10⁵cpm/μmol))、2mM亮氨酸和7nM重组Cdc60p。还在C10(15μM)和tRNA(16μM)存在或不存在的条件下进行实验。在30℃培养20分钟,通过添加ATP使反应开始。以不同的时间间隔,将45μL的反应混合物添加到100μL的2%高氯酸和0.1M Na₄P₂O₇中以猝灭反应。然后通过添加酸洗的Norit A的30μL 5%的悬浮液,将放射性ATP吸收到活性炭上。将该混合物通过GF/C玻璃滤器过滤并用200μL的蒸馏水洗涤2x,然后用200μL的95%乙醇洗涤1x。将滤器干燥并使用Wallac MicroBetaTrilux 1450型液体闪烁计数器闪烁计数。

合成氘化的错载氨基酸的tRNA^{Leu}

通过在30℃在500μL的50mMTris-HCl(pH 8.0),60mM MgCl₂,4mM ATP,1mM DTT,0.02%(w/v)BSA,16μM brewer's酵母tRNA(Roche),0.1mM异亮氨酸和5mCi L-[4,5-³H]异亮氨酸(100Ci/毫摩尔,GE Healthcare)和20%(v/v)DMSO中将1μM的酿酒酵母编辑缺陷性Cdc60p(C326F)培养1小时,合成错载[³H]-异亮氨酸的tRNA^{Leu}。通过添加10μL的10%(v/v)乙酸,

接着添加两种酸性苯酚(Sigma)萃取物,终止反应。将上层水相中的错载氨基酸的tRNA除去并通过添加两体积的96%(v/v)乙醇并在-20℃培养30分钟进行沉淀。通过以13,200x g离心30分钟,使沉淀成粒状并将错载氨基酸的tRNA粒状沉淀用70%(v/v)乙醇洗涤两次,然后再悬浮于pH 5.2的50mM磷酸钾缓冲液中。

转移后编辑测定法

在30℃将40nM错载 $[^3\text{H}]$ -异亮氨酸tRNA^{leu}底物添加到50mM Hepes-KOH pH 8.0、30mM KCl、30mM MgCl₂、0.02%(w/v)BSA、1mM DTT、2.4nM酿酒酵母Cdc60p中以开始反应并将在设定时间点取样的20μL等分试样添加到冰冷的200μL 10%(w/v)三氯乙酸(TCA)中。将TCA沉淀用200μL冰冷的5%(w/v)TCA洗涤两次并通过Multiscreen HTS HA滤器(Millipore)过滤。将Optiphase(Perkin Elmer)闪烁混合液添加到所述滤器中并将TCA沉淀在Wallac MicroBeta Trilux 1450型液体闪烁计数器中计数。

实施例45

测定化合物抑制ARS合成活性的测定法

进行氨基酰基化测定法以测定由亮氨酸tRNA合成酶合成的净亮氨酸/tRNA^{Leu}的速率。在500uL反应混合物中进行实验,该反应混合物含有1x AARS缓冲液(50mM Hepes-KOH(pH 8.0)、30mM MgCl₂和30mM KCl),补充了20uM $[^{14}\text{C}]$ -亮氨酸(Perkin-Elmer,11.32GBq/mmol)、16uM粗品酵母tRNA、0.02%BSA、1mM二硫苏糖醇、2nM重组酵母LeuRS(CDC60)和2mM ATP。在30℃进行反应。在零时间,通过添加ATP使反应开始。以不同的时间间隔,将20uL等分试样添加到96-孔硝化纤维素膜过滤板(Millipore Multiscreen HTS,MSHAN4B50)中单个孔中的150uL 10%三氯乙酸(TCA)中。然后将各孔用100μL的5%TCA洗涤3x。然后在加热灯下干燥滤板,并通过使用Wallac MicroBetaTrilux 1450型液体闪烁计数器进行液体闪烁计数,将沉淀的 $[^{14}\text{C}]$ -亮氨酸/tRNA^{Leu}络合物量化。通过在添加ATP之前在反应混合物中添加至多100uM的化合物持续20分钟,测定含硼的化合物的抑制效应。

实施例46

测试物品(Article)和剂量制剂

C10(5-氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯)、5-氟-1,3-二氢-1-苯基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯,C1(5-氯-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯)和5-氟-1,3-二氢-1-(3-羟基甲基苯基)-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯获自Anacor Pharmaceuticals, Inc.(Palo Alto,CA)。 $[^{14}\text{C}]$ -C10由Amersham Biosciences UK Limited(Buckinghamshire HP&9NA,UK)合成,其放射化学纯度和比活性分别为>99.3%和55mCi/mmol。

Penlac™指(趾)甲漆(环吡酮8%局部用溶液)由Dermik(Berwyn,PA)制造。 $[^{14}\text{C}]$ -环吡酮(吡啶酮-6-(^{14}C)-环吡酮)由PerkinElmer Life和Analytical Sciences(Boston,MA)合成。该化学品的放射化学纯度和比活性分别为>95%和12.5mCi/mmol。

实验1:筛选四种氧硼杂环戊二烯化合物

测试了C10、5-氟-1,3-二氢-1-苯基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯、C1和5-氟-1,3-二氢-1-(3-羟基甲基苯基)-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯,将它们配制为10%w/v的乙醇溶液。使用如下所述的指甲穿透程序,将各制剂的等分试样(10μL)给药至人甲板,并让其静置3-天。洗涤给过药的区域,然后在培养起结束时收集支持所述指甲的棉球床和指甲样品,在4℃贮藏并使用LC/MS/MS进行分析。

实验2: 介质对C10指甲穿透的影响

测试了下列制剂,它们全部含有10% C10。制剂A:70%乙醇,20%聚(乙烯基甲基醚交替马来酸一丁基酯(v/v));制剂B:6%乙醇,14%水,15%聚(2-羟基乙基甲基丙烯酸酯),5%癸二酸二丁酯(v/v);制剂C:55%乙醇,15%乙酸乙酯,15%聚(乙酸乙烯酯),5%癸二酸二丁酯(v/v);制剂D:20%丙二醇,70%乙醇(v/v)。使用下述指甲穿透程序,将等分试样(10 μ L)的剂量制剂应用到人甲板上,每天一次持续14天,每天在给药前进行洗涤。从各隔室中收集支持所述甲的棉球床并在给药后第5、10和15天用新的指甲替代。在14-天给药期结束时,收集所述甲样品,在4 $^{\circ}$ C贮存并通过LC/MS/MS进行药物分析。

实验3: 14-天多剂量处理后C10的穿透

比较了两种实验品,丙二醇和乙醇(1:4, v/v)中的10% C10,以及PenlacTM甲漆中的8%环吡酮透入人甲板和通过人甲板的穿透率。在第一次给药前一天将微量的碳-14放射标记的C10和环吡酮添加到它们各自的制剂中。使用下述甲穿透程序,将等分试样(10 μ L)的剂量制剂涂敷到人甲板,每天一次持续14天,在每次给药前进行洗涤。从各孔隔室中收集支持所述甲的棉球床并在第一次给药后每72小时(第3、6、9、12和15天)用新的甲替代。在14-天给药期,收集所述甲样品。分析和比较了所有样品的放射活性。

甲穿透程序

先前已描述了所述甲培养^{9,10}。简而言之,将健康的指甲板放入一个隔室的扩散池中(图1, PermeGear, Inc., Hellertown, PA),所述甲表面(上面中心)连通空气并且内表面与用作支持甲床的小棉球接触。用生理盐水将所述甲下面的支持棉球湿润,给甲板提供水分,以及在实验期间检测并控制水合的程度。培养期在第一个剂量前24小时开始,以及在最后一个剂量后24小时结束。每天一次将等分试样(10 μ L)涂敷到甲板的表面上。

在培养期结束时(对于单剂量研究),或在第二天开始给药前(多剂量研究)的每天早晨,进行给药表面部位洗涤。如下所示用棉签周期洗涤所述甲的给药表面部位:用乙醇洗涤两次,然后用50% Ivory[®]液体皂(Procter&Gamble, Cincinnati, Ohio)洗涤,然后用蒸馏水洗涤两次。混合来自各周期的洗涤样品并测量放射活性。完成给药和培养期后,将甲板转移到切削支持器上用语取样。在受控的湿度和温度下,在14-天给药期间我们没有观察到任何异常的情况例如甲板颜色变化、水合变化或真菌生长。将甲板固定在位置上,使得外背侧给药的表面面向支持器。移动切削器以使所述板表面恰好与切削器尖接触。然后启动钻,然后使用细调器将所述台朝向切削器尖移动,从所述甲上除去粉末样品。以这种方式,在每块甲上钻一个大约0.3-0.4mm深和直径为7.9mm的孔,使得能够从每块甲腹侧面的中心收集粉末样品。将这些样品称为从“腹侧/中间甲板中心”获取的样品。然后将给药部位外的所述甲(并且还将取样部位)切除并以“剩余甲板”保存。同时将粉末取样部位上面的层也以“背侧/中间中心”保存。将所有甲板样品单独收集在玻璃闪烁瓶中并称量。

氧硼杂环戊二烯的定量分析

使用LC/MS/MS(API3000, Applied Biosystems, Foster市, CA)量化来自所述甲穿透研究的样品中非放射标记的氧硼杂环戊二烯、C10、5-氟-1,3-二氢-1-苯基-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯、C1和5-氟-1,3-二氢-1-(3-羟基甲基苯基)-2,1-苯并氧硼杂环戊二烯的量。为进行棉球分析,在生理盐水中新鲜制备11个校准标准品。将100 μ L体积的各标准品撒在新鲜棉球上,最后校准标准品浓度为0、2.5、5、10、20、40、80、160、320、640、1280和2560 μ g/mL。将含

有内标对硝基苯酚(PNP)的乙腈(Burdick&Jackson, Muskegon, MI)添加到所有棉球中。将棉球样品和任何残留溶剂转移到离心过滤管中。离心后,将来自棉球样品的滤液转移到自动加样瓶中并通过LC/MS/MS进行分析。对于环吡酮样品,首先在LC/MS/MS进行分析(Myoung和Choi, 2003)前,根据上述方法将滤液用硫酸二甲酯衍生化。将计算浓度大于最高校准样品的样品用含有内标对硝基苯酚(TCI America, Portland, OR)的乙腈稀释10-或20-倍。对于所述甲分析,制备两条单独的校准曲线,一条是针对粉末分析的,另一条是针对所述甲顶部分析的。每条曲线含有11个校准标准品。首先在二甲亚砷中制备标准品。将10 μ L体积的各标准品撒在角质生成蛋白粉末上(对于甲粉末曲线,6.5mg并且对于所述甲顶部曲线,17mg)。在45 $^{\circ}$ C将甲样品用1N NaOH消化过夜。第二天早晨,在用二氯甲烷萃取前,将样品的pH调节至pH 3。萃取后,将有机层转移并蒸发。将样品在乙腈中重构并使用Eclipse XDB-C18 5 μ m, 2.1x50mm柱(Agilent, Wilmington, DE)和来自5mM乙酸铵和乙腈的梯度流动相,通过LC/MS/MS进行分析。

放射活性测量

所有放射活性测量用1500型液体闪烁计数器(Packard Instrument Company, Downer Grove, IL)进行。根据仪器使用说的详细描述,使用猝灭的和未猝灭的标准品的密封样品校验该计数器的准确度。¹⁴C计数效率等于或大于95%。将所有用Packard soluene-350预处理的甲样品在40 $^{\circ}$ C孵育48小时,接着添加10mL闪烁液(HIONIC-FLUOR, Packard Instrument Company, Meriden, CT)。将其它样品(标准剂量,表面洗涤,以及固定材料)直接与Universal ES闪烁混合物(ICN Biomedicals, Costa Mesa, CA)混合。将背景对照和测试样品各计数放射活性3分钟。

计算和数据分析

基于化合物与内标的峰面积比,定量非-放射性化合物。基于最佳拟合,选择用于校准曲线的回归方法。使用线性和二次方回归,以及1/x或1/x平方权重。使用Analyst第1.3版(Applied Biosystems, Foster City, CA)进行所有积分。通过考虑样品体积100 μ L,将化合物在棉球中的浓度转化为绝对量。根据它们各自的重量调节化合物在所述甲粉末和所述甲顶部中的量,并且以 μ g/mg为单位报告。

以各时间点的dpm、 μ Ci、百分比给药剂量和毫克当量表示甲、固定材料和洗涤样品中实验化学物质等效物的单个量和平均值(\pm S.E)。由基于各[¹⁴C]-标记的实验化学物质比活性的值计算¹⁴C-标记的实验化学物质的浓度。从制造商获取局部制剂中非-标记的实验化学物质的浓度信息。实验化学物质等效物的总浓度为¹⁴C-标记的实验化学物质的浓度和非-标记的实验化学物质的浓度之和。由基于所述样品以及总毫克实验化学物质当量和实验化学物质的射活性之比的那些值,计算各甲样品中实验化学物质等效物的总量值。通过除以样品的重量,将数据进一步归一化。通过学生t-检验分析来自每两组的甲样品的显著性。

可以理解本文所述的实施例和实施方案仅用于解释目的并且提示本领域技术人员可以对依据它们进行各种变型或改变且均属于本说明书的实质和范围以及和待批权利要求的范围。为所有目的而将本文引述的所有公开文献、专利和专利申请完整地引入本文作为参考。

	MIC (ug/mL)							深红色发菌F296 w/ 5% 角蛋白
	白色假丝酵母 ATCC 90028	白色假丝酵母 F56	新型隐球酵母 F285	烟曲霉 ATCC 13073	须发癣菌 F311	酿酒酵母 ANA309	深红色发菌 F296	
C1	1	2	2	1	2	0.5	1	1
C2	2	0.5	1	2	4		8	8
C3	16	32	32	16	16	4	32	
C4	64	64	> 64	32	32	8	32	
C5	4	8	2	2	4	0.25	4	
C6	8	16	8	16	16	64	16	
C7	> 64	> 64	> 64	> 64	32	4	64	
C8	2	2	8	2	4	2	8	
C9	> 64	> 64	> 64	> 64	64	> 64	64	

图1A

C10	0.5	0.5	0.25	0.25	≤0.5	<0.06	1	2
C11	32	32	32	32	2	2	4	
C12	256					>64		
C13	16					2	16	
C16	32					8	16	
C17	64	64	64	16	4	16	8	
C18						2		
C19						0.5	8	
C20						8		
C21						4		
C22						>64		
C23						>64		

图1B

C24						18		
C25						>64		
C26						>64		
C27						>64		
C28						<0.06	4	
C31						8		

图1C

实施例2A

真菌	使用的液体培养基	MIC (µg/mL)				
		(C10)	环吡酮	特比萘芬	氟康唑	伊曲康唑
烟曲霉 ATCC 13073	RPMI	0.25	nt	nt	>64	0.25
白色假丝酵母 ATCC 90028	RPMI	1	0.5	nt	0.25	≤ 0.12
白色假丝酵母 F56	RPMI	0.5	nt	nt	>64	0.25
<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	64	nt	≤ 0.5
光滑假丝酵母 ATCC 44507	RPMI + MOPs	1	≤ 0.5	64	nt	≤ 0.5
新型隐球酵母 F285	RPMI	0.25	nt	nt	2	≤ 0.12
近平滑假丝酵母 ATCC 22019	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
热带假丝酵母 ATCC 13803	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	256	nt	1
絮状表皮癣菌 ATCC 52066	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
茄病镰孢 ATCC 36031	RPMI + MOPs	≤ 0.5	4	64	nt	>256
梭菌状假丝酵母 ATCC 44344	Urea	1	≤ 0.5	2	nt	≤ 0.5
<i>pachydermatidis</i> ATCC 96746	Urea	1	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>sympodialis</i> ATCC 44031	Urea	1	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>audouinii</i> ATCC 42558	RPMI + MOPs	2	1	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
大小孢子菌 ATCC 10214	RPMI + MOPs	2	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
石膏球小孢子菌 ATCC 24103	RPMI + MOPs	2	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
须发癣菌 F311	RPMI + MOPs	1	0.5	≤ 0.5	32	≤ 0.12
深红色发癣菌 F296	RPMI + MOPs	1	1	≤ 0.5	1	≤ 0.12
深红色发癣菌 F296	RPMI + MOPs + 5%角蛋白粉	2	1	nt	1	nt
削断发癣菌 ATCC 28942	RPMI + MOPs	2	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5

nt = not tested

图2A

实施例2B

真菌	使用的液体培养基*	MFC (µg/mL)			
		(C10)	环吡酮	特比萘芬	伊曲康唑
须发癣菌 F311	RPMI + MOPs	16	1	≤ 0.5	4
深红色发癣菌 F296	RPMI + MOPs	8	2	≤ 0.5	4

图2B

甲样品	毫克当量/克甲样品表示的放射性		p值 (t-检验)
	组A (C10)	组C (环吡酮)	
背侧/中间中心	25.65 ± 8.80	7.40 ± 3.47	0.0008
腹侧/中间中心	20.46 ± 4.72	3.09 ± 2.07	0.0001
剩余甲	26.06 ± 12.41	4.38 ± 2.73	0.0022

*数据表示各组 (n=6) 的平均值 ± SD。

图3

取样天	毫克当量/克甲样品表示的放射性		p值 (t-检验)
	组A (C10)	组C (环吡酮)	
第3天	0.0609 ± 0.0605	0.0011 ± 0.0020	0.0043
第6天	0.1551 ± 0.1314	0.0013 ± 0.0027	0.0022
第9天	0.3892 ± 0.3714	0.0018 ± 0.0030	0.0022
第12天	0.6775 ± 0.6663	0.0014 ± 0.0019	0.0022
第15天	0.9578 ± 0.6106	0.0033 ± 0.0041	0.0022
	2.2405 ± 1.7325	0.0089 ± 0.0131	0.0022

*数据表示各组 (n=6) 的平均值 ± SD。

图4

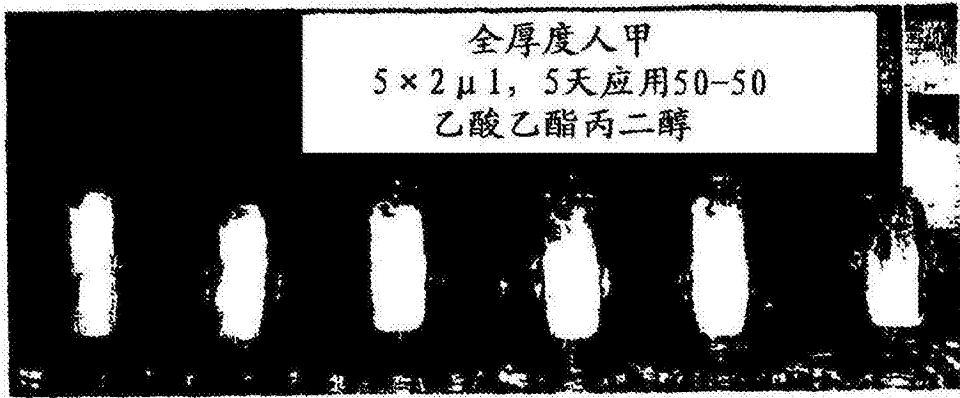


图5



图6

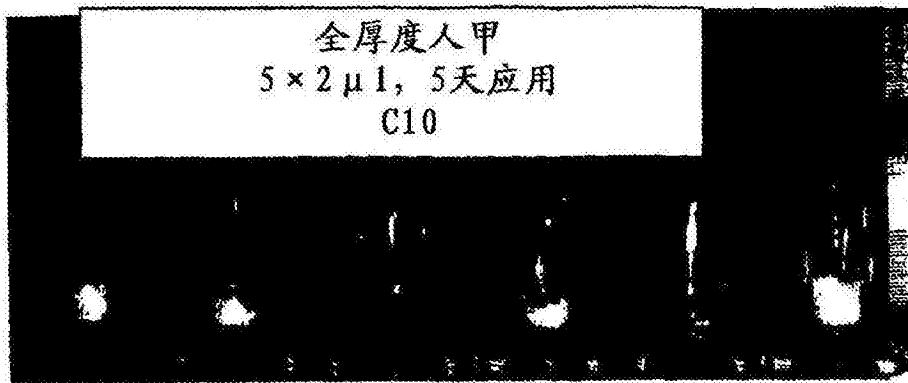


图7

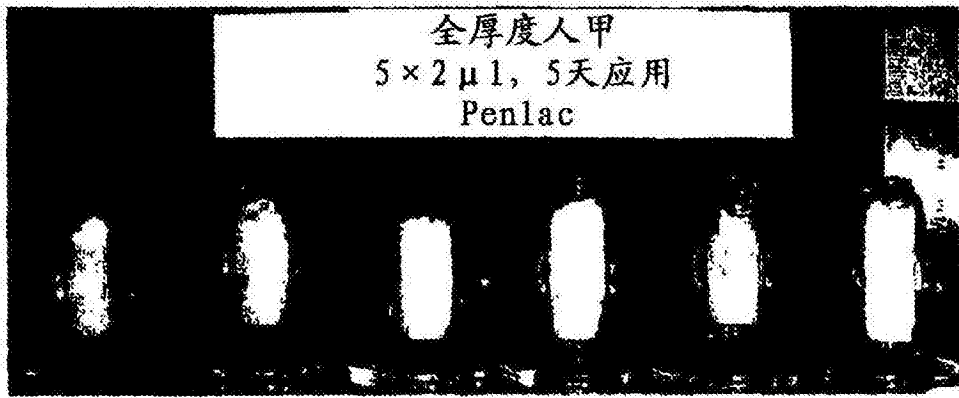


图8



图9

概括:

SEQ ID NO: 1-15 亮氨酰-tRNA合成酶编辑结构域的氨基酸序列

SEQ ID NO: 1 来自酿酒酵母的亮氨酰-tRNA合成酶编辑结构域的氨基酸序列

SEQ ID NO: 2 来自酿酒酵母-过量表达形式的亮氨酰
-tRNA合成酶编辑结构域的氨基酸序列

SEQ ID NO: 16-17 来自酿酒酵母的tRNA-leu和tRNA-ile基因组序列

SEQ ID NO: 18-62 tRNA-leu的tRNA序列

A.**SEQ ID NO: 1**

TPQEYIGVKIEALEFADDAAKIIDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCCFVSPTI
EYGIFDAGDSYFITTERAFKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKIHAPQSVYPE
LRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYGIKPEWIDHEIVPIMHTE
KYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAKEDYYTGTMIYGPYKGEKVEQAKNK
VKADMIAAGEAFVYNEPESQDP

SEQ ID NO: 2

MTPQEYIGVKIEALEFADDAAKIIDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCCFVSPTI
EYGIFDAGDSYFITTERAFKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKIHAPQSVYPE
LRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYGIKPEWIDHEIVPIMHTE
KYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAKEDYYTGTMIYGPYKGEKVEQAKNK
VKADMIAAGEAFVYNEPESQDPQDPNSSSVDKLAALAEHHHHH

B.

SEQ ID NO: 3 G- E.coli 晶体结构 (185氨基酸) -tRNA合成酶编辑结构域
EGVEITFNVDYDNTLTVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENNPELAAFIDECE
NTKVAEAEMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLMMEYGTGAVMAVPGHD
QRDYEFASKYGLNIKPVILAADGSEPDLSQALTEKGVLFNSGEFNGLDHEAAFNAIAD
KLTAMGVGERK

SEQ ID NO: 4 G+丙酸杆菌痤疮 (185aa) -tRNA合成酶编辑结构域
EGAYVDFTIDGHKEPVRVFTTRPDTLYGATFMVVAPDSALAQEIVSDEARPAFETYLDE
VKKKSEJERQATDHEKTGVPLGVEATNPVNGAKVPVWAGDYVLADYGTGAVMAVPA
HDQRDLDFARTYGIDVIPVIDTGEADPRESGVATTGDGVYQNSGFLNGIATKAEAIKMK
CEFLDEKGIGE

图10(1)

SEQ ID NO: 5 来自G-铜绿假单胞菌 (194 aa) - tRNA合成酶编辑结构域

GMEIGFPYDQASIGHAGQLKVFTTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQAAQNDPQLQAFI
DECKRGGVAEADLATQEKKGMA TSLFVEHPLTGDKLPVWVANYVLMNYGEGAVMAV
PGHDERDFEFANKYGLPIRQVIKVEGDDDFESSVWKEWYGAKDES VLTVNSGKYDNL
GYQAAFDAIGADLEAKGLGQAR

SEQ ID NO: 6 G+ 碳疽芽孢杆菌 (183 aa) - tRNA合成酶编辑结构域

EGAEVHFNIDGTDEKFTVFTTRPDTLFGASYCVLAPEHALVADITTADQKEAVEAYINSV
KMKSDLERTELAKEKTGVFTGAYAVNPVNGEKLPIWIADYVLATYGTGAVMAVPAHD
ERDYEFASFNLPMEVVKGGDITKEAYTGDGAHVNSAFLDGLNKEEAIKMIWLEV
TSAGNQKV

SEQ ID NO: 7 来自G+金黄色葡萄球菌 (183 aa) - tRNA合成酶编辑结构域

EGAKVTFKIEQSDQNIIEVFTTRPDTIYGTSLVLSPEHPLVNEITTS DKEQEVKLYQNEA
SKKSDLERTDLAKEKTGVFTGTFAINPLSGDKLPIWIADYVLSTYGTGAVMAVPGHDER
DHEFATKFNLPHEVIEGGEVQKYAYTGEKGHINS GELDGLENEAAISKAIELLESKGAGE
KKV

SEQ ID NO: 8 G+ 化脓链球菌 (182 aa) - tRNA合成酶编辑结构域

GANVTFKVKD TDKNFTVFTTRPDTLFGATYAVLAPEHALVDAIT TADQAEAVADYKRQ
ASLKSDLARTDLAKEKTGVW TGSYAINPVNGKEIPVWIADYVLASYGTGAIMAVPAHD
ERDWEFAKQFNLDIIPVLEGGNV EEAFTEDGLHINS GFLDGLDKASAIK MVEWLEAE
GVGNEKV

SEQ ID NO: 9 G+ 嗜热栖热菌 (187 aa) - tRNA合成酶编辑结构域

EGAEILFPVEGKEVRIPVFTTRPDTLFGATFLVLAPEHPLTLELAAPEKREEV LAYVEAA
KRKTEIERQAEGREKTGVFLGAYALNPATGERIPIWTADYV LFGYGTGAIMAVPAHDQR
DYEFARKFGLPIKKVIERPGEPLPEPLERAYE EPGIMVNSGPF DGTSEEGKRKVIAWLEE
KGLQKGR

SEQ ID NO: 10 结核分枝杆菌 (186 aa) - tRNA合成酶编辑结构域

FEVDIEVFTTRPDTLFGATYLVLAPEHDLVDELVAASWPAGVNPLW TYGGGTPGEAIAA
YRRAMA AKSDLERQESREKTGVFVGSYAINPANGEPVPIFIADYVLAGYGTGAIMAVPG
HDQRDWDFARAFGLPIVEVIAGGNISESAYTGDGILVNSDY LNGMSVPAAKRAIVDRLE
SAGRGRARI

SEQ ID NO: 11 白色假丝酵母 (251 aa) - tRNA合成酶编辑结构域

YVGIKIRLTDVAPQAQELFKKESLDVKENKVYLVAATLRPETMYGQTCCFVSPKIDYGV
FDAGNGDYFITTERAFKNMSFQNLTPKRGYYKPLFTINGKTLIGSRIDAPYAVNKNLRVL
PMETVLA TKGTGVVTCVPSDSPDDFVTT RDLANKPEYYGIEKDWVQTDIVPIVHTEKYG
DKCAEFLVNDLKIQSPKDSVQLANAKELAYKEGFYNGTMLIGKYKGDKVEDAKPKVK
QDLIDEGLAFVYNEPE

图10(2)

SEQ ID NO: 12 烟曲霉 (256 aa) - tRNA 合成酶编辑结构域

YTAMKLQVKEWAPELAELVKGKIEDDAKVYFVPATLRPETMYGQTCCFLGPKIKYGIFR
 VKEKEYYIVTKRAAWNMAFQGIFFDSEHFPKTQDELPLVLEAPGSFVGTLVNAPLSFH
 TEGVRILPMEGVSAATKGTGVVTSVPSDSPDDYATLVDLAKKPEYYGIKKEWAELEIFPLI
 ETPTYGNLTAPTLVKKLKINSPKDVNQLAQAKELAYGEAYYKGTMLVGEFKGEPVSAA
 KEKIRKSLYESGDAFFADP

SEQ ID NO: 13 深红色发癣菌 CPI (256 aa) - tRNA 合成酶编辑结构域

YTAMKLKVKKEWSPKAKEIHQKIEKDANVYFVPATLRPETMYGQTCCFVGPASISYGIFK
 VKEKEYYVVTKRAAWNMAFQGIFFDVNNLPKSQDELPPVVEAPGSALIGTLVNAPLSFH
 KEGVRILPMETVSANKGTGVVSCVPSDSPDDFATISDLAKKADYYGIQKEWAELEIHPLI
 ETPTYGNLTAPALVKQLKINSPKDTVQLAQAKDLAYTEGFYK GKMLVGEFKGEPVQTA
 KEKVRNSLIKSGDAFFADP

SEQ ID NO: 14 智人 (253 aa) - tRNA 合成酶编辑结构域

VGPQEYTLKLVLEPYPSKLSGLKGNIFLVAATLRPETMFGQTNCWVRPDMKYIGFE
 TVNGDIFICTQKAARNMSYQGFTKDNVVPVVKELMGEEILGASLSAPLTSYKVIYVLP
 MLTIKEDKGTGVVTSVPSDSPDDIAALRDLKKKQALRAKYGIRDDMVLFPFEPVPVIEIPG
 FGNLSAVTICDELKIQSQNDREKLAEAKEKIYKGFYEGIMLVDGFKGQKVQDVKKTIQ
 KKMIDAGDALIYMEPE

SEQ ID NO: 15 布氏锥虫 (259 aa) - tRNA 合成酶编辑结构域

YTVVKLVKNPLEQPALAPFSEIIGNRSVILPGATLRPETVIGQTNCWVSPNFSYMAYSIL
 NGTGEIIIYIMTSRAARNLAYQNFTVNGKTGVDPSPLEVDGAKLIGLPLSAPLCPYDTI
 YTLPMQSHIETKGTGVVMSVPADSPDDYINYVQLVKNKPDYRAKLGKDEWVANKIVSLI
 EVPGEMGRESAKYMCEKCLKINGPNATDLLEEAKKVIYQAGFYQGVMIAAGPFAGEKVSA
 AKVKTVKLLBEQNAAIRYYEP

C.**SEQ ID NO: 16 酿酒酵母 Rrna-Leu (基因组)**

gggagtgg ccgagtgggt taaggogtca gatttaggct ctgatatctt cggatgcaag ggttcgaatc ccttagctct cacca

SEQ ID NO: 17 酿酒酵母 Rrna-Ile (基因组)

gaaactataa ttcaattgggt tagaatagta ttttgataag gtacaaatfat aggttcaatccctgtagtt tcat

D.**SEQ ID NO: 18 酿酒酵母 Rrna-Leu**

GGUUGUUUG^{m2}GCac⁴CGAGCGmGDCDAAGGC^{m2}GCCUGAΨU
^{m5}CAAm¹GCΨCAGGUAUCGUAAGAUG^{m5}CAAGAGTΨCGAAUCU
 CUUAGCAACCACCA

图10(3)

SEQ ID NO: 19 沃氏嗜盐富饶菌 tRNA-Leu

GCGAGGGUAGCUAAfa⁷d⁷GUCAGGAAAAGCm₂²GGCGGACUCA
Am¹GAPCCGCUC⁵CGUAGGGGUCm⁵CGUGGGm¹ΨΨCmm¹IAAUCC
CUCCCCUCGCACCA

SEQ ID NO: 20 噬菌体 T4 tRNA-Leu

GCGAGAA^{s4}UGGUCAAADUm²GGDAAAGGCACAGCACUunkUAA
ms²i⁶AAΨGCUGCGGAAUGAUUUCCUUGUGGGTΨCGAGUCCAC
UUCUCGCACCA

SEQ ID NO: 21 噬菌体 T5 tRNA-Leu

GGGGCUAUGCUGGAACD GmGDAGACAAUACGGCCUUA Gm⁶AU
ΨCCGUAGCUUAAAUGCGUGGGAGTΨCGAGUCUCCCUAGCCC
CACCA

SEQ ID NO: 22 枯草芽孢杆菌 tRNA-Leu

GCGGGUGUGCGGGAAUDGGDAGACCGGCUAGAUUCAGm¹GAP
CUAGGGUCUUUAUGGACCUGAGGGTΨCAm¹AGUCCCUUCAC
CCGCACCA

SEQ ID NO: 23 E.Coli tRNA-Leu

GCCCGGA^{s4}UGGUGGAADC GmGDAGACACAAGGGAΨUunkAAAms²i⁶A
AΨCCUCGCGGUUCGCGCUGUGCGGGTΨCAAGUCCCGCUC
GGGUACCA

SEQ ID NO: 22 E.Coli tRNA-Leu2

GCGAAGGUGGCGGAADD GmGDAGACGCGCUAGCUUCAGunkGΨ
GΨUAGUGUCCUACGGACGUGGGGGTΨCAAGUCCCCCCCCU
CGCACCA

SEQ ID NO: 23 E.Coli tRNA-Leu3

GCCGAGGUGGUGGAADD GmGDAGACACGCUACCUUGAGunkGΨ
GGUAGUGCCCAAUAGGGCUUACGGGTΨCAAGUCCCGUCCUC
GGUACCA

SEQ ID NO: 24 伤寒沙门氏菌 tRNA-Leu

GCGAAGGUGGCGGAADD GmGDAGACGCGCUAGCUUCAGunkGΨ
GΨUAGUGUCCUACGGACGUGGGGGTΨCAAGUCCCCCCCCU
CGCACCA

图10(4)

SEQ ID NO: 25 深红螺菌 tRNA-Leu

GCCUUUGUAGCGGAADGGDAACGCGGCAGACUCA A unkA A Ψ CU
 GCUUUGGUAACCCAGGUGGUAGTΨCGACUCUCCCCAAAGGC
 ACCA

SEQ ID NO: 26 组囊藻 tRNA-Leu

GGGCAAGUGGCGGAAUDGGDAGACGCAGCAGACUCA A unkA A Ψ
 CUGCCGCUAGCGAUAGUGUGUGGGTΨCGAGUCCCACCUUGC
 CCACCA

SEQ ID NO: 27 组囊藻 tRNA-Leu2

GCGGAACUGGCGGAAUDGGDAGACGCUCUAGAUUCA Gm¹GΨΨ
 CUAGUGGUUUCACGACUGUCCGGGTΨCAAGUCCC GGGUUC
 GCACCA

SEQ ID NO: 28 嗜热脂肪芽孢杆菌 tRNA-Leu

GCCGAUG^{s4}UGGCGGAAUDGGCA Gm¹ACGCGCACGACUCmAA
 ms²⁶AAΨCGUGUGGGCUUUGCCCGUGUGGGTΨCGACUCCAC
 CAUCGGCACCA

SEQ ID NO: 29 甘氨酸 tRNA-Leu

GCCUUGGUGGUGAAAUGmGDAGCCACGCGAGACUCmAA unkA A
 ΨCUCGUGCUCACAGAGCGUGGAGGTΨCGAGUCCUCUUCAAGG
 CACCA

SEQ ID NO: 30 甘氨酸 tRNA-Leu2

GGGGAUAUGGCGAAAUUGmGDAGACGCΨACGGACUUmAA
 unkA AΨCCGUCGACUUAAGAAAUCAUGAGGGTΨCAAGUCCU
 CUAUCCCCACCA

SEQ ID NO: 31 甘氨酸 tRNA-Leu3

GCCGCUAUGGUGAAAUUGmGDAGACACGCUGCUCUUA m⁷G m¹GA
 AGCAGUGCUCAGAGCAUCUCGGTΨCGAGUCCGAGUAGCGGCA
 CCA

SEQ ID NO: 32 油豆角 tRNA-Leu1

GGCUUGAUGGUGAAAUUGmGDAGACACGCGAGACUCmAA unkA
 AUCUCGUGCUCAAAAGAGCGUGGAGGTΨCGAGUCCUCUUCAA
 GUCACCA

图10(5)

SEQ ID NO: 33 油豆角 tRNA-Leu2

G G G G A U A U G G G C G A A A U U G m G D A G A C G C Ψ A C G G A C U u n k U A A
 u n k A A Ψ C C G U C G A C U U A A U A A A U C A U G A G G G T Ψ C A A G U C C C U
 C U A U C C C C A C C A

SEQ ID NO: 34 油豆角 tRNA-Leu3

G C C G C U A U G G U G A A A U U G m G D A G A C A C G C U G C U C U U A m⁷G m¹G A
 A G C A G U G C U A G A G C A U C U C G G T Ψ C G A G U C C G A G U A G C G G C A
 C C A

SEQ ID NO: 35 菠菜 tRNA-Leu

G C C G C U A U G G U G A A A U U G m G D A G A C A C G C U G C U C U U A m⁷G m¹G A
 A G C A G U G C G A G A G C A U C U C G G T Ψ C G A G U C C G A G U A G C G G C A
 C C A

SEQ ID NO: 36 粗糙脉孢菌 tRNA-Leu1

A U C C G A G U G A U G G A A D G G D A G A C A U A A C A U G C U u n k U A A A A C A
 U G U G G G C U U C A A G C U G U G A A G G T Ψ C A A G U C C U U C U U C G G A
 U A C C A

SEQ ID NO: 37 粗糙脉孢菌 tRNA-Leu2

A U A G G U G U G C U G G A A D U G G D A G A C A G G U U C C G Ψ U U A G m¹G C C
 G G A A U G G U U U A A A A C U G U A C A A G T Ψ C A A G U C U U G U C A U C
 U A U A C C A

SEQ ID NO: 38 酿酒酵母 tRNA-Leu

G C U A U U U U G G U G G A A D U G G D A G A C A C m₂²G A U A C Ψ C U c m m⁵U A A
 m¹G A Ψ G U A U U A C U U U A C A G U A U G A A G G T Ψ C A A G U C C U U U A A
 A U A G C A C C A

SEQ ID NO: 39 马铃薯 tRNA-Leu

G U C A G G A U G G C a c³C G A G D G m G D C a c p³U A A G G C m₂²G C C A G A C U
 u n k A A m¹G U Ψ C U G G U m C U U C G U A A G A G G G m⁵C G U G G G T Ψ C A m¹A
 A U C C C A C U U C U G A C A C C A

SEQ ID NO: 40 油豆角 tRNA-Leu1

G U C A G G A U G m²G C a c⁴C G A G D G m G D C a c p³U A A G G C m₂²G C C A G A C U
 u n k A A m¹G Ψ Ψ C U G G U m C U U C G A G A G A G G G m⁵C G U G G G T Ψ C A m¹A
 A U C C C A C U U C U G A C A C C A

图10(6)

SEQ ID NO: 41 油豆角 tRNA-Leu2

GUCAGGAUG^{m2}GC^{ac4}CGAGDGmGDC^{acp3}UAAGGC^{m2}GCCAGACU
unkAA^{m1}G^ψψCUGGUmCUUCGAAAGAGGG^{m5}CGUGGGT^ψCA^{m1}A
AUCCACUUCUGACACCA

SEQ ID NO: 42 油豆角 tRNA-Leu3

GAUAGUUUG^{m2}GC^{ac4}CGAGDGmGDC^{acp3}UAAGGC^{m2}GCCAGA^ψU
unkAG^{m1}GC^ψCUGGUmCCGAAAunkGGG^{m5}CGUGGGT^ψCA^{m1}AAUC
CCACAGCUGUCACCA

SEQ ID NO: 43 油豆角 tRNA-Leu4

GCUGGUUUGGC^{ac4}CGAGAGmGDDAAGGC^{m2}GGAAGACUunkAA
^{m1}GA^ψCUUCUmGCAGUCAACUGCG^{m5}CAUGGGT^ψCG^{m1}AACCC
CAUAGCCAGCACCA

SEQ ID NO: 44 大鼠肝 A tRNA-Leu1

CUUUUAU^{m1}A^{m2}GGAUAGAAGDAAUCCA^ψUGGUCUUAG^{m1}GAA
CCAAAAAC^{m5}CUUGGUGCAACUCCAAAUA^ψAAAGUACCA

SEQ ID NO: 45 白色假丝酵母 tRNA-Leu1

GAUACGAUGGC^{ac4}CGAGDGmGDDAAGGC^{m2}GAAGGAUGCA
Gm¹G^ψψCCUUUGGGCAUUGCCCG^{m5}CGCAGGT^ψCG^{m1}AACCCUG
CUCGUGUCGCCA

SEQ ID NO: 46 酿酒酵母 tRNA-Leu1

GGUUGUUUG^{m2}GC^{ac4}CGAGCGmGDCDAAGGC^{m2}GCCUGA^ψU
^{m5}CAAm¹GC^ψCAGGUAUCGUAAGAUG^{m5}CAAGAGT^ψCGAAUCU
CUUAGCAACCACCA

SEQ ID NO: 47 酿酒酵母 tRNA-Leu2

GGGAGUUUG^{m2}GC^{ac4}CGAGDGmGDDDAAGGC^{m2}G^ψCAGA^ψUUA
Gm¹GC^ψCUGAUAUCUUCGGAUG^{m5}CAAGGGT^ψCG^{m1}AAUCCCU
UAGCUCUCACCA

SEQ ID NO: 44 酿酒酵母 tRNA-Leu3

GGAGGGUUG^{m2}GC^{ac4}CGAGDGmGDCDAAGGC^{m2}GGCAGACmUU
AA^{m1}GA^ψCUGUUGGACGGUUGUCCG^{m5}CGCGAGT^ψCG^{m1}AACCU
CGCAUCCUUCACCA

SEQ ID NO: 45 产朊球拟酵母 tRNA-Leu

GGAUCUUUG^{m2}GC^{ac4}CGAGCGmGDDUAAGGC^{m2}GCUCGACmUCm
AA^{m1}GA^ψCGAGUAUCGUAAGAUG^{m5}CAUGAGT^ψCG^{m1}AAUCUC
AUAGGAUCCACCA

图10(7)

SEQ ID NO: 46 柱状假丝酵母 tRNA-Leu

GGCCGUUUG^{m2}GC^{ac4}CGAGD^{Gm}GDCDAAGGC^{m2}GUCUGAC^{mU}
 CmAA^{m1}GAΨCAGAU^mCUUCGUAAGAGG^{m5}CGUGUGTΨCG^{m1}AA
 CACACAGCGGUCACCA

SEQ ID NO: 47 柱状假丝酵母 tRNA-Leu2

GGUUCUCUGGC^{ac4}CGAGDGGDCDAAGGC^{m2}GCAUGGΨUIAG^{m1}G
 ΨCCAUGUCUCUUCGGAGG^{m5}CGCGAGTΨCG^{m1}AACCUCGCGG
 GAAUCACCA

SEQ ID NO: 48 柱状假丝酵母 tRNA-Leu3

GGCUCUCUGGC^{ac4}CGAGDGGDCDAAGGC^{m2}GCUAGGGUIAG^{m1}G
 ΨCCUAGUCUCUUCGGAGG^{m5}CGCGAGTΨCG^{m1}AACCUCGCGG
 GAGUCACCA

SEQ ID NO: 49 油豆角 tRNA-Leu1

GUCAGGAUG^{m2}GC^{ac4}CGAGDGGDC^{asp3U}AAGGC^{m2}GCCAGACU^{unk}
 AA^{m1G}ΨΨCUGGUmCUUCGAGAGAGGG^{m5}CGUGGGTΨCA^{m1}AAUC
 CCACUUCUGACACCA

SEQ ID NO: 50 油豆角 tRNA-Leu2

GUCAGGAUG^{m2}GC^{ac4}CGAGDGGDC^{acp3U}AAGGC^{m2}GCCAGACU
 unkAA^{m1}GΨΨCUGGUmCUUCGAAAGAGGG^{m5}CGUGGGTΨCA^{m1}A
 AUCCACUUCUGACACCA

SEQ ID NO: 51 油豆角 tRNA-Leu3

GAUAGUUUG^{m2}GC^{ac4}CGAGDGGDC^{acp3U}AAGGC^{m2}GCCAGAGΨU
 unkAG^{m1}GCΨCUGGUmCCGAAA^{unk}GGG^{m5}CGUGGGUΨCA^{m1}AAU
 CCCACAGCUGUCACCA

SEQ ID NO: 52 油豆角 tRNA-Leu4

GCUGGUUUGGC^{ac4}CGAGAGGDDAAGGC^{m2}GGAAGACU^{unk}AA
^{m1}GAΨCUUCUmGCAGUCAACUGCG^{m5}CAUGGGTΨCG^{m1}AACCC
 CAUAGCCAGCACCA

SEQ ID NO: 53 马铃薯 tRNA-Leu

GUCAGGAUGGC^{ac4}CGAGDGGDC^{acp3U}AAGGC^{m2}GCCAGACU^{unk}
 AA^{m1}GUΨCUGGUmCUUCGUAAGAGGG^{m5}CGUGGGTΨCA^{m1}AAU
 CCCACUUCUGACACCA

图10(8)

SEQ ID NO: 54 黄瓜 tRNA-Leu

GUCAGGAUGm²Gcm⁵CGAGDGGDC³UAGGGcm²GCCAGACU
 unkUAAm¹GΨΨCUGGUmCCUCUAAGGAGGGm⁵CGUGGGTΨCA
 m¹AAUCCACUUCUGACACCA

SEQ ID NO: 55 Caenorhabdi. Eleg. tRNA-Leu

GGAGAGAUGGCac⁴CGAGCGGDCUAAGGGCGCUGGUUUAGGC
 ACCAGUCCCUUCGGGGGGCGUGGGTUCGAAUCCACUCUCU
 CACCA

SEQ ID NO: 56 Mycoplasma Capric. tRNA-Leu2

CCCCAAGunkUGGCGGAUAGGDAGm¹ACGCAUUGGACUcmnm⁵Um
 AAm⁶AAΨCCAACGGGCUUAAUAUCCUGUGCCGGUΨCAAGUC
 CGGCCUUGGGGACCA

SEQ ID NO: 57 Mycoplasma Capric. tRNA-Leu1

GCCUUUUUGGCGGAAUDGGCAGm¹ACGCAUUAGACUCmAAm⁶A
 AΨCUAACGAAGAAAUUCGUAUCGGUΨCGAAUCCGAUAAAGG
 GCACCA

SEQ ID NO: 58 沃氏嗜盐富饶菌 YX tRNA-Leu5

GCGCGGGUAGCCAAfa⁷d⁷GU GGCCAAAGGGcm²G CAGCGCUmo⁵UA
 Gm¹GACGCUGUGGUGUAGACCUUm⁵CGCAGGm¹ΨΨCmGAACCC
 UGUCCCGCGCACCA

SEQ ID NO: 59 沃氏嗜盐富饶菌 YX tRNA-Leu4

GCGGGGGUGGCUGAfa⁷d⁷GCCAGGCCAAAGGCm²GGCGGACUUA
 Am¹G AΨCCGCUCCCGUAGGGGUUCGCGAGm¹ΨΨCmGAUUCUG
 UCCCCCGCACCA

SEQ ID NO: 60 沃氏嗜盐富饶菌 YX tRNA-Leu3

GCGUGGGUAGCCAAfa⁷d⁷GCCAGGCCAACGGCm²G CAGCGUUG
 AGm¹GGm⁵CGCUGUCCUGUAGAGGUCm⁵CGCCGGm¹ΨΨCm m¹IAAU
 CCGGUCCACGCACCA

SEQ ID NO: 61 沃氏嗜盐富饶菌 YX tRNA-Leu2

GCAGGGAUAGCCAAfa⁷d⁷GUCUGGCCAACGGCm²G CAGCGUUCA
 Gm¹GGCGCUGUCUCAUAGGAGUCm⁵CGCAGGm¹ΨΨCm m¹IAAUCC
 UGCUCCUGCACCA

SEQ ID NO: 62 沃氏嗜盐富饶菌 YX tRNA-Leu1

GCGAGGGUAGCUAAfa⁷d⁷GUCAGGAAAAGCm²GGCGGACUCA
 Am¹G AΨCCGCUCCCGUAGGGGUcm⁵CGUGGGm¹ΨΨCm m¹IAAUCC
 CUCCCCUCGCACCA

图10(9)

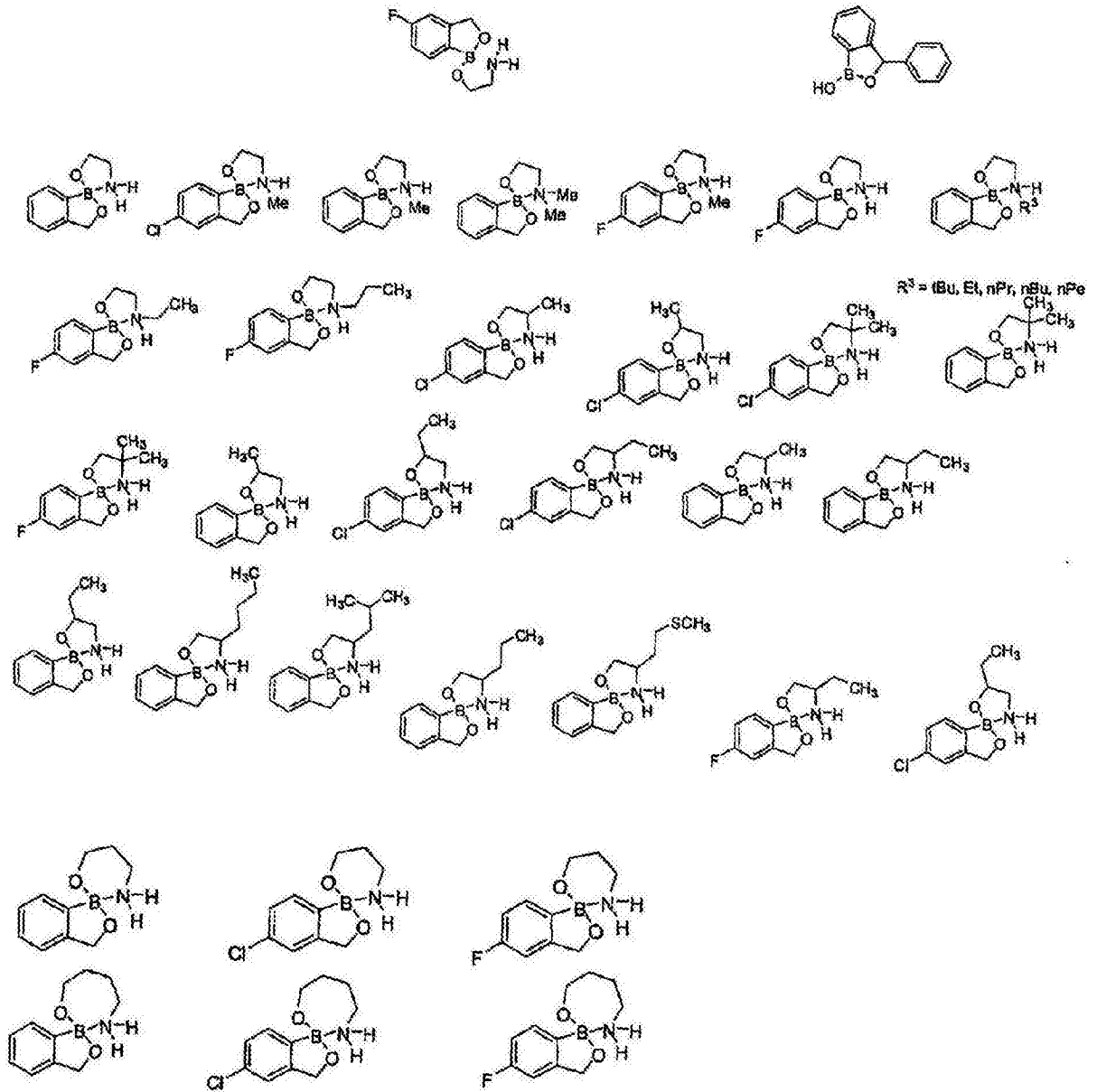


图11A

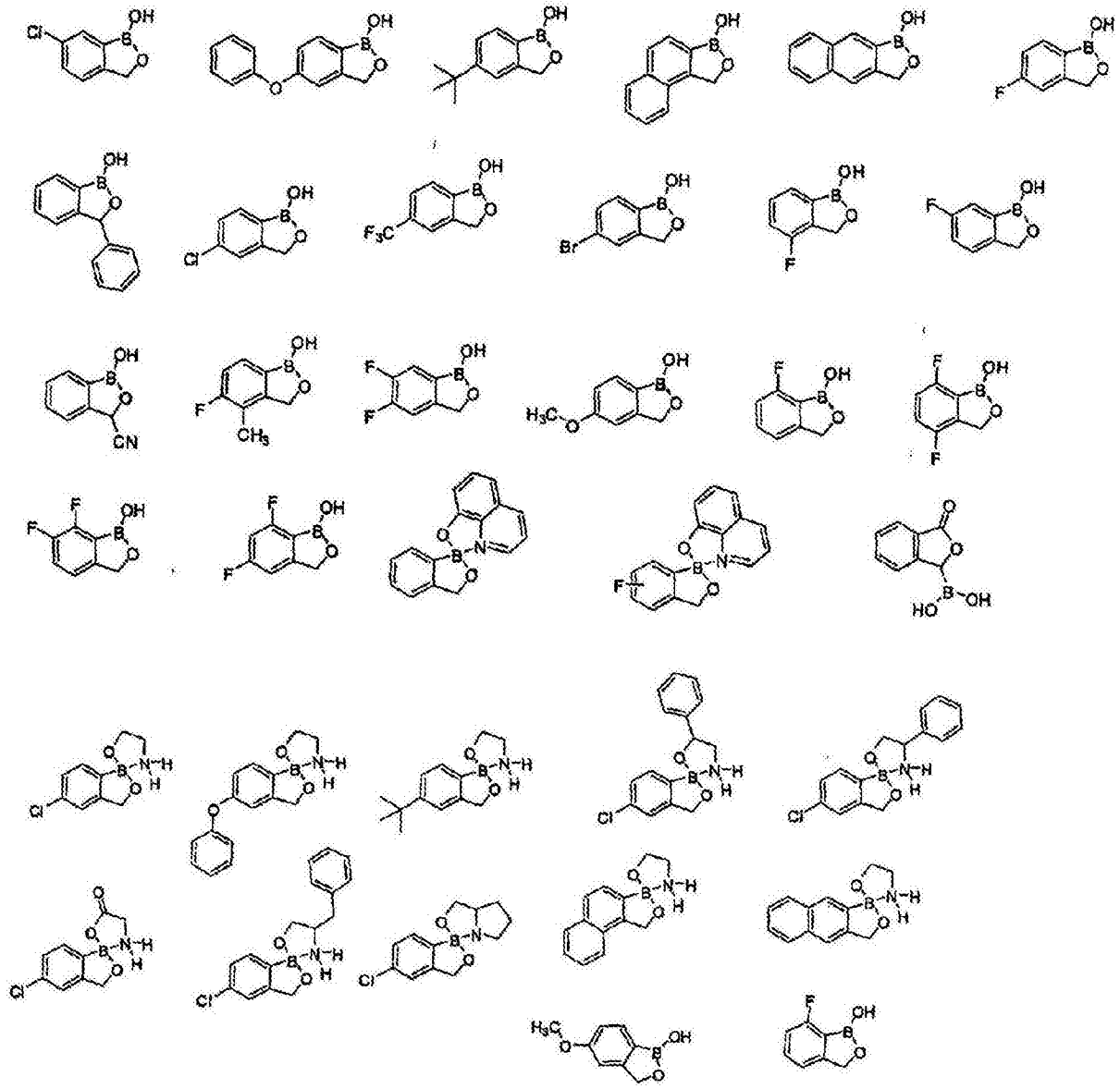


图11B

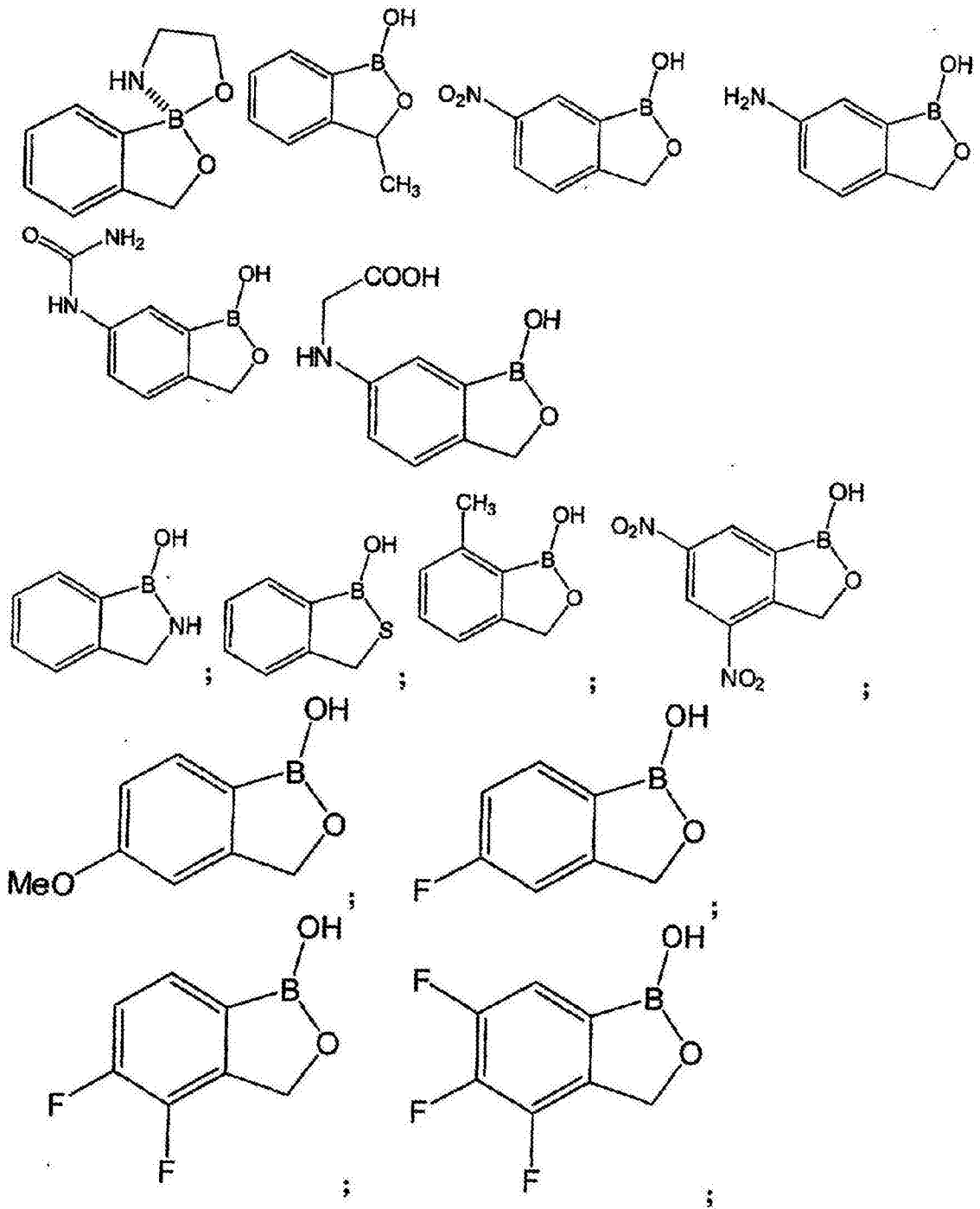


图11C

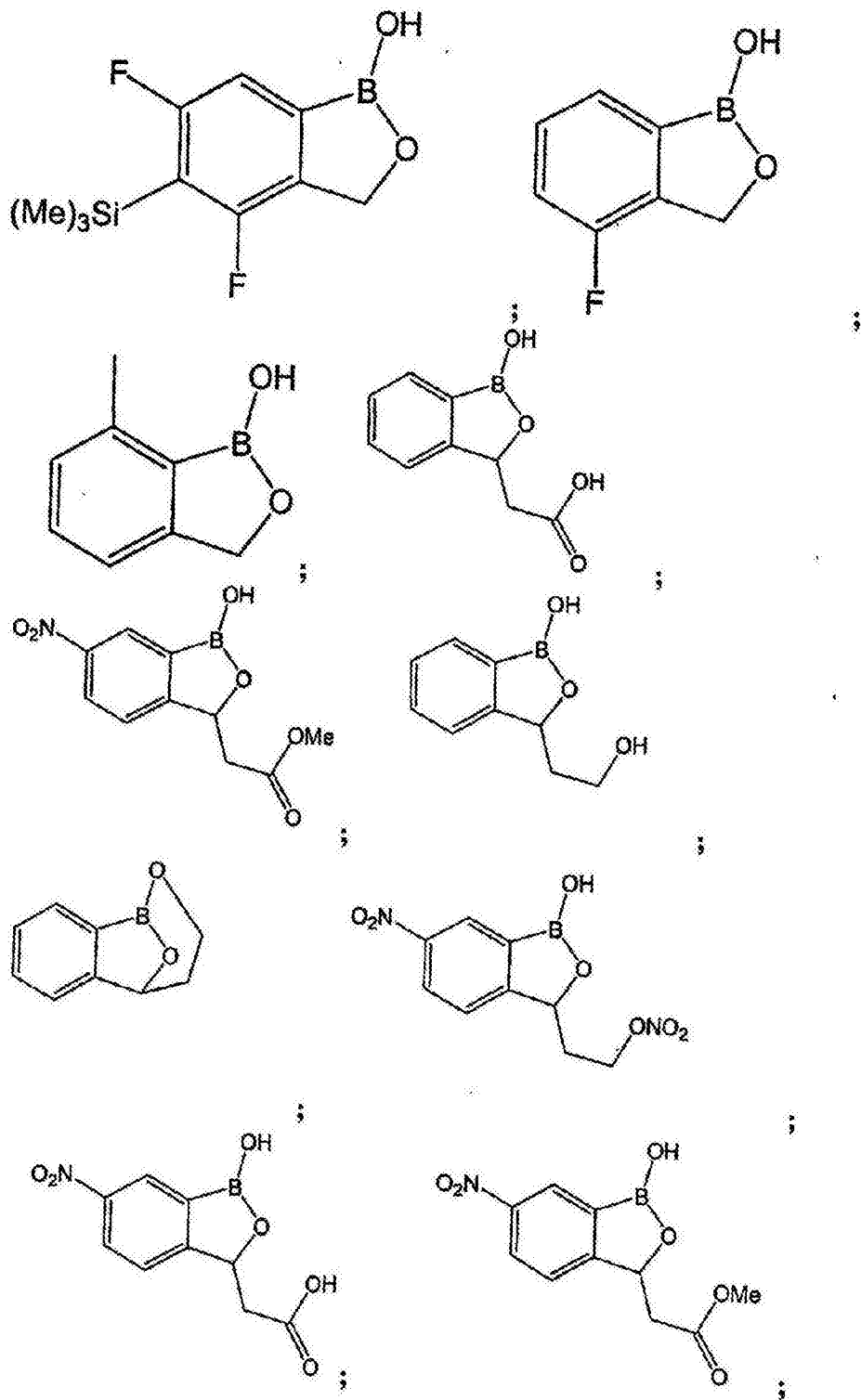


图11D

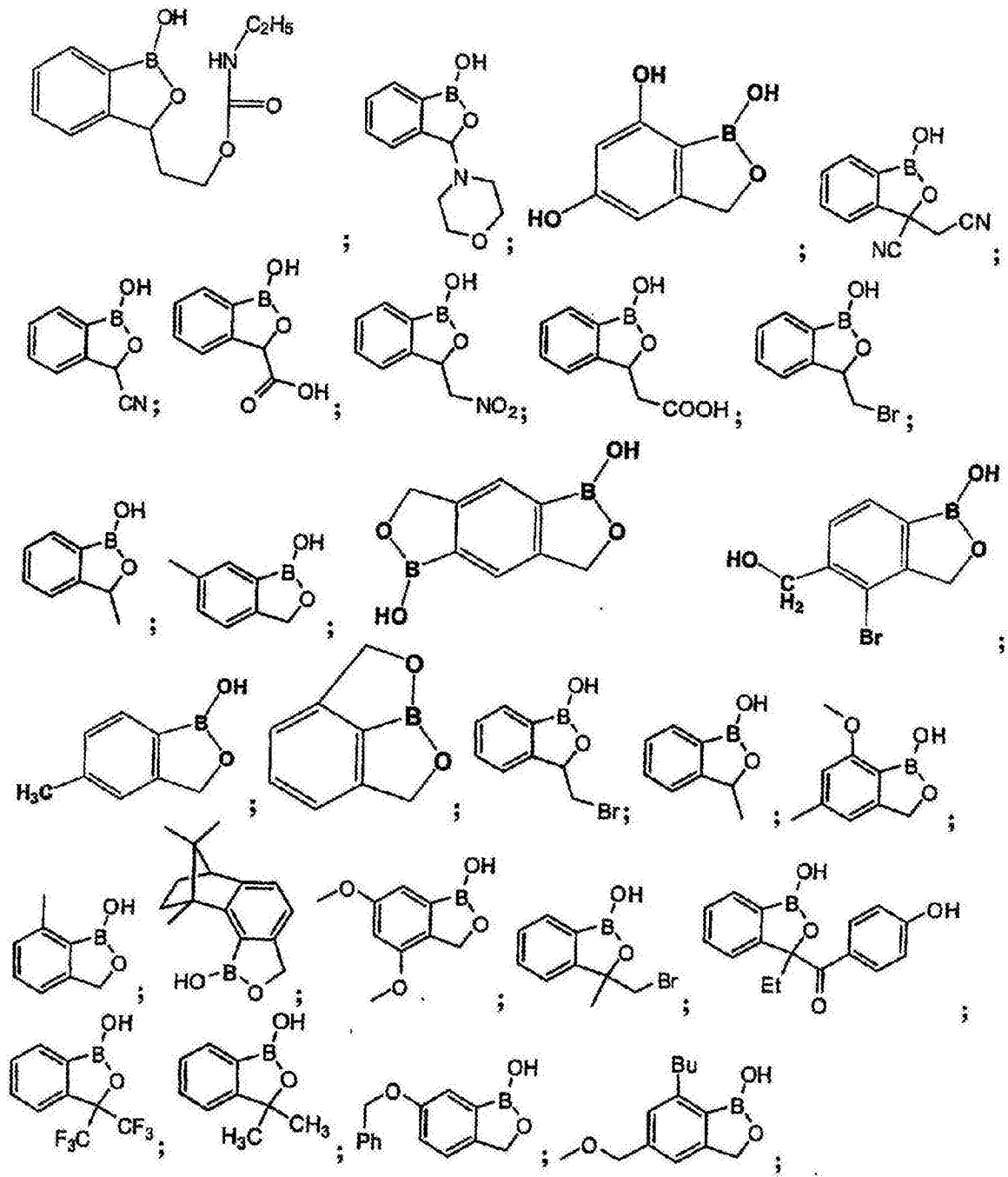


图11E

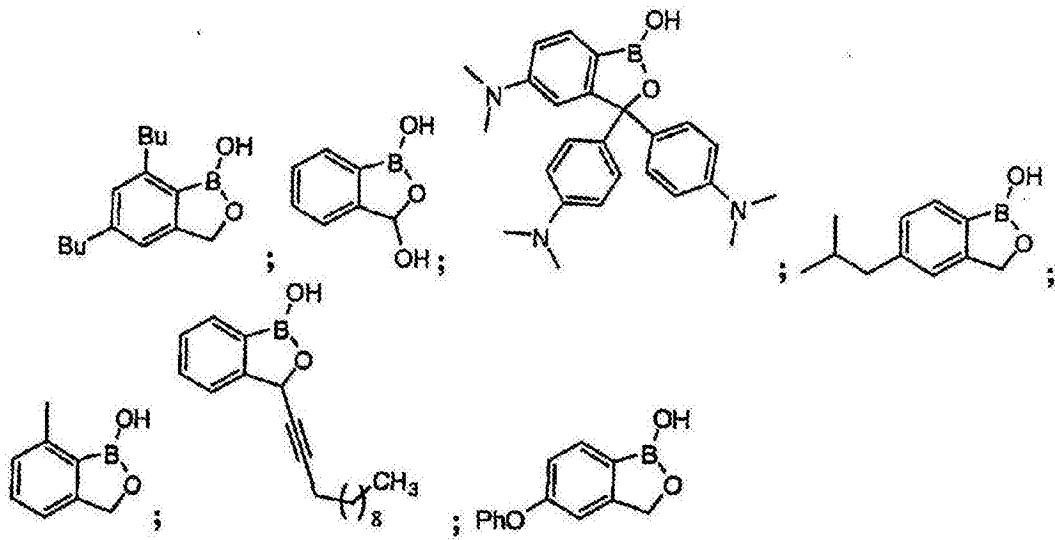


图11F

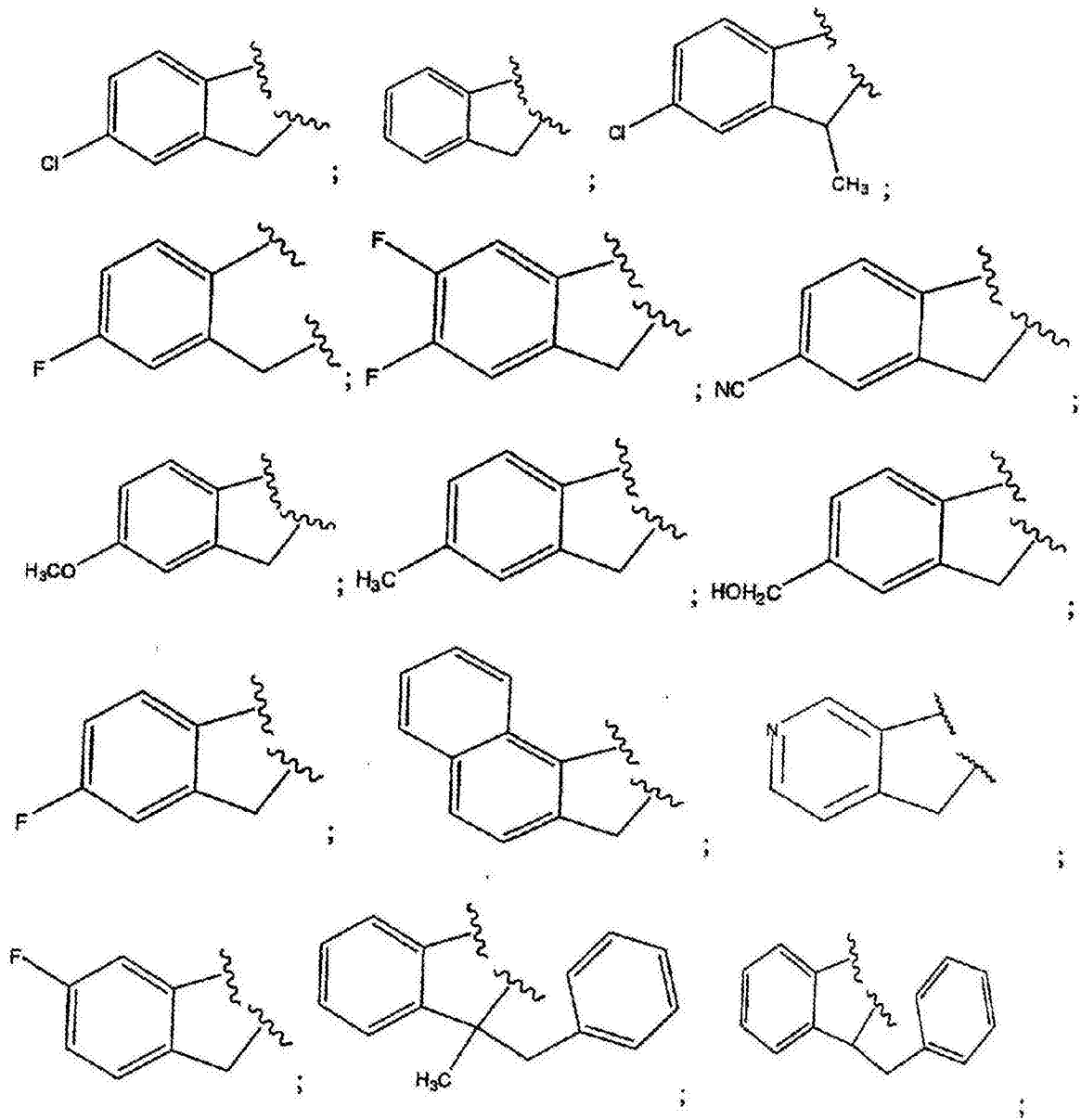


图12A

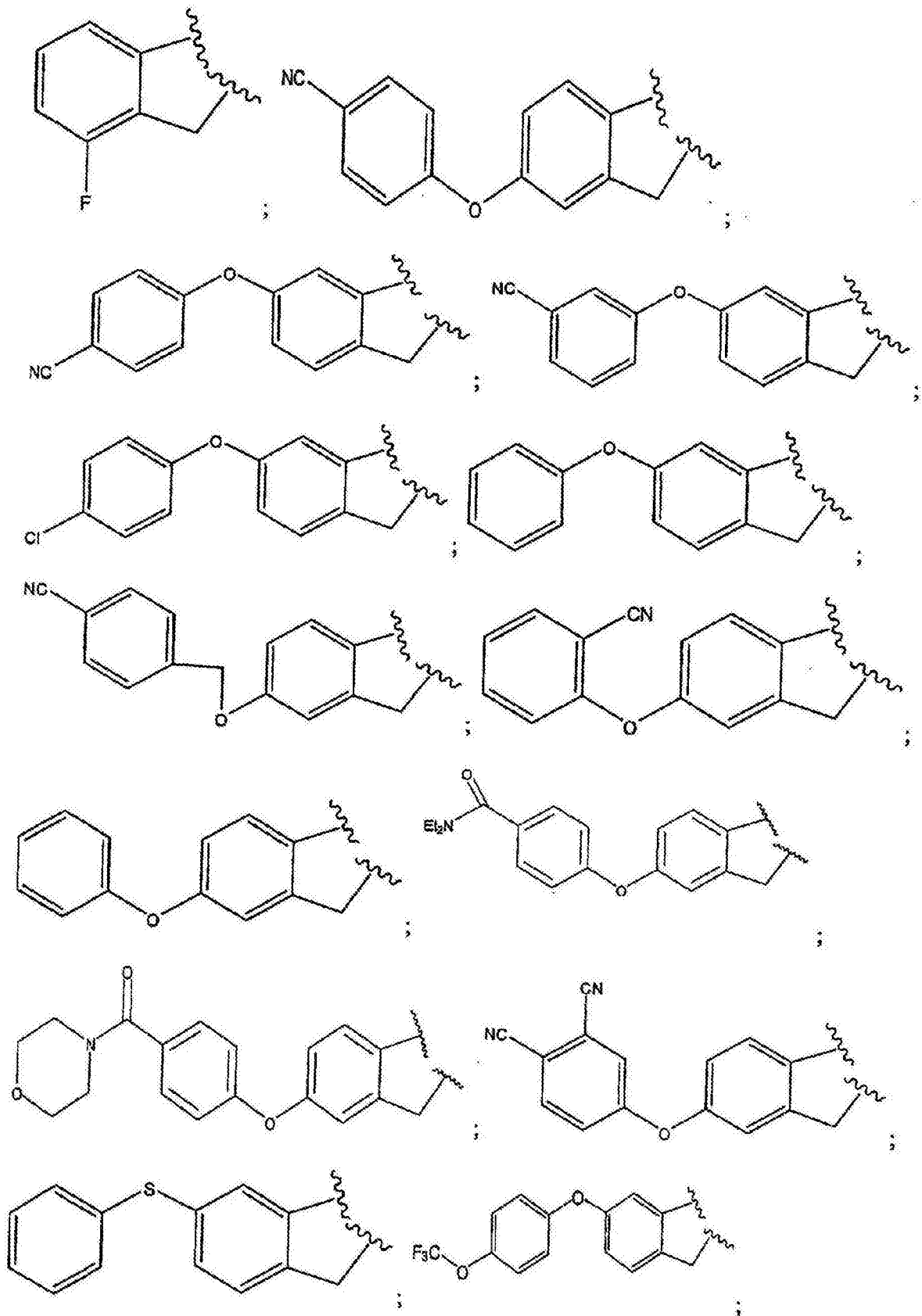


图12B

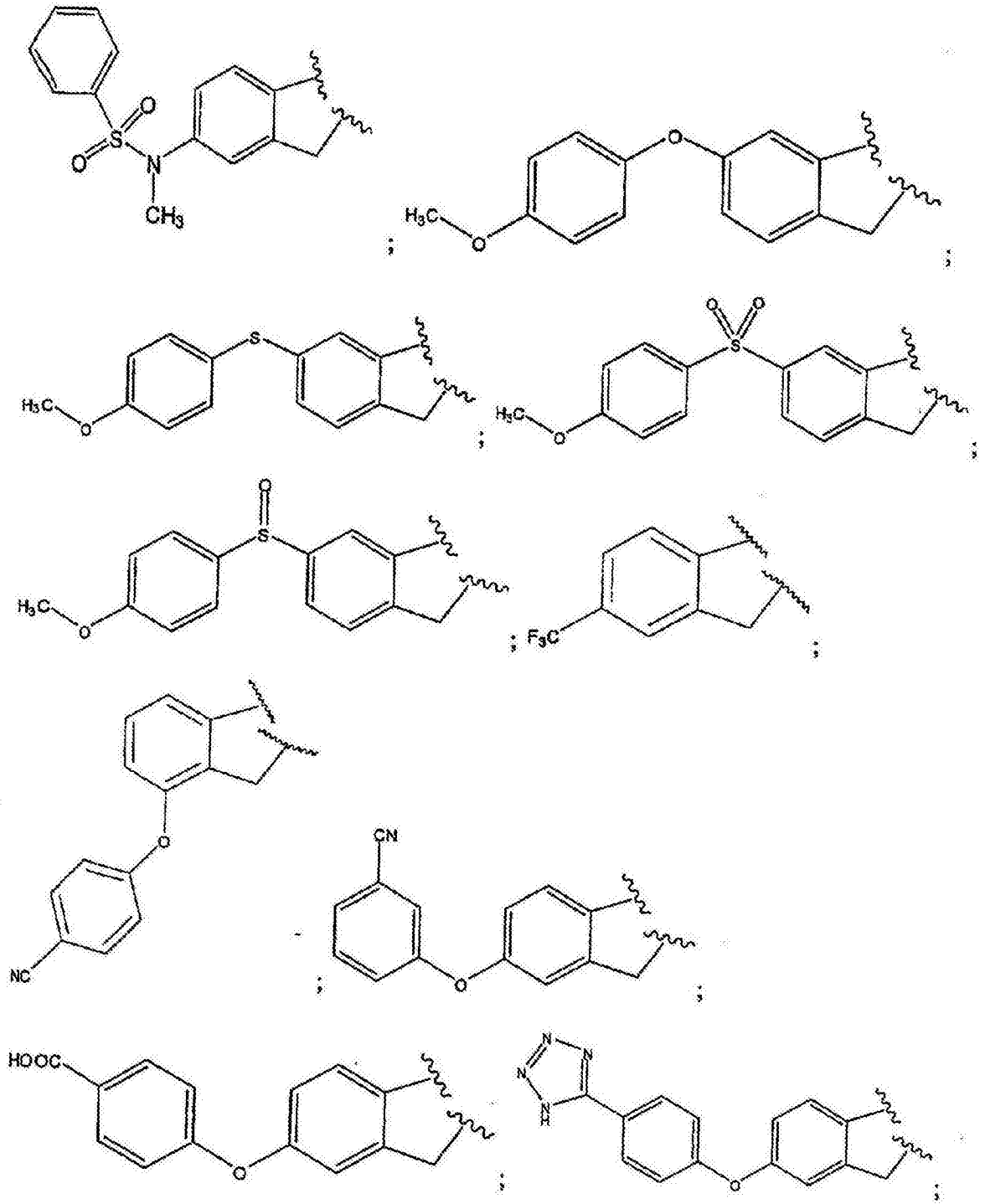


图12C

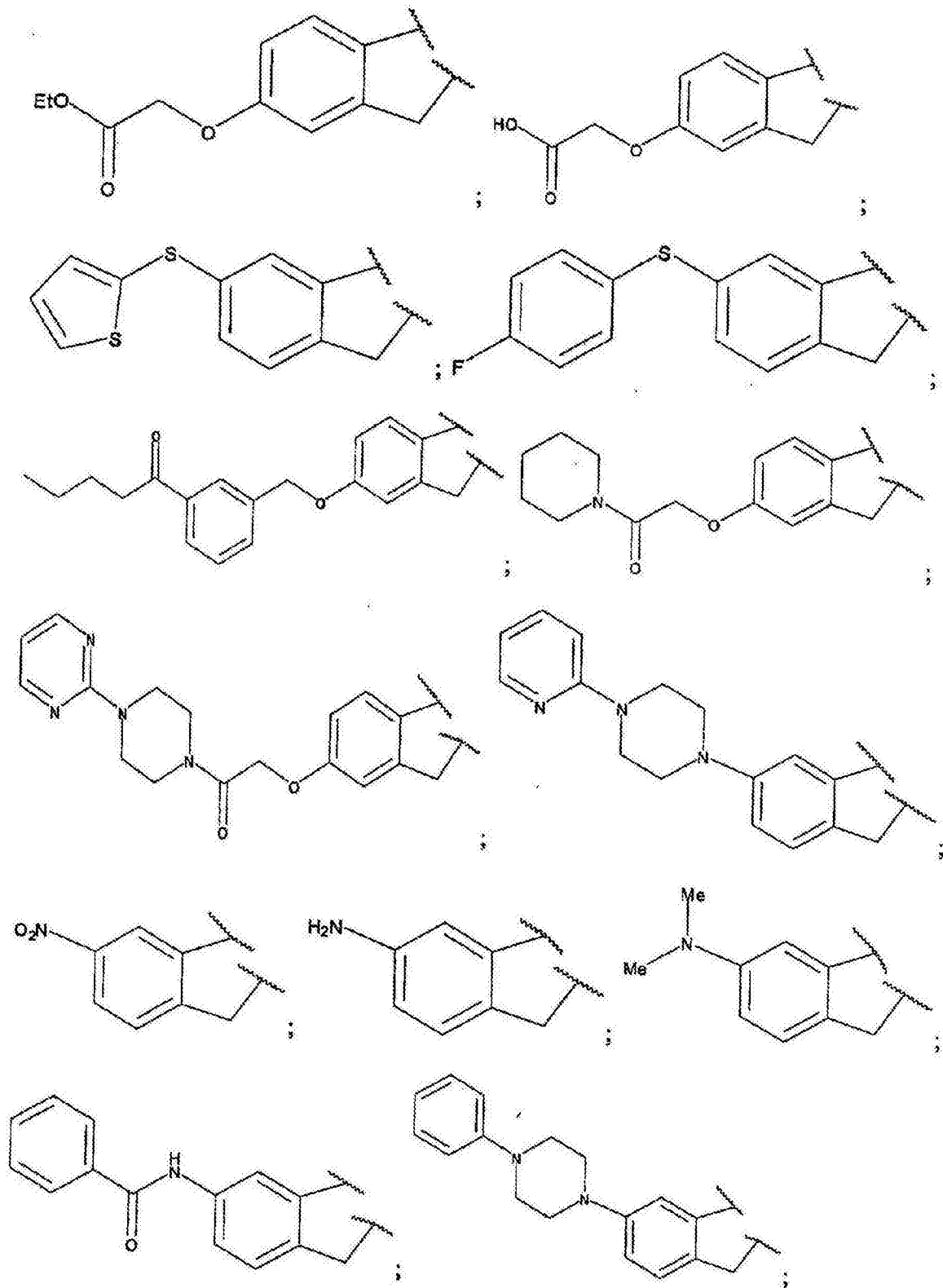


图12D

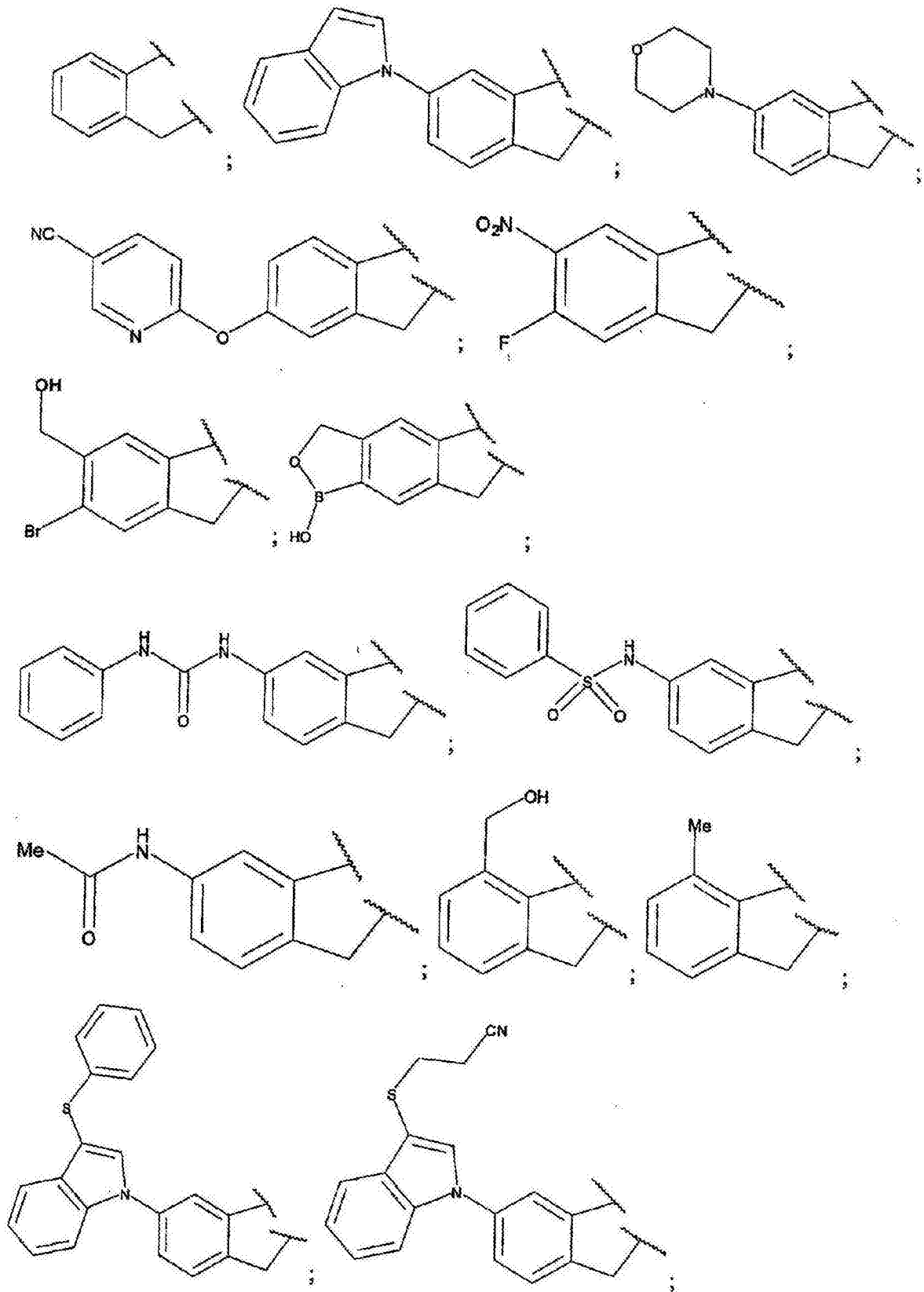


图12E

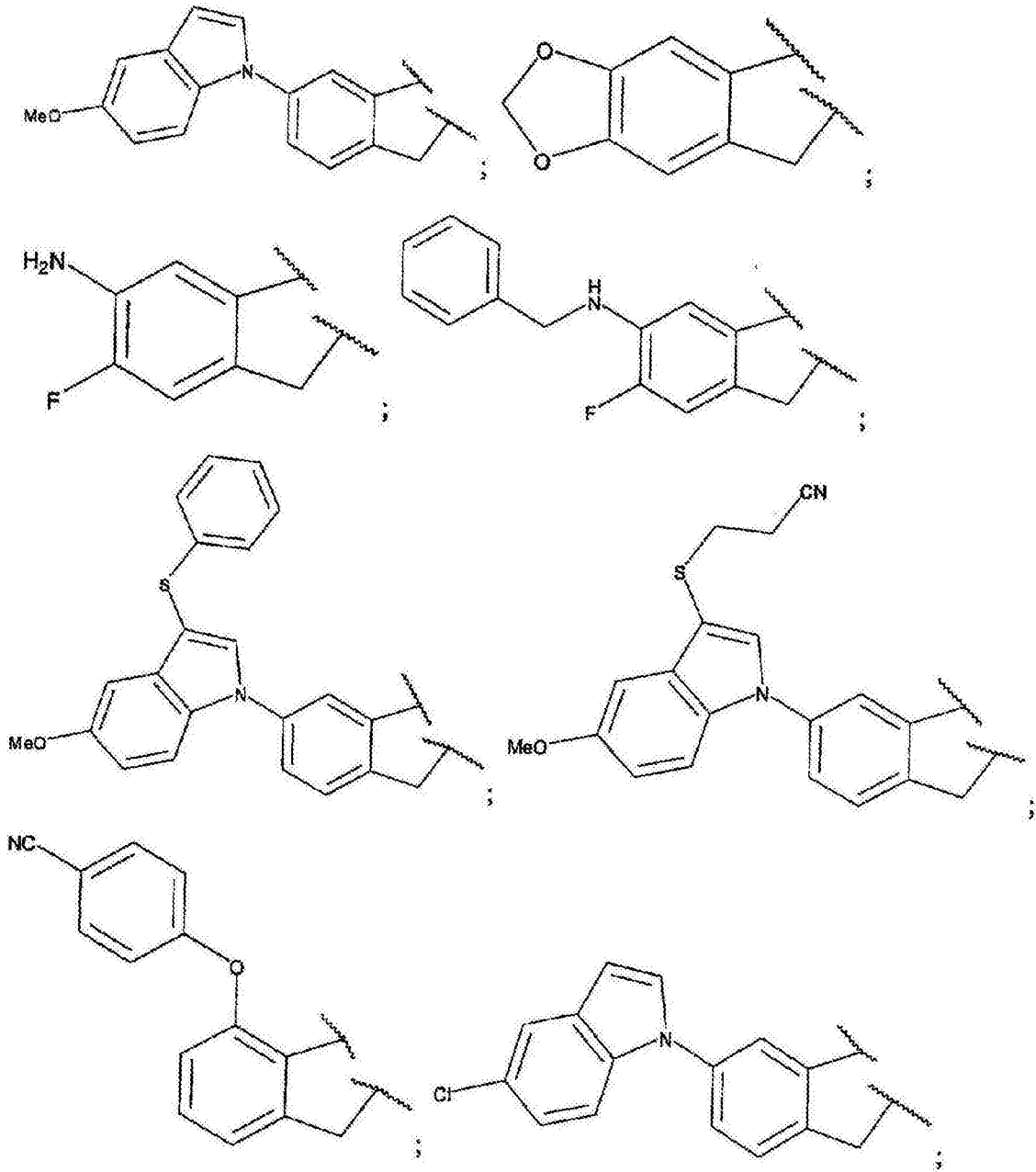


图12F

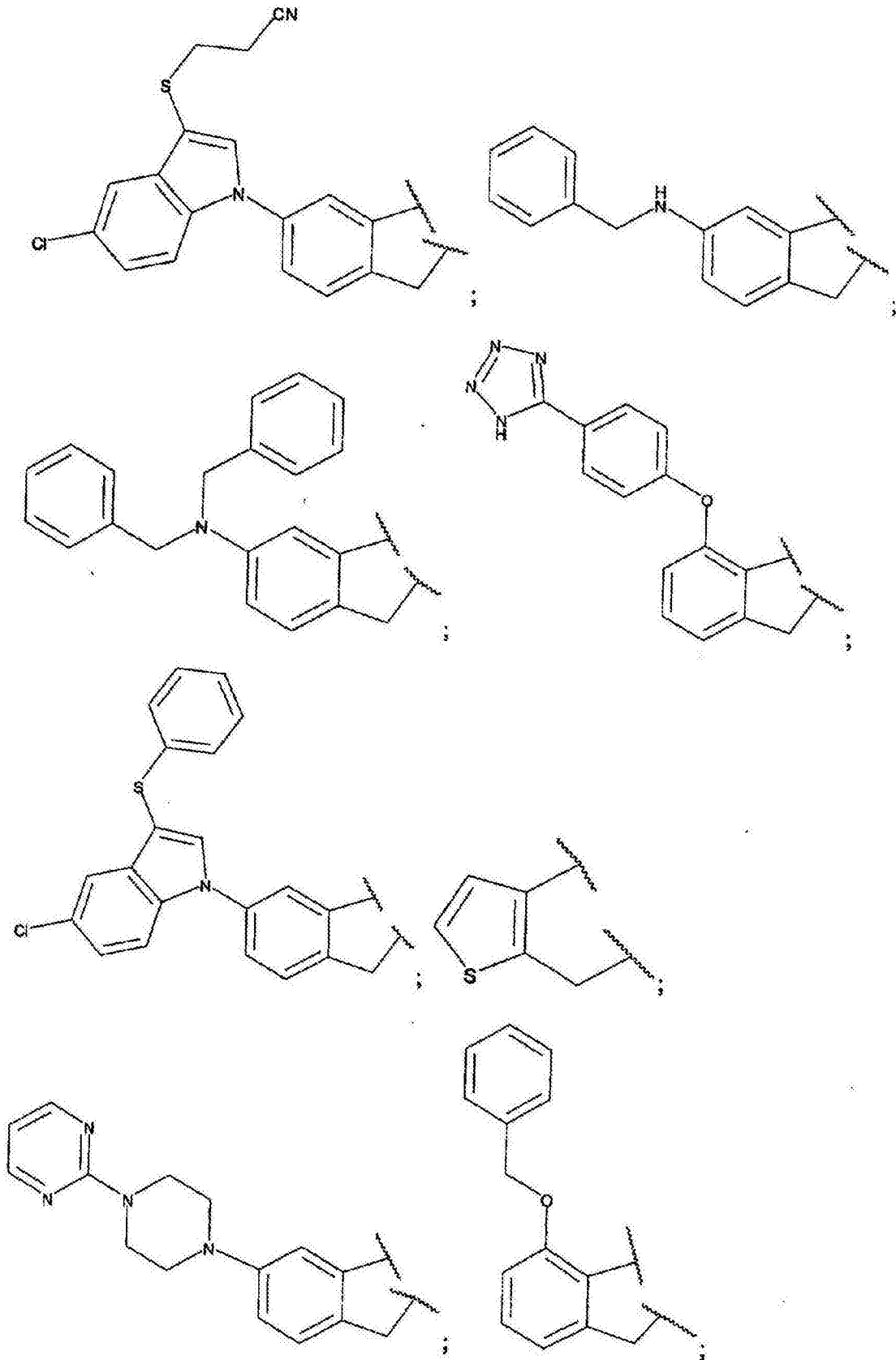


图12G

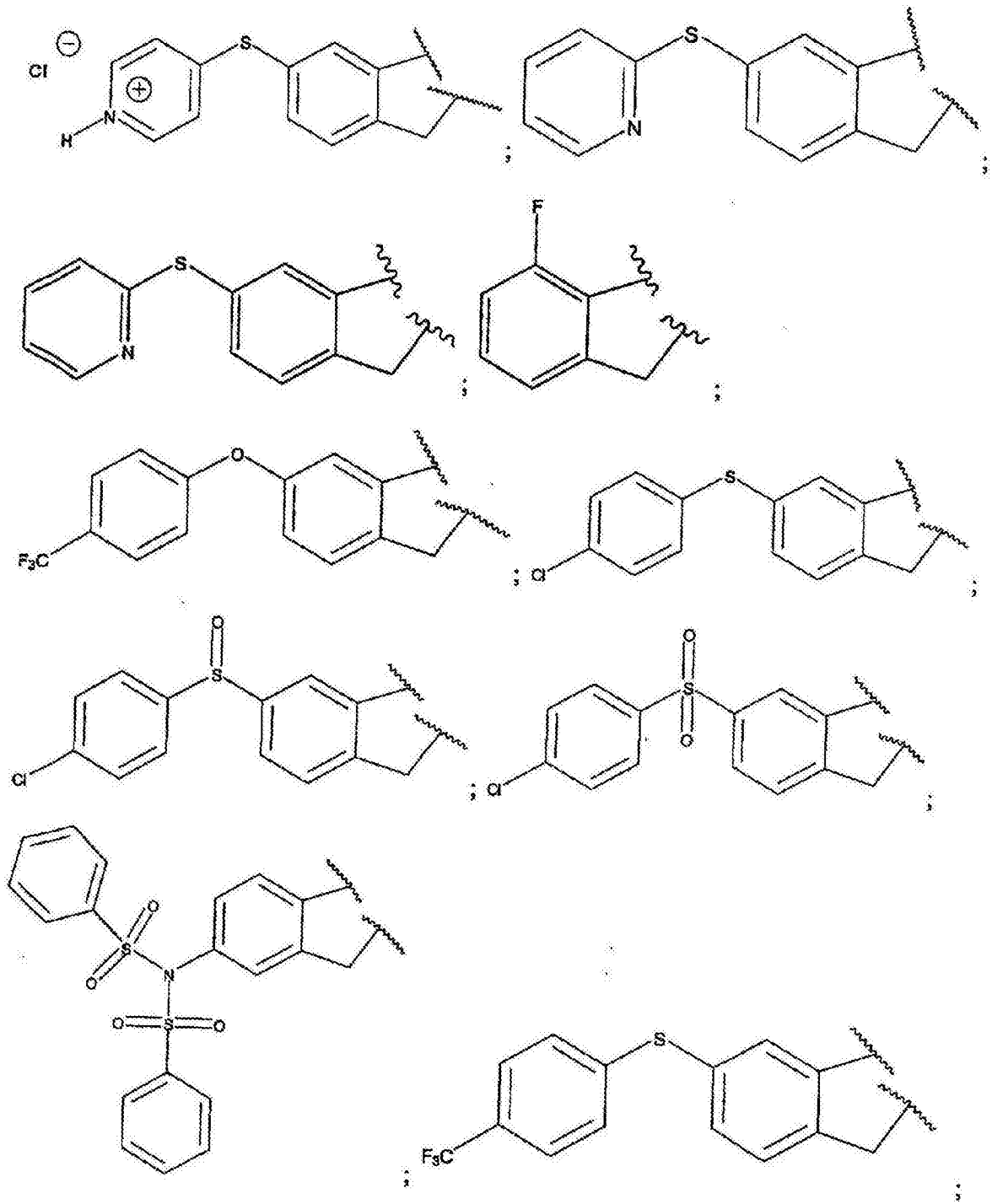


图12H

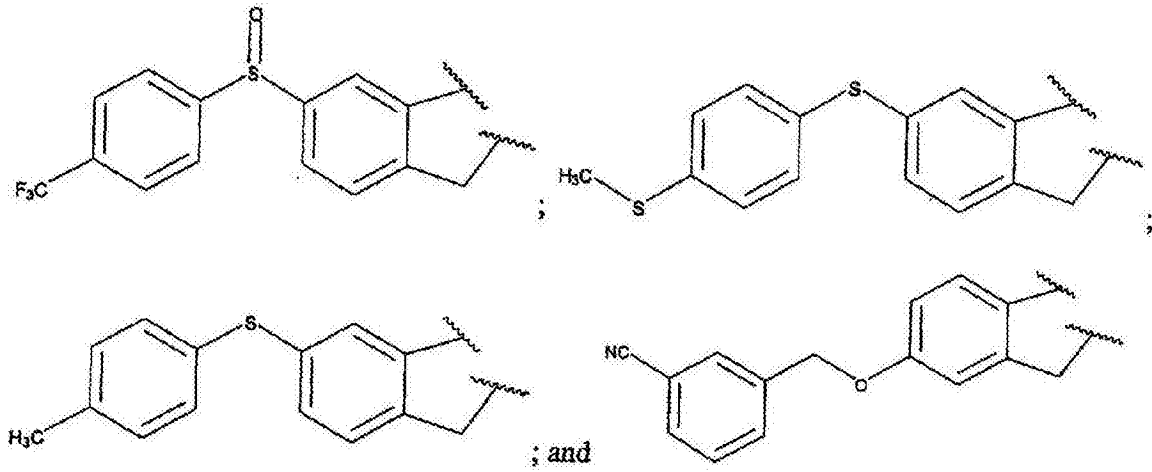
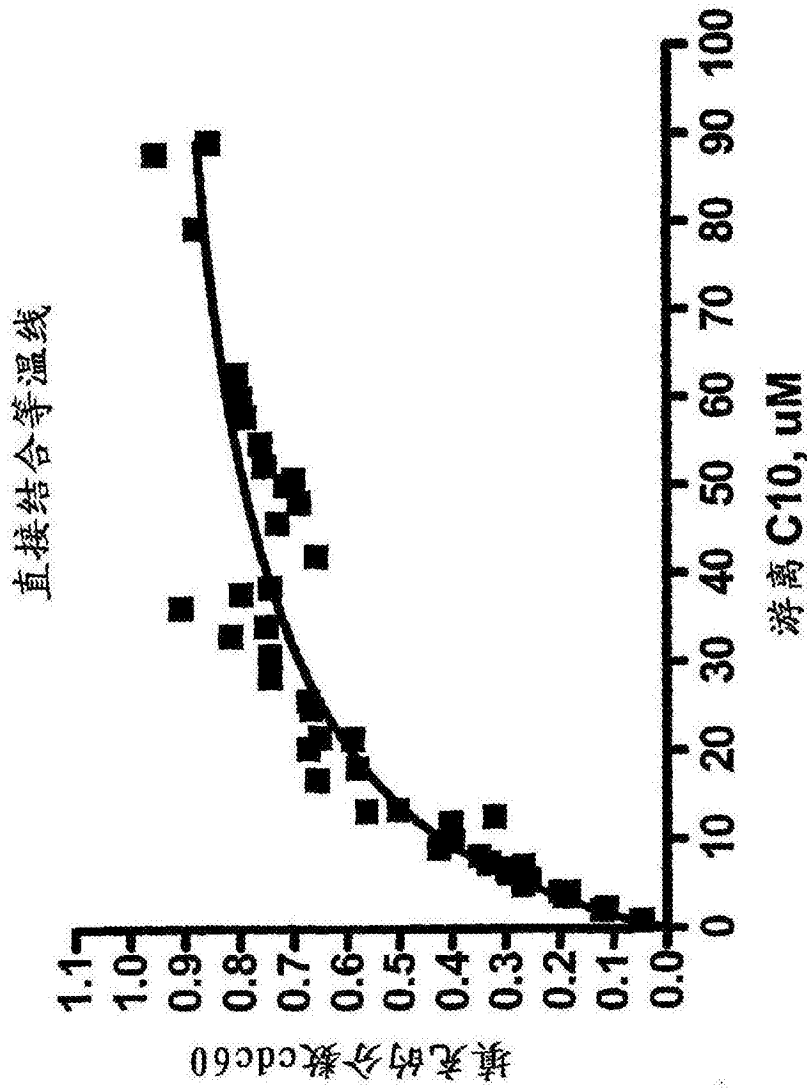


图12I

添加剂	游离 [C10], μM	平衡时与C10结合的百分比cdc60
20 mM ATP	27.5	44.0
5 mM ATP	30.1	29.9
2.5 mM ATP	39.1	7.7
0.5 mM ATP	34.8	7.4
0.1 mM ATP	36.8	-2.9
20 mM AMP	33.3	59.0
无	42.6	-6.6

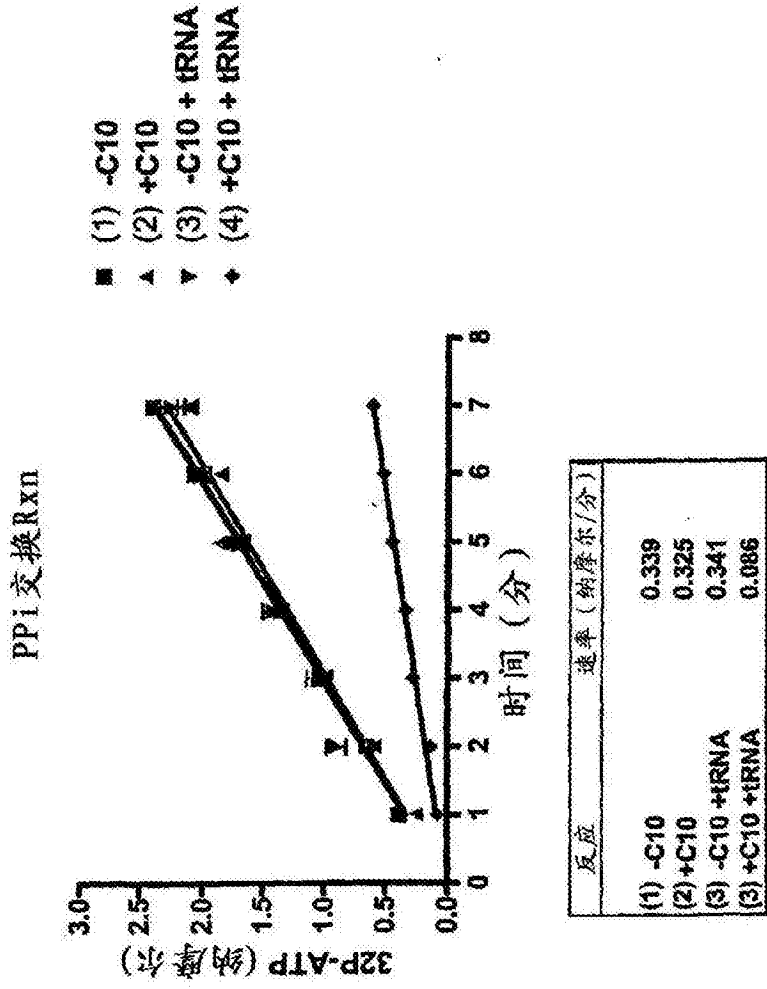
测定条件: 31 μM cdc60, 1mM DTT, 0mM 亮氨酸, 0mM tRNA,
 初始 [C10] 是 72-79 μM , 预平衡。1x AARS 缓冲剂

图13



测定条件: 5 mM AMP, 27.3 uM cdc60, 1 mM DTT, 0 mM 亮氨酸, 0 mM tRNA, 初始 [C10] 是 2.5 - 200 uM, 在 1x AARS 缓冲剂中预平衡。

图14



7 nM cdc60, 16 uM tRNA, 2 mM ATP, 2 mM Ppi, 2 mM Leu

图15

C10抑制tRNA^{leu}的LeuRS氨基酰化

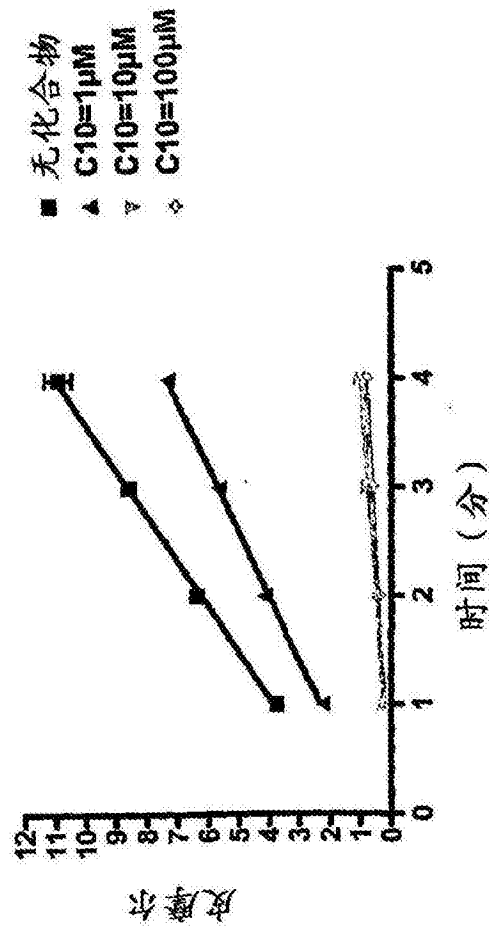


图16

C10抑制酿酒酵母CDC60的转移后编辑

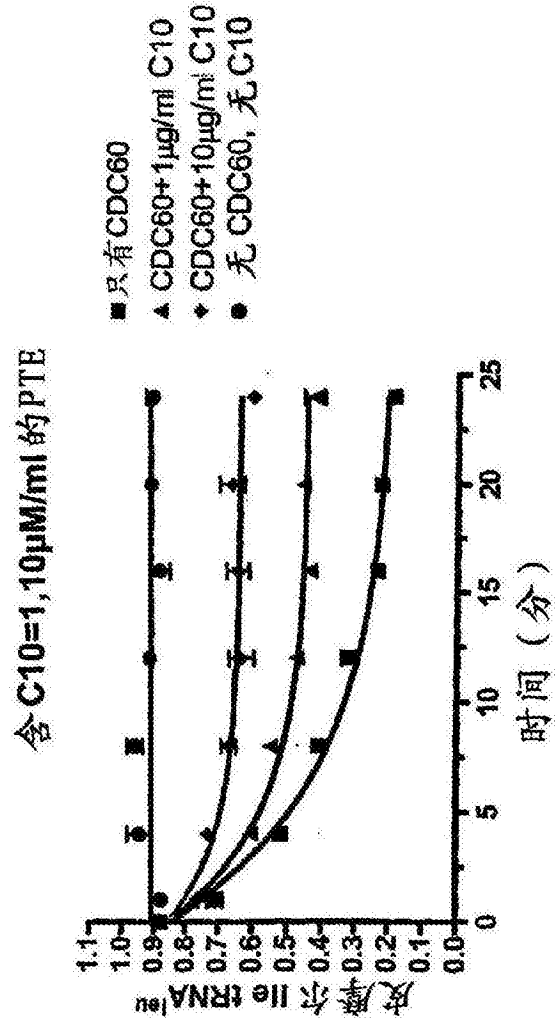


图17

5-氯苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 5-氯-3-甲基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-氯-3,4-二氢苯并[c][1,2]氧杂borinin-1-醇, 5,6-二氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-腈, 5-甲氧基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 5-甲基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 5-(羟基甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 5-氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 萘并[1,2-c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 3-苄基-3-甲基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 3-苄基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 4-氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 441-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)苄腈, 4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基氧基)苄腈, 3-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基氧基)苄腈, 6-(4-氟苯氧基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-苯氧基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 4-((1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)甲基)苄腈, 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)苄腈, 5-苯氧基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, N,N-二乙基-4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)苯甲酰胺, (4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)苯基)(吗啉代)甲酮, 4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)苯二甲腈, 6-(苯硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基)-N-甲基苯磺酰胺, 6-(4-甲氧基苯氧基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-甲氧基苯硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-甲氧基苯基磺酰基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-甲氧基苯基亚磺酰基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 5-(三氟甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-4-基氧基)苄腈, 3-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)苄腈, 4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)苯甲酸, 5-(4-(1H-四唑-5-基)苯氧基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 7-羟基-2,1-氧杂硼杂环戊烷并[5,4-c]吡啶[[1,2]氧杂硼杂环戊二烯并[3,4-c]吡啶-1(3H)-醇], 乙基2-(1-羟基-1,3-

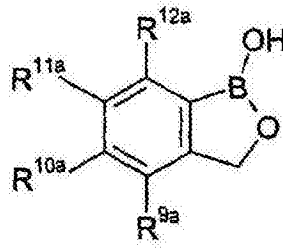
图18A

二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)乙酸酯, 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)乙酸, 6-(噻吩-2-基硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-氟苯硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 1-(3-((1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)甲基)苯基)戊-1-酮, 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)-1-(哌啶-1-基)乙酮, 2-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)-1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酮, 6-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-硝基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-氨基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(二甲基氨基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基)苯甲酰胺, 6-(4-苯基哌嗪-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-吗啉代苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)烟甲腈, 5-氟-6-硝基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 5-溴-6-(羟基甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 3,7-二氢-1,5-二羟基-1H,3H-苯并[1,2-c:4,5-c']双[1,2]氧杂硼杂环戊二烯, 1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基)-3-苯基脲, N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基)苯磺酰胺, N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基)乙酰胺, 7-(羟基甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 7-甲基苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 3-(1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基)-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈, 6-(5-甲氧基-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-氨基-5-氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(5-甲氧基-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 3-(1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈, 4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-7-基氧基)苄腈, 6-(5-氟-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 3-(5-氟-1-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基)-1H-吡啶-3-基硫基)丙腈, 6-(苄氨基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(二苄氨基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 7-(4-(1H-四唑-5-

图18B

基)苯氧基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(5-氯-3-(苯硫基)-1H-吡啶-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 3,4-二氢-1H-噻吩并[3,2-c][1,2]氧杂borinin-1-醇, 6-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 7-(苄氧基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 氯化4-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-基硫基)吡啶鎓, 6-(吡啶-2-基硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(吡啶-2-基硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 7-氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-氯苯硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-氯苯基亚磺酰基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-氯苯基亚磺酰基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, N-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基)-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺, 6-(4-(三氟甲基)苯硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-(三氟甲基)苯基亚磺酰基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(4-(甲硫基)苯硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 6-(对甲苯硫基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1(3H)-醇, 以及3-((1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基氧基)甲基)苄腈。

图18C



No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
1	F	H	H	H
2	H	F	H	H
3	H	H	F	H
4	H	H	H	F
5	F	F	H	H
6	H	F	F	H
7	H	H	F	F
8	F	H	F	H
9	H	F	H	F
10	F	H	H	F
11	H	F	F	F
12	F	H	F	F
13	F	F	H	F
14	F	F	F	H
15	F	F	F	F
16	Cl	H	H	H
17	H	Cl	H	H
18	H	H	Cl	H
19	H	H	H	Cl
20	Cl	Cl	H	H
21	H	Cl	Cl	H
22	H	H	Cl	Cl
23	Cl	H	Cl	H
24	H	Cl	H	Cl
25	Cl	H	H	Cl
26	H	Cl	Cl	Cl
27	Cl	H	Cl	Cl
28	Cl	Cl	H	Cl
29	Cl	Cl	Cl	H
30	Cl	Cl	Cl	Cl
31	Br	H	H	H

图19A

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
32	H	Br	H	H
33	H	H	Br	H
34	H	H	H	Br
35	Br	Br	H	H
36	H	Br	Br	H
37	H	H	Br	Br
38	Br	H	Br	H
39	H	Br	H	Br
40	Br	H	H	Br
41	H	Br	Br	Br
42	Br	H	Br	Br
43	Br	Br	H	Br
44	Br	Br	Br	H
45	Br	Br	Br	Br
46	-CN	H	H	H
47	H	-CN	H	H
48	H	H	-CN	H
49	H	H	H	-CN
50	-CN	-CN	H	H
51	H	-CN	-CN	H
52	H	H	-CN	-CN
53	-CN	H	-CN	H
54	H	-CN	H	-CN
55	-CN	H	H	-CN
56	H	-CN	-CN	-CN
57	-CN	H	-CN	-CN
58	-CN	-CN	H	-CN
59	-CN	-CN	-CN	H
60	-CN	-CN	-CN	-CN
61	-Me	H	H	H
62	H	-Me	H	H
63	H	H	-Me	H
64	H	H	H	-Me
65	-Me	-Me	H	H
66	H	-Me	-Me	H
67	H	H	-Me	-Me
68	-Me	H	-Me	H
69	H	-Me	H	-Me
70	-Me	H	H	-Me
71	H	-Me	-Me	-Me
72	-Me	H	-Me	-Me

图19B

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
73	-Me	-Me	H	-Me
74	-Me	-Me	-Me	H
75	-Me	-Me	-Me	-Me
76	-CH ₂ OH	H	H	H
77	H	-CH ₂ OH	H	H
78	H	H	-CH ₂ OH	H
79	H	H	H	-CH ₂ OH
80	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	H
81	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H
82	H	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
83	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH	H
84	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH
85	-CH ₂ OH	H	H	-CH ₂ OH
86	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
87	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
88	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH
89	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H
90	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
91	-苄基	H	H	H
92	H	-苄基	H	H
93	H	H	-苄基	H
94	H	H	H	-苄基
95	-苄基	-苄基	H	H
96	H	-苄基	-苄基	H
97	H	H	-苄基	-苄基
98	-苄基	H	-苄基	H
99	H	-苄基	H	-苄基
100	-苄基	H	H	-苄基
101	H	-苄基	-苄基	-苄基
102	-苄基	H	-苄基	-苄基
103	-苄基	-苄基	H	-苄基
104	-苄基	-苄基	-苄基	H
105	-苄基	-苄基	-苄基	-苄基
106	-OMe	H	H	H
107	H	-OMe	H	H
108	H	H	-OMe	H
109	H	H	H	-OMe
110	-OMe	-OMe	H	H
111	H	-OMe	-OMe	H
112	H	H	-OMe	-OMe
113	-OMe	H	-OMe	H

图19C

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
114	-OMe	H	H	-OMe
115	H	-OMe	-OMe	-OMe
116	-OMe	H	-OMe	-OMe
117	-OMe	-OMe	H	-OMe
118	-OMe	-OMe	-OMe	H
119	-OMe	-OMe	-OMe	-OMe
120	-4-氟基苯氧基	H	H	H
121	H	-4-氟基苯氧基	H	H
122	H	H	-4-氟基苯氧基	H
123	H	H	H	-4-氟基苯氧基
124	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H	H
125	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H
126	H	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
127	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基	H
128	H	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基
129	-4-氟基苯氧基	H	H	-4-氟基苯氧基
130	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
131	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
132	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基
133	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H
134	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
135	-3-氟基苯氧基	H	H	H
136	H	-3-氟基苯氧基	H	H
137	H	H	-3-氟基苯氧基	H
138	H	H	H	-3-氟基苯氧基
139	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H	H
140	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H
141	H	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基
142	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基	H
143	H	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基
144	-3-氟基苯氧基	H	H	-3-氟基苯氧基
145	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基
146	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基
147	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基
148	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H
149	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基
150	-2-氟基苯氧基	H	H	H
151	H	-2-氟基苯氧基	H	H
152	H	H	-2-氟基苯氧基	H
153	H	H	H	-2-氟基苯氧基

图19D

No.	R ^{2a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
154	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	H	H
155	H	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	H
156	H	H	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基
157	-2-氟基苯氧基	H	-2-氟基苯氧基	H
158	H	-2-氟基苯氧基	H	-2-氟基苯氧基
159	-2-氟基苯氧基	H	H	-2-氟基苯氧基
160	H	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基
161	-2-氟基苯氧基	H	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基
162	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	H	-2-氟基苯氧基
163	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	H
164	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基	-2-氟基苯氧基
165	-4-氟基苯氧基	H	H	H
166	H	-4-氟基苯氧基	H	H
167	H	H	-4-氟基苯氧基	H
168	H	H	H	-4-氟基苯氧基
169	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H	H
170	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H
171	H	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
172	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基	H
173	H	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基
174	-4-氟基苯氧基	H	H	-4-氟基苯氧基
175	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
176	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
177	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H	-4-氟基苯氧基
178	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	H
179	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基	-4-氟基苯氧基
180	-3-氟基苯氧基	H	H	H
181	H	-3-氟基苯氧基	H	H
182	H	H	-3-氟基苯氧基	H
183	H	H	H	-3-氟基苯氧基
184	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H	H
185	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H
186	H	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基
187	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基	H
188	H	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基
189	-3-氟基苯氧基	H	H	-3-氟基苯氧基
190	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基
191	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基
192	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H	-3-氟基苯氧基
193	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	H
194	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基	-3-氟基苯氧基

图19E

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
195	-2-氯苯氧基	H	H	H
196	H	-2-氯苯氧基	H	H
197	H	H	-2-氯苯氧基	H
198	H	H	H	-2-氯苯氧基
199	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	H	H
200	H	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	H
201	H	H	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基
202	-2-氯苯氧基	H	-2-氯苯氧基	H
203	H	-2-氯苯氧基	H	-2-氯苯氧基
204	-2-氯苯氧基	H	H	-2-氯苯氧基
205	H	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基
206	-2-氯苯氧基	H	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基
207	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	H	-2-氯苯氧基
208	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	H
209	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基	-2-氯苯氧基
210	-苯氧基	H	H	H
211	H	-苯氧基	H	H
212	H	H	-苯氧基	H
213	H	H	H	-苯氧基
214	-苯氧基	-苯氧基	H	H
215	H	-苯氧基	-苯氧基	H
216	H	H	-苯氧基	-苯氧基
217	-苯氧基	H	-苯氧基	H
218	H	-苯氧基	H	-苯氧基
219	-苯氧基	H	H	-苯氧基
220	H	-苯氧基	-苯氧基	-苯氧基
221	-苯氧基	H	-苯氧基	-苯氧基
222	-苯氧基	-苯氧基	H	-苯氧基
223	-苯氧基	-苯氧基	-苯氧基	H
224	-苯氧基	-苯氧基	-苯氧基	-苯氧基
225	-4-氟基苯硫基	H	H	H
226	H	-4-氟基苯硫基	H	H
227	H	H	-4-氟基苯硫基	H
228	H	H	H	-4-氟基苯硫基
229	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	H	H
230	H	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	H
231	H	H	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基
232	-4-氟基苯硫基	H	-4-氟基苯硫基	H
233	H	-4-氟基苯硫基	H	-4-氟基苯硫基
234	-4-氟基苯硫基	H	H	-4-氟基苯硫基
235	H	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基

图19F

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
236	-4-氟基苯硫基	H	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基
237	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	H	-4-氟基苯硫基
238	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	H
239	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基	-4-氟基苯硫基
240	-3- 氟基苯硫基	H	H	H
241	H	-3-氟基苯硫基	H	H
242	H	H	-3-氟基苯硫基	H
243	H	H	H	-3-氟基苯硫基
244	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	H	H
245	H	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	H
246	H	H	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基
247	-3-氟基苯硫基	H	-3-氟基苯硫基	H
248	H	-3-氟基苯硫基	H	-3-氟基苯硫基
249	-3-氟基苯硫基	H	H	-3-氟基苯硫基
250	H	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基
251	-3-氟基苯硫基	H	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基
252	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	H	-3-氟基苯硫基
253	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	H
254	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基	-3-氟基苯硫基
255	-2- 氟基苯硫基	H	H	H
256	H	-2-氟基苯硫基	H	H
257	H	H	-2-氟基苯硫基	H
258	H	H	H	-2-氟基苯硫基
259	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	H	H
260	H	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	H
261	H	H	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基
262	-2-氟基苯硫基	H	-2-氟基苯硫基	H
263	H	-2-氟基苯硫基	H	-2-氟基苯硫基
264	-2-氟基苯硫基	H	H	-2-氟基苯硫基
265	H	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基
266	2-氟基苯硫基	H	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基
267	2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	H	-2-氟基苯硫基
268	2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	H
269	2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基	-2-氟基苯硫基
270	-OCH ₂ C(O)OH	H	H	H
271	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
272	H	H	-OCH ₂ C(O)OH	H
273	H	H	H	-OCH ₂ C(O)OH
274	F	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
275	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	H

图19G

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
276	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	F
277	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
278	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
279	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
280	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H	H
281	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
282	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H
283	H	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph
284	F	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
285	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
286	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	F
287	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
288	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
289	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
290	-CH ₂ OH	H	H	H
291	H	-CH ₂ OH	H	H
292	H	H	-CH ₂ OH	H
293	H	H	H	-CH ₂ OH
294	-CH ₂ OH	F	H	H
295	-CH ₂ OH	H	F	H
296	-CH ₂ OH	H	H	F
297	-CH ₂ OH	Cl	H	H
298	-CH ₂ OH	H	Cl	H
299	-CH ₂ OH	H	H	Cl
300	F	-CH ₂ OH	H	H
301	H	-CH ₂ OH	F	H
302	H	-CH ₂ OH	H	F
303	Cl	-CH ₂ OH	H	H
304	H	-CH ₂ OH	Cl	H
305	H	-CH ₂ OH	H	Cl
306	F	H	-CH ₂ OH	H
307	H	F	-CH ₂ OH	H
308	H	H	-CH ₂ OH	F
309	Cl	H	-CH ₂ OH	H
310	H	Cl	-CH ₂ OH	H
311	H	H	-CH ₂ OH	Cl
312	F	H	H	-CH ₂ OH
313	H	F	H	-CH ₂ OH
314	H	H	F	-CH ₂ OH
315	Cl	H	H	-CH ₂ OH
316	H	Cl	H	-CH ₂ OH

图19H

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
317	H	H	Cl	-CH ₂ OH
318	F	-CH ₂ OH	F	H
319	H	-CH ₂ OH	F	F
320	F	-CH ₂ OH	F	F
321	H	-NH ₂	H	H
322	H	H	-NH ₂	H
323	H	H	H	-NH ₂
324	-NH ₂	F	H	H
325	-NH ₂	H	F	H
326	-NH ₂	H	H	F
327	-NH ₂	Cl	H	H
328	-NH ₂	H	Cl	H
329	-NH ₂	H	H	Cl
330	F	-NH ₂	H	H
331	H	-NH ₂	F	H
332	H	-NH ₂	H	F
333	Cl	-NH ₂	H	H
334	H	-NH ₂	Cl	H
335	H	-NH ₂	H	Cl
336	F	H	-NH ₂	H
337	H	F	-NH ₂	H
338	H	H	-NH ₂	F
339	Cl	H	-NH ₂	H
340	H	Cl	-NH ₂	H
341	H	H	-NH ₂	Cl
342	F	H	H	-NH ₂
343	H	F	H	-NH ₂
344	H	H	F	-NH ₂
345	Cl	H	H	-NH ₂
346	H	Cl	H	-NH ₂
347	H	H	Cl	-NH ₂
348	F	-NH ₂	F	H
349	H	-NH ₂	F	F
350	F	-NH ₂	F	F
351	-O(4-CN-Ph)	H	H	H
352	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
353	H	H	-O(4-CN-Ph)	H
354	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
355	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
356	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
357	H	-O(4-CN-Ph)	H	F

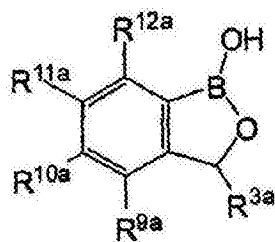
图19I

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
358	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
359	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
360	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
361	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	H	H
362	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	H
363	H	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H
364	H	H	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基
365	F	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	H
366	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	H
367	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	F
368	F	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	H
369	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	F
370	F	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	F
371	二苄氨基	H	H	H
372	H	二苄氨基	H	H
373	H	H	二苄氨基	H
374	H	H	H	二苄氨基
375	F	dibenzylamino	H	H
376	H	dibenzylamino	F	H
377	H	dibenzylamino	H	F
378	F	dibenzylamino	F	H
379	H	dibenzylamino	F	F
380	F	dibenzylamino	F	F
381	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H	H
382	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
383	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H
384	H	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)
385	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
386	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
387	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	F
388	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
389	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
390	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
391	-S(4-吡啶基)	H	H	H
392	H	-S(4-吡啶基)	H	H
393	H	H	-S(4-吡啶基)	H

图19J

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
394	H	H	H	-S(4-吡啶基)
395	F	-S(4-吡啶基)	H	H
396	H	-S(4-吡啶基)	F	H
397	H	-S(4-吡啶基)	H	F
398	F	-S(4-吡啶基)	F	H
399	H	-S(4-吡啶基)	F	F
400	F	-S(4-吡啶基)	F	F
401	-NHCH ₂ Ph	H	H	H
402	H	-NHCH ₂ Ph	H	H
403	H	H	-NHCH ₂ Ph	H
404	H	H	H	-NHCH ₂ Ph
405	F	-NHCH ₂ Ph	H	H
406	H	-NHCH ₂ Ph	F	H
407	H	-NHCH ₂ Ph	H	F
408	F	-NHCH ₂ Ph	F	H
409	H	-NHCH ₂ Ph	F	F
410	F	-NHCH ₂ Ph	F	F

图19K



No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
1	-CH ₂ Ph	F	H	H	H
2	-CH ₂ Ph	H	F	H	H
3	-CH ₂ Ph	H	H	F	H
4	-CH ₂ Ph	H	H	H	F
5	-CH ₂ Ph	F	F	H	H
6	-CH ₂ Ph	H	F	F	H
7	-CH ₂ Ph	H	H	F	F
8	-CH ₂ Ph	F	H	F	H
9	-CH ₂ Ph	H	F	H	F
10	-CH ₂ Ph	F	H	H	F
11	-CH ₂ Ph	H	F	F	F
12	-CH ₂ Ph	F	H	F	F
13	-CH ₂ Ph	F	F	H	F
14	-CH ₂ Ph	F	F	F	H
15	-CH ₂ Ph	F	F	F	F
16	-CH ₂ Ph	-OCH ₂ C(O)OH	H	H	H
17	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
18	-CH ₂ Ph	H	H	-OCH ₂ C(O)OH	H
19	-CH ₂ Ph	H	H	H	-OCH ₂ C(O)OH
20	-CH ₂ Ph	F	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
21	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
22	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	F
23	-CH ₂ Ph	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
24	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
25	-CH ₂ Ph	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
26	-CH ₂ Ph	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H	H
27	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
28	-CH ₂ Ph	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H
29	-CH ₂ Ph	H	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph
30	-CH ₂ Ph	F	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
31	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
32	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	F
33	-CH ₂ Ph	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H

图20A

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
34	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
35	-CH ₂ Ph	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
36	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	H	H
37	-CH ₂ Ph	H	H	-CH ₂ OH	H
38	-CH ₂ Ph	H	H	H	-CH ₂ OH
39	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	F	H	H
40	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	F	H
41	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	H	F
42	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	Cl	H	H
43	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	Cl	H
44	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	H	Cl
45	-CH ₂ Ph	F	-CH ₂ OH	H	H
46	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	F	H
47	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	H	F
48	-CH ₂ Ph	Cl	-CH ₂ OH	H	H
49	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	Cl	H
50	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	H	Cl
51	-CH ₂ Ph	F	H	-CH ₂ OH	H
52	-CH ₂ Ph	H	F	-CH ₂ OH	H
53	-CH ₂ Ph	H	H	-CH ₂ OH	F
54	-CH ₂ Ph	Cl	H	-CH ₂ OH	H
55	-CH ₂ Ph	H	Cl	-CH ₂ OH	H
56	-CH ₂ Ph	H	H	-CH ₂ OH	Cl
57	-CH ₂ Ph	F	H	H	-CH ₂ OH
58	-CH ₂ Ph	H	F	H	-CH ₂ OH
59	-CH ₂ Ph	H	H	F	-CH ₂ OH
60	-CH ₂ Ph	Cl	H	H	-CH ₂ OH
61	-CH ₂ Ph	H	Cl	H	-CH ₂ OH
62	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	-CH ₂ OH
63	-CH ₂ Ph	F	-CH ₂ OH	F	H
64	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	F	F
65	-CH ₂ Ph	F	-CH ₂ OH	F	F
66	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	H	H
67	-CH ₂ Ph	H	H	-NH ₂	H
68	-CH ₂ Ph	H	H	H	-NH ₂
69	-CH ₂ Ph	-NH ₂	F	H	H
70	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	F	H
71	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	H	F
72	-CH ₂ Ph	-NH ₂	Cl	H	H
73	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	Cl	H
74	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	H	Cl
75	-CH ₂ Ph	F	-NH ₂	H	H

57/63

图20B

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
76	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	F	H
77	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	H	F
78	-CH ₂ Ph	Cl	-NH ₂	H	H
79	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	Cl	H
80	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	H	Cl
81	-CH ₂ Ph	F	H	-NH ₂	H
82	-CH ₂ Ph	H	F	-NH ₂	H
83	-CH ₂ Ph	H	H	-NH ₂	F
84	-CH ₂ Ph	Cl	H	-NH ₂	H
85	-CH ₂ Ph	H	Cl	-NH ₂	H
86	-CH ₂ Ph	H	H	-NH ₂	Cl
87	-CH ₂ Ph	F	H	H	-NH ₂
88	-CH ₂ Ph	H	F	H	-NH ₂
89	-CH ₂ Ph	H	H	F	-NH ₂
90	-CH ₂ Ph	Cl	H	H	-NH ₂
91	-CH ₂ Ph	H	Cl	H	-NH ₂
92	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	-NH ₂
93	-CH ₂ Ph	F	-NH ₂	F	H
94	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	F	F
95	-CH ₂ Ph	F	-NH ₂	F	F
96	-CH ₂ Ph	-O(4-CN-Ph)	H	H	H
97	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
98	-CH ₂ Ph	H	H	-O(4-CN-Ph)	H
99	-CH ₂ Ph	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
100	-CH ₂ Ph	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
101	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
102	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	H	F
103	-CH ₂ Ph	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
104	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
105	-CH ₂ Ph	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
106	-CH ₂ Ph	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	H	H
107	-CH ₂ Ph	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	H
108	-CH ₂ Ph	H	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H
109	-CH ₂ Ph	H	H	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基
110	-CH ₂ Ph	F	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	H
111	-CH ₂ Ph	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	H
112	-CH ₂ Ph	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	H	F
113	-CH ₂ Ph	F	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	H

图20C

No.	R ^{3a}	R ^{2a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
114	-CH ₂ Ph	H	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	F
115	-CH ₂ Ph	F	3-(苯硫基)-1H- 咪唑-1-基	F	F
116	-CH ₂ Ph	二苄氨基	H	H	H
117	-CH ₂ Ph	H	二苄氨基	H	H
118	-CH ₂ Ph	H	H	二苄氨基	H
119	-CH ₂ Ph	H	H	H	二苄氨基
120	-CH ₂ Ph	F	二苄氨基	H	H
121	-CH ₂ Ph	H	二苄氨基	F	H
122	-CH ₂ Ph	H	二苄氨基	H	F
123	-CH ₂ Ph	F	二苄氨基	F	H
124	-CH ₂ Ph	H	二苄氨基	F	F
125	-CH ₂ Ph	F	二苄氨基	F	F
126	-CH ₂ Ph	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H	H
127	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
128	-CH ₂ Ph	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H
129	-CH ₂ Ph	H	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)
130	-CH ₂ Ph	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
131	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
132	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	F
133	-CH ₂ Ph	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
134	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
135	-CH ₂ Ph	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
136	-CH ₂ Ph	-S(4-吡啶基)	H	H	H
137	-CH ₂ Ph	H	-S(4-吡啶基)	H	H
138	-CH ₂ Ph	H	H	-S(4-吡啶基)	H
139	-CH ₂ Ph	H	H	H	-S(4-吡啶基)
140	-CH ₂ Ph	F	-S(4-吡啶基)	H	H
141	-CH ₂ Ph	H	-S(4-吡啶基)	F	H
142	-CH ₂ Ph	H	-S(4-吡啶基)	H	F
143	-CH ₂ Ph	F	-S(4-吡啶基)	F	H
144	-CH ₂ Ph	H	-S(4-吡啶基)	F	F
145	-CH ₂ Ph	F	-S(4-吡啶基)	F	F
146	-CH ₂ Ph	-NHCH ₂ Ph	H	H	H
147	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	H	H
148	-CH ₂ Ph	H	H	-NHCH ₂ Ph	H
149	-CH ₂ Ph	H	H	H	-NHCH ₂ Ph
150	-CH ₂ Ph	F	-NHCH ₂ Ph	H	H
151	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	F	H
152	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	H	F
153	-CH ₂ Ph	F	-NHCH ₂ Ph	F	H
154	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	F	F

图20D

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
155	-CH ₂ Ph	F	-NHCH ₂ Ph	F	F
156	Me	F	H	H	H
157	Me	H	F	H	H
158	Me	H	H	F	H
159	Me	H	H	H	F
160	Me	F	F	H	H
161	Me	H	F	F	H
162	Me	H	H	F	F
163	Me	F	H	F	H
164	Me	H	F	H	F
165	Me	F	H	H	F
166	Me	H	F	F	F
167	Me	F	H	F	F
168	Me	F	F	H	F
169	Me	F	F	F	H
170	Me	F	F	F	F
171	Me	-OCH ₂ C(O)OH	H	H	H
172	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
173	Me	H	H	-OCH ₂ C(O)OH	H
174	Me	H	H	H	-OCH ₂ C(O)OH
175	Me	F	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
176	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
177	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	F
178	Me	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
179	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
180	Me	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
181	Me	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H	H
182	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
183	Me	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H
184	Me	H	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph
185	Me	F	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
186	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
187	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	F
188	Me	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
189	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
190	Me	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
191	Me	H	-CH ₂ OH	H	H
192	Me	H	H	-CH ₂ OH	H
193	Me	H	H	H	-CH ₂ OH
194	Me	-CH ₂ OH	F	H	H
195	Me	-CH ₂ OH	H	F	H

图20E

No.	R ^{9a}	R ^{9b}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
196	Me	-CH ₂ OH	H	H	F
197	Me	-CH ₂ OH	Cl	H	H
198	Me	-CH ₂ OH	H	Cl	H
199	Me	-CH ₂ OH	H	H	Cl
200	Me	F	-CH ₂ OH	H	H
201	Me	H	-CH ₂ OH	F	H
202	Me	H	-CH ₂ OH	H	F
203	Me	Cl	-CH ₂ OH	H	H
204	Me	H	-CH ₂ OH	Cl	H
205	Me	H	-CH ₂ OH	H	Cl
206	Me	F	H	-CH ₂ OH	H
207	Me	H	F	-CH ₂ OH	H
208	Me	H	H	-CH ₂ OH	F
209	Me	Cl	H	-CH ₂ OH	H
210	Me	H	Cl	-CH ₂ OH	H
211	Me	H	H	-CH ₂ OH	Cl
212	Me	F	H	H	-CH ₂ OH
213	Me	H	F	H	-CH ₂ OH
214	Me	H	H	F	-CH ₂ OH
215	Me	Cl	H	H	-CH ₂ OH
216	Me	H	Cl	H	-CH ₂ OH
217	Me	H	H	Cl	-CH ₂ OH
218	Me	F	-CH ₂ OH	F	H
219	Me	H	-CH ₂ OH	F	F
220	Me	F	-CH ₂ OH	F	F
221	Me	H	-NH ₂	H	H
222	Me	H	H	-NH ₂	H
223	Me	H	H	H	-NH ₂
224	Me	-NH ₂	F	H	H
225	Me	-NH ₂	H	F	H
226	Me	-NH ₂	H	H	F
227	Me	-NH ₂	Cl	H	H
228	Me	-NH ₂	H	Cl	H
229	Me	-NH ₂	H	H	Cl
230	Me	F	-NH ₂	H	H
231	Me	H	-NH ₂	F	H
232	Me	H	-NH ₂	H	F
233	Me	Cl	-NH ₂	H	H
234	Me	H	-NH ₂	Cl	H
235	Me	H	-NH ₂	H	Cl
236	Me	F	H	-NH ₂	H
237	Me	H	F	-NH ₂	H

图20F

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
238	Me	H	H	-NH ₂	F
239	Me	Cl	H	-NH ₂	H
240	Me	H	Cl	-NH ₂	H
241	Me	H	H	-NH ₂	Cl
242	Me	F	H	H	-NH ₂
243	Me	H	F	H	-NH ₂
244	Me	H	H	F	-NH ₂
245	Me	Cl	H	H	-NH ₂
246	Me	H	Cl	H	-NH ₂
247	Me	H	H	Cl	-NH ₂
248	Me	F	-NH ₂	F	H
249	Me	H	-NH ₂	F	F
250	Me	F	-NH ₂	F	F
251	Me	-O(4-CN-Ph)	H	H	H
252	Me	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
253	Me	H	H	-O(4-CN-Ph)	H
254	Me	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
255	Me	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
256	Me	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
257	Me	H	-O(4-CN-Ph)	H	F
258	Me	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
259	Me	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
260	Me	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
261	Me	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	H	H	H
262	Me	H	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	H	H
263	Me	H	H	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	H
264	Me	H	H	H	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基
265	Me	F	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	H	H
266	Me	H	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	F	H
267	Me	H	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	H	F
268	Me	F	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	F	H
269	Me	H	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	F	F
270	Me	F	3-(苯硫基)-1H- 吲哚-1-基	F	F
271	Me	二苄氨基	H	H	H
272	Me	H	二苄氨基	H	H
273	Me	H	H	二苄氨基	H
274	Me	H	H	H	二苄氨基

图20G

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
275	Me	F	二苄氨基	H	H
276	Me	H	二苄氨基	F	H
277	Me	H	二苄氨基	H	F
278	Me	F	二苄氨基	F	H
279	Me	H	二苄氨基	F	F
280	Me	F	二苄氨基	F	F
281	Me	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H	H
282	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
283	Me	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H
284	Me	H	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)
285	Me	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
286	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
287	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	F
288	Me	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
289	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
290	Me	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
291	Me	-S(4-吡啶基)	H	H	H
292	Me	H	-S(4-吡啶基)	H	H
293	Me	H	H	-S(4-吡啶基)	H
294	Me	H	H	H	-S(4-吡啶基)
295	Me	F	-S(4-吡啶基)	H	H
296	Me	H	-S(4-吡啶基)	F	H
297	Me	H	-S(4-吡啶基)	H	F
298	Me	F	-S(4-吡啶基)	F	H
299	Me	H	-S(4-吡啶基)	F	F
300	Me	F	-S(4-吡啶基)	F	F
301	Me	-NHCH ₂ Ph	H	H	H
302	Me	H	-NHCH ₂ Ph	H	H
303	Me	H	H	-NHCH ₂ Ph	H
304	Me	H	H	H	-NHCH ₂ Ph
305	Me	F	-NHCH ₂ Ph	H	H
306	Me	H	-NHCH ₂ Ph	F	H
307	Me	H	-NHCH ₂ Ph	H	F
308	Me	F	-NHCH ₂ Ph	F	H
309	Me	H	-NHCH ₂ Ph	F	F
310	Me	F	-NHCH ₂ Ph	F	F

图20H