



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101772302 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

- (21) 申请号 200880101464. 4
- (22) 申请日 2008. 06. 19
- (30) 优先权数据  
60/945, 294 2007. 06. 20 US  
61/041, 178 2008. 03. 31 US
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2010. 02. 01
- (86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2008/067550 2008. 06. 19
- (87) PCT国际申请的公布数据  
W02008/157726 EN 2008. 12. 24
- (73) 专利权人 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 V·S·赫南德兹  
R·沙尔玛 J·A·尼曼 赤间勉  
张永康 J·J·普拉特纳  
M·R·K·阿利 R·辛格 M·哈  
X·卢 周虎臣 夏奕 R·莫哈迈德  
E·M·克拉梅恩 J·G·菲利普斯
- (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.  
A01N 55/08 (2006. 01)  
A61K 31/69 (2006. 01)
- (56) 对比文件  
US 20060234981 A1, 2006. 10. 19, 权利要求  
1、19-20.  
CN 1829521 A, 2006. 09. 06, 全文。  
审查员 常晓屿

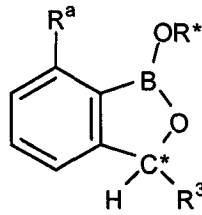
权利要求书5页 说明书174页 附图33页

- (54) 发明名称  
含硼小分子
- (57) 摘要

本发明特别提供可用于治疗细菌感染的新化合物、含有这种化合物的药物组合物, 以及这些化合物与至少一种其他治疗上有有效的药剂的组合物。

Reg #	结构	硼原子的取代基	ATCC
A1		1,3-二氢-2H-咪唑-2-基	13017 1194 1888 28013 49766 271633
A46		1,3-二氢-2H-咪唑-2-基	13017 1194 1888 28013 49766 271633

1. 一种具有下式结构的化合物或其盐：



其中

$R^3$  为  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ；

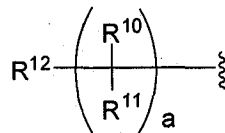
$C^*$  为碳原子，并且为具有选自 (R) 和 (S) 成员的构型的立构中心；

$R^*$  为选自 H 和负电荷的成员；

$R^a$  为选自 H 和  $-\text{YR}^5$  的成员，其中

Y 为选自 O 和 S 的成员；

$R^5$  为



其中

a 为选自 1 至 10 的成员；

每个  $R^{10}$  和每个  $R^{11}$  为选自 H、未取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基、羟基  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基、OH 和  $\text{NH}_2$  的成员；

$R^{12}$  为选自  $R^7$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{SR}^7$  和  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ；其中

$R^7$  为独立地选自 H、未取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基和未取代的  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  环烷基的成员；

并且  $R^a$  和  $R^*$  与它们所连接的原子一起任选地组合以形成 6- 至 10- 元取代的或未取代的杂环烷基环。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中 a 为选自 1 至 5 的整数。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中 a 为选自 2 至 4 的整数。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中每个  $R^{10}$  和每个  $R^{11}$  为选自 H、羟基  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基和  $\text{NH}_2$  的成员。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中至少一个  $R^{10}$  或  $R^{11}$  为选自羟基  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基和  $\text{NH}_2$  的成员。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中每个  $R^{10}$  和每个  $R^{11}$  为 H。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中  $R^{12}$  为选自 H、OH、 $\text{NH}_2$ 、甲基、乙基和  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  的成员。

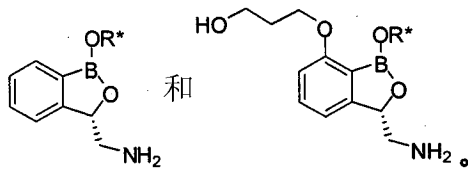
8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中  $R^a$  为选自 H、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$  和  $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)\text{OH}$  的成员。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其盐，其中  $R^a$  为选自 H、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  和  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  的成员。

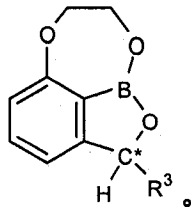
10. 根据权利要求 8 所述的化合物或其盐，其中  $R^a$  为选自 H、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$  和  $-\text{OCH}_3$  的成员。

11. 根据权利要求 8 所述的化合物或其盐,其中  $R^a$  为选自  $H$ 、 $-O(CH_2)_3OH$  和  $-OCH_2CH_3$  的成员。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物,其具有选自以下成员的结构



13. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐,所述化合物具有下式的结构:



14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其盐,其中所述的  $C^*$  立构中心为 (S) 构型。

15. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中  $R^*$  为  $H$ 。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中所述  $C^*$  立构中心以 (S) 构型存在。

17. 一种组合物,其包括:

a) 权利要求 1 所述的化合物的第一立体异构体或其盐;

b) 所述第一立体异构体的至少一种其他立体异构体;

其中所述第一立体异构体以相对于所述至少一种其他立体异构体的至少 80% 的对映体过量存在。

18. 根据权利要求 17 所述的组合物,其中所述对映体过量为至少 92%。

19. 根据权利要求 17 所述的组合物,其中所述第一立体异构体的  $C^*$  立构中心以 (S) 构型存在。

20. 一种组合物,其包括权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中所述  $C^*$  立构中心以 (S) 构型存在,且所述组合物基本不含所述化合物的 (R) 对映体,

其中“基本不含所述化合物的 (R) 对映体”是指该组合物由至少约 90% 重量的所述 (S) 对映体和约 10% 重量或更少的所述 (R) 对映体组成,或由至少约 95% 重量的所述 (S) 对映体和约 5% 重量或更少的所述 (R) 对映体组成,或由至少约 98% 重量的所述 (S) 对映体和约 2% 重量或更少的所述 (R) 对映体组成,或由至少约 99% 重量的所述 (S) 对映体和约 1% 重量或更少的所述 (R) 对映体组成。

21. 一种组合物,其包括权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中所述组合物基本不含所述化合物的对映体,

其中“基本不含所述化合物的对映体”是指该组合物含有少于约 20% 重量或少于约 15% 重量或少于约 10% 重量或少于约 5% 重量或少于约 3% 重量或少于约 2% 重量或少于约 1% 重量的所述化合物的对映体。

22. 一种组合物,其包括权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种其他治疗活性剂。

23. 一种药物制剂,其包括:

- a) 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐 ; 以及  
b) 药学上可接受的赋形剂。

24. 根据权利要求 23 所述的药物制剂, 其中该药物制剂为单位剂型。

25. 一种抑制酶的方法, 其包括使所述酶与权利要求 1 或权利要求 13 所述的化合物或其盐接触, 由此抑制所述酶。

26. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中所述酶为包括编辑结构域的 t-RNA 合成酶。

27. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中所述酶为亮氨酸 t-RNA 合成酶。

28. 权利要求 1 或权利要求 13 所述的化合物在制备药物中的用途, 其中所述药物用于杀死微生物和 / 或防止微生物生长。

29. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中所述微生物为细菌。

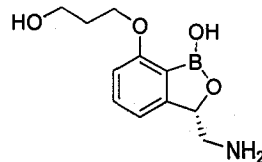
30. 权利要求 1 或权利要求 13 所述的化合物或其盐在制备药物中的用途, 其中所述药物用于治疗 and / 或预防动物中的微生物感染。

31. 根据权利要求 30 所述的用途, 其中所述的微生物感染为肺炎。

32. 根据权利要求 30 所述的用途, 其中所述动物为人。

33. 根据权利要求 1 或权利要求 13 所述的化合物, 其中所述的盐为药学上可接受的盐。

34. 化合物, 该化合物为

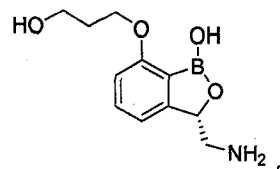


或其盐。

35. 根据权利要求 34 的化合物, 其中所述的盐为药学上可接受的盐。

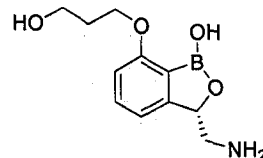
36. 根据权利要求 35 的化合物, 其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐。

37. 根据权利要求 34 的化合物, 该化合物为



38. 一种组合物, 其包含 :

(a) 第一立体异构体, 该立体异构体是 :

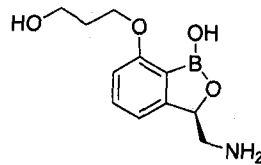


或其盐,

(b) 所述第一立体异构体的至少一种另外的立体异构体 ;

其中所述第一立体异构体相对于所述至少一种另外的立体异构体以至少 80% 的对映体过量存在, 并且

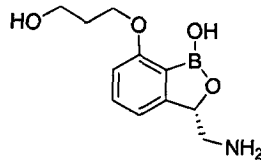
所述第一立体异构体的至少一种另外的立体异构体是



或其盐。

39. 根据权利要求 38 的组合物,其中所述第一立体异构体的盐是盐酸盐。

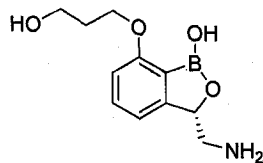
40. 一种组合物,其包含:



或其盐,其中所述组合物基本不含该化合物的 (R) 对映体,

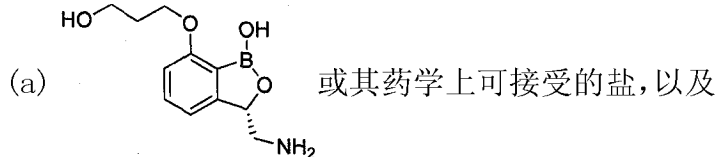
其中“基本不含该化合物的 (R) 对映体”是指该组合物含有约 10% 重量或更少,或约 5% 重量或更少,或约 2% 重量或更少,或约 1% 重量或更少的该化合物的 (R) 对映体。

41. 一种组合物,其包含:



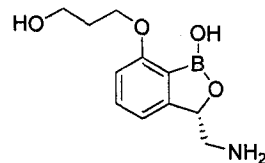
或其药学上可接受的盐,以及至少一种其他治疗活性剂。

42. 药物制剂,其包含:



(b) 药学上可接受的赋形剂。

43. 根据权利要求 42 的药物制剂,其中所述 (a)

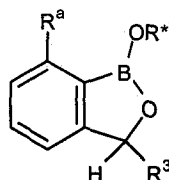


的药学上可接受的

盐是盐酸盐。

44. 根据权利要求 42 的药物制剂,其中该药物制剂是单位剂型。

45. 具有下式结构的化合物或其盐:



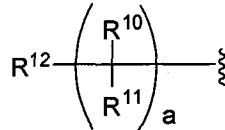
其中,

$R^3$  是  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;

$R^a$  是  $\text{YR}^5$ ;其中

Y 是 O 或 S;

R<sup>5</sup> 是



其中

a 是选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 的整数；

各 R<sup>10</sup> 和各 R<sup>11</sup> 选自 H、取代的或未取代的烃基、OH 或 NH<sub>2</sub>；

R<sup>12</sup> 选自 OH、NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、氰基、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)OH、4-(三氟甲基)苯基、4-(甲氧基)苯基、苄基、-NHC(O)OCH<sub>2</sub>Ph、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 或 -C(NH<sub>2</sub>)(NH)；

R\* 选自 H 或负电荷；

并且 R<sup>a</sup> 和 R\* 与它们所连接的原子任选合并在一起形成 6 至 10 元取代的或未取代的杂环烷基环。

46. 根据权利要求 45 的化合物或其盐，其中

R<sup>a</sup> 选自 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(O)OH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>Ph(4-甲氧基)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(O)OCH<sub>2</sub>Ph、-OCH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(NH<sub>2</sub>)(NH)、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)OH 或 -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)(CH<sub>2</sub>)OH。

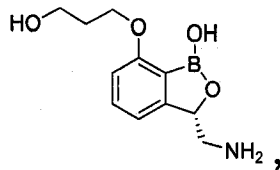
47. 根据权利要求 45 的化合物或其盐，其中

R<sup>a</sup> 是选自 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN 和 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的成员。

48. 药物制剂，其包含：

- (a) 根据权利要求 45 或权利要求 46 的化合物或其药学上可接受的盐；以及  
(b) 药学上可接受的赋形剂。

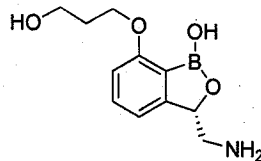
49. 一种组合物，其包含如下化合物的盐酸盐：



其中该组合物基本不含该化合物的 (R) 对映体，

其中“基本不含该化合物的 (R) 对映体”是指该组合物含有约 10% 重量或更少，或约 5% 重量或更少，或约 2% 重量或更少，或约 1% 重量或更少的该化合物的 (R) 对映体。

50. 一种组合物，其包含如下化合物的盐酸盐：



以及至少一种其他治疗活性剂。

## 含硼小分子

[0001] 相关申请的交叉引用

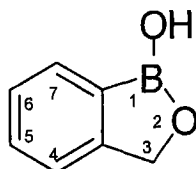
[0002] 本申请要求 2007 年 6 月 20 日提交的美国临时专利申请号 60/945, 294 和 2008 年 3 月 31 日提交的美国临时专利申请号 61/041, 178 的权益, 它们各自均为所有目的通过引用其全文并入。

[0003] 发明背景

[0004] 一般而言, 对抗生素和抗微生物剂具抗药性的细菌及其他微生物的总体上升呈现一种主要的威胁。在过去 60 年期间, 大量抗微生物剂配置于生态圈中, 已对于抗微生物抗药性病原的出现与扩散引入强力的选择性压力。因此, 有需要开发用于对抗微生物, 特别是具有多药物抗药性的微生物的新的广谱抗微生物剂, 诸如抗生素。

[0005] 作为抗微生物剂使用的含硼分子, 诸如氧硼戊环 (oxaborole) 类, 先前已被描述于诸如美国专利公布 US20060234981 和 US20070155699 中。一般而言, 氧硼戊环具有下列结构和取代基编号系统:

[0006]



[0007] 已发现在 3-、6- 或 7- 位上单取代的, 或在 3-/6- 或 3-/7- 位上二取代的某些类型的氧硼戊环令人惊讶地为有效的抗细菌剂。这些氧硼戊环类的这种及其他用途描述于本文。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明特别提供用于治疗细菌感染的新的化合物、含有这种化合物的药物组合物, 以及这些化合物与至少一种其他治疗上有效的药剂的组合物。

[0010] 附图简述

[0011] 图 1 显示本发明的代表性化合物的 MIC 数据。

[0012] 图 2 显示本发明的代表性化合物的 IC<sub>50</sub> 数据。

[0013] 发明详述

[0014] I. 定义与缩写

[0015] 本文中使用的缩写一般具有其在化学和生物学领域中的常规含义。

[0016] 已使用下列缩写: aq. - 水溶液; HATU-O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N' - 四甲基脒六氟磷酸酯; EDCI- 盐酸 N-(3-二甲氨基丙基)-N'- 乙基碳二亚胺; m-CPBA- 间氯过氧苯甲酸; equiv- 当量; DIAD- 偶氮二羧酸二异丙酯; DMF-N, N- 二甲基甲酰胺; DMSO- 二甲亚砜; AcOH- 醋酸; NaCNBH<sub>3</sub>- 氰基硼氢化钠; Rt- 室温; THF- 四氢呋喃; Boc<sub>2</sub>O- 二碳酸二叔丁酯; MeOH- 甲醇; EtOH- 乙醇; TFA- 三氟醋酸; DIPEA-N, N- 二异丙基乙胺; PrOH-1- 丙醇; i-PrOH-2- 丙醇; mp- 熔点; NMM-N- 甲基吗啉; B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>- 联硼酸频那醇酯; O/N- 过夜; BzOOH- 过氧苯甲酰; THP- 四氢吡喃基; Ac- 乙酰基; PTSA- 对甲苯磺酸; Pyr. - 吡啶; Cbz- 苄

氧羰基;MPM- 对甲氧基苄基;DHP- 二氢吡喃;CSA- 樟脑磺酸;CTAB- 溴化鲸蜡基三甲基铵;sat.- 饱和;Cy- 环己基。


[0017] 本文中使用的“本发明的化合物”指本文中所讨论的化合物,这些化合物的盐(例如药学上可接受的盐)、前药、溶剂合物和水合物。

[0018] MIC 或最低抑制浓度是其中化合物相对于未处理的对照,阻止超过细胞生长的 50%,优选细胞生长的 60%,优选细胞生长的 70%,优选细胞生长的 80%,优选细胞生长的 90%的点。

[0019] 如果取代基的通过其从左至右书写的常规化学式指定,其同样地包括由从右至左书写该结构所获得的化学上相同的取代基,例如,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  还旨在描述  $-\text{OCH}_2-$ 。

[0020] 如本文所用,术语“多”指至少 2。例如,多价金属离子是具有至少 2 的化合价的金属离子。

[0021] “部分”指连接至分子的其余部分的该分子的基团。

[0022] 符号 , 无论是被作为键使用,或显示为垂直于键,都表示所显示的部分连接至该分子的其余部分的点。

[0023] 除非另有陈述,否则术语“烃基”单独或作为另一个取代基的一部份,指直链或支链或环状烃基或其组合,其可以是完全饱和的、单-或多不饱和的,且可包括具有指定的碳原子数(即  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  指一至十个碳)的二价和多价基团。在一些实施方案中,术语“烃基”指可以是完全饱和的、单-或多不饱和的直链或支链或其组合,且可包括二价和多价基团。饱和烃基的实例包括但不限于以下基团,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、正辛基以及类似基团的同系物和异构物。不饱和的烃基是具有一个或多个双键或三键的烃基。不饱和的烃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-丙炔基和 3-丙炔基、3-丁炔基及其高级同系物和异构物。

[0024] 术语“亚烃基”单独或作为另一个取代基的一部份,指衍生自烷烃的二价基团,例如但不限于  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , 且进一步包括下文被描述为“杂亚烃基”的基团。通常,烃基(或亚烃基)具有 1 至 24 个碳原子,且本发明优选具有 10 个或更少的碳原子的那些基团。“低级烃基”或“低级亚烃基”是较短链的烃基或亚烃基,通常具有八个或更少的碳原子。

[0025] 术语“烃氧基”、“烃基氨基”和“烃基硫”(或硫代烃氧基)以它们的常规含义使用,且指分别经氧原子、氨基或硫原子连接至该分子的其余部分的那些烃基。

[0026] 除非另有陈述,否则术语“杂烃基”单独或与另一个术语组合,指由规定数量的碳原子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。在一些实施方案中,术语“杂烃基”,单独或与另一个术语组合,指由规定数量的碳原子和至少一个杂原子组成的稳定的直链或支链或其组合。在示例性的实施方案中,杂原子可选自由 B、O、N 和 S 组成的组,且其中氮和硫原子可任选地被氧化,而氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子 B、O、N 和 S 可位于在杂烃基的任何内部位置处,或位于烃基连接至该分子的其余部分的位置处。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是连续的,诸如例如  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。相似地,术语“杂



亚烃基”单独或作为另一个取代基的一部份,指衍生自杂烃基的二价基团,例如但不限于以 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烃基,杂原子亦可占据链末端的任一个或两个(例如亚烃氧基、亚烃二氧基、亚烃基氨基、亚烃基二氨基以及类似基团)。又进一步,对于亚烃基和杂亚烃基连接基团,连接基团的方向并未通过书写连接基团的式子的方向所暗示。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 两者。

[0027] 除非另有陈述,否则术语“环烃基”和“杂环烃基”本身或与其他术语组合,分别表示“烃基”和“杂烃基”的环状形式。此外,对于杂环烃基,杂原子可占据杂环连接至该分子其余部分的位置。环烃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、环庚基以及类似基团。杂环烃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-哌嗪基以及类似基团。

[0028] 除非另有陈述,否则术语“卤代”或“卤素”,本身或作为另一个取代基的一部份,指氟、氯、溴或碘原子。此外,诸如“卤代烃基”的术语旨在包括单卤代烃基和多卤代烃基。例如,术语“卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )烃基”旨在包括但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基以及类似基团。

[0029] 除非另有陈述,否则术语“芳基”指多不饱和的芳族取代基,其可以是单环或多环(优选1至3个环),所述多环稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在示例性的实施方案中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,而氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接至该分子的其余部分。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-苯并噻唑基、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、二氧硼戊环(dioxaborolane)、二氧硼己环(dioxaborinane)和二氧硼七环(dioxaboropane)。上文提到的芳基和杂芳基环系统中的每一个的取代基选自下文所述的可接受的取代基的组。

[0030] 简单地说,术语“芳基”当与其他术语组合使用时(例如芳氧基、芳基硫氧基(arylthioxy)、芳基烃基),包括其中芳基通过邻接部分连接至该分子的其余部分的那些基团。因此,术语“芳基烃基”旨在包括其中芳基连接至烃基的那些基团(例如苄基、1-(3-硝基苯基)乙基以及类似基团)。取代基,诸如苄基或1-(3-硝基苯基)乙基,还可以由“取代的烃基”表示,其中乙基被3-硝基苯基部分取代。术语“芳氧基”旨在包括其中芳基连接至氧原子的那些基团。术语“芳氧基烃基”旨在包括其中芳基连接至氧原子,然后连接至烃基的那些基团(例如苯氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基以及类似基团)。

[0031] 简单地说,术语“杂芳基”,当与其他术语(例如杂芳氧基、杂芳基硫氧基、杂芳基烃基)组合使用时,包括其中杂芳基通过邻接部分连接至该分子的其余部分的那些基团。因此,术语“杂芳基烃基”旨在包括其中杂芳基连接至烃基的那些基团(例如吡啶基甲基以及类似基团)。术语“杂芳氧基”旨在包括其中杂芳基连接至氧原子的那些基团。术语“杂芳氧基烃基”旨在包括其中芳基连接至氧原子,然后连接至烃基的那些基团(例如2-吡啶氧

基甲基以及类似基团)。

[0032] 上述术语(例如“烃基”、“杂烃基”、“芳基”和“杂芳基”)中的每一个指包括所指示基团的取代和未取代的形式两者。各类型的基团的优选取代基在下文中提供。

[0033] 烃基和杂烃基(包括经常被称为亚烃基、烯基、杂亚烃基、杂烯基、炔基、环烃基、杂环烃基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基一般称为“烃基取代基”,且它们可以是选自但不限于以下的多种基团中的一个或多个: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'$ 、 $R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'$ 、 $R''$ 、 $-OC(O)NR'$ 、 $R''$ 、 $-NR''$ 、 $C(O)R'$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)NR''$ 、 $R'''$ 、 $-NR''$ 、 $C(O)_2R'$ 、 $-NR''$ 、 $R'''$ 、 $-C(NR'$ 、 $R''$ 、 $R''')$ )、 $=NR''$ 、 $-NR''$ 、 $-C(NR'$ 、 $R''$ )、 $=NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'$ 、 $R''$ 、 $-NR''$ 、 $SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟代( $C_1-C_4$ )烷氧基和氟代( $C_1-C_4$ )烃基,其数量范围从零至( $2m'+1$ ),其中 $m'$ 是这种基团中碳原子的总数。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$ 和 $R'''''$ 各自优选地独立地指称氢、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的芳基,例如被1-3个卤素取代的芳基,取代的或未取代的烃基、烷氧基或硫代烷氧基,或芳烃基。例如,当本发明的化合物包含超过一个R基团时,独立地选择各个R基团,各个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$ 和 $R'''''$ 基团也是如此,此时存在超过一个这些基团。当 $R'$ 和 $R''$ 连接至相同氮原子时,它们可与该氮原子组合以形成5-、6-或7-元环。例如, $-NR'$ 、 $R''$ 旨在包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。由以上对取代基的讨论,本领域技术人员将理解术语“烃基”旨在包括含有结合至氢基团以外的基团的碳原子的基团,诸如卤代烃基(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)。

[0034] 类似于烃基中所述的取代基,芳基和杂芳基的取代基一般称为“芳基取代基”。取代基选自例如: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'$ 、 $R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'$ 、 $R''$ 、 $-OC(O)NR'$ 、 $R''$ 、 $-NR''$ 、 $C(O)R'$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)NR''$ 、 $R'''$ 、 $-NR''$ 、 $C(O)_2R'$ 、 $-NR''$ 、 $R'''$ 、 $-C(NR'$ 、 $R''$ 、 $R''')$ )、 $=NR''$ 、 $-NR''$ 、 $-C(NR'$ 、 $R''$ )、 $=NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'$ 、 $R''$ 、 $-NR''$ 、 $SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟代( $C_1-C_4$ )烷氧基和氟代( $C_1-C_4$ )烃基,其数量范围从零至芳族环系统上开放化合价(open valence)的总数;且其中 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$ 和 $R'''''$ 优选地独立地选自氢、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。例如,当本发明的化合物包含超过一个R基团时,独立地选择各个R基团,各个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$ 和 $R'''''$ 基团也是如此,此时存在超过一个这些基团。

[0035] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被式 $-T-C(O)-(CRR')$ 、 $_q-U-$ 的取代基取代,其中T和U独立地是 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 或单键,且q是0至3的整数。可选地,芳基或杂芳基环上的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 取代基取代,其中A和B独立地是 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键,且r是1至4的整数。如此形成的新环的单键之一可任选地被双键替代。可选地,芳基或杂芳基环上的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被式 $-(CRR')$ 、 $_s-X-(CR''R''')$ 、 $_d-$ 的取代基取代,其中s和d独立地是0至3的整数,且X是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'$ 。取代基R、 $R'$ 、 $R''$ 和 $R'''$ 优选地独立地选自氢或取代的或未取代的( $C_1-C_6$ )烃基。

[0036] 如本文所用,“环”指取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。环包括稠环部分。环中的原子数量通常由环中成员的数量确定。例如,“5-至7-元环”指在成环排列(encircling arrangement)中有5至7个原子。除非另有指明,否则该环任选地包含杂原子。因此,术语“5-至7-元环”包括例如苯基、吡啶基和哌啶基。另一方面,术语“5-至7-元杂环烷基环”将包括吡啶基和哌啶基,但不包括苯基。术语“环”进一步包括含有超过一个“环”的环系统,其中各“环”独立地如上文所定义。

[0037] 如本文所用,术语“杂原子”包括碳(C)和氢(H)以外的原子。实例包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)和硼(B)。

[0038] 术语“离去基团”指可在取代反应诸如亲核性取代反应中,被另一种官能团或原子取代的官能团或原子。通过实例,代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯、氯、溴和碘;磺酸酯基,诸如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯(nosylate)以及类似基团;和酰氧基,诸如乙酰氧基、三氟乙酰氧基以及类似基团。

[0039] 术语“氨基保护基”指适合防止氨基氮上的不期望的的反应的保护基。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,诸如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基;烷氧羰基,诸如叔丁氧羰基(Boc);芳基甲氧羰基,诸如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc);芳基甲基,诸如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)和1,1-二-(4'-甲氧苯基)甲基;硅烷基,诸如三甲基硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基硅烷基(TBS);以及类似基团。

[0040] 术语“羟基保护基”指适合防止羟基上的不期望的的反应的保护基。代表性的羟基保护基包括但不限于烷基,诸如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如烷酰基,诸如乙酰基;芳基甲基,诸如苄基(Bn)、对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯甲基(二苯甲基,DPM);硅烷基,诸如三甲基硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基硅烷基(TBS);以及类似基团。

[0041] 符号“R”为一般缩写,其表示选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基和取代的或未取代的杂环烷基的取代基。

[0042] 术语“衍生自”包括其普通语言含义,且还指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%类似于参考分子的分子。该定义所指的分子包括任何长度和组成的RNA或DNA、寡核苷酸、多肽或蛋白质的链。

[0043] 术语“非关联”旨在包括该词的单数和复数形式两者,即短语“非关联氨基酸”包括一个或多个氨基酸。

[0044] 药物、制剂或渗透物(permeant)的“有效”量,指足够提供所需的局部或全身效应的活性剂的量。“局部有效的”、“美容上有效的”、“药学上有效的”或“治疗上有效的”量指实现所需的治疗结果所需要的药物的量。

[0045] “局部上有效”指一种物质,当被施用至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄时,其在施用位置上局部地,或由于物质中活性成份的透皮通过而全身地,产生所需的药理学结果。

[0046] “美容上有效”指一种物质,当被施用至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄时,其在物质中的活性成份的施用位置上局部地产生所需的润肤结果。

[0047] 术语“药学上可接受的盐”旨在包括根据本文所述的化合物上所发现的特定取代

基,用相对无毒性的酸或碱制备的本发明化合物的盐。当本发明的化合物含有相对较酸性的官能团时,可通过使这种化合物的中性形式和足量的所需的碱,单纯地或在适当的惰性溶剂中接触而获得碱加成盐。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。当本发明的化合物含有相对较碱性官能团时,可通过使这种化合物的中性形式和足量的所需的酸,单纯地或在适当惰性溶剂中接触而获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些盐,该酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸以及类似的酸;以及衍生自相对无毒性的有机酸的盐,该酸例如醋酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸以及类似的酸。还包括氨基酸的盐,诸如精氨酸盐以及类似的盐,和有机酸诸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸的盐以及类似的盐(参见,例如 Berge 等人, " Pharmaceutical Salts(医药盐)", *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19(1977))。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性两种官能团,其允许化合物被转化成碱或酸加成盐。

[0048] 优选地通过使盐与碱或酸接触,并以常规方式分离母体化合物而再生中性形式的化合物。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,所述物理性质诸如在极性溶剂中的溶解度。

[0049] 除了盐形式以外,本发明提供了前药形式的化合物。本文中所述的化合物或复合物的前药在生理条件下容易进行化学变化,以提供本发明的化合物。此外,前药可通过化学或生物化学方法,在离体环境中被转化成本发明的化合物。

[0050] 本发明的某些化合物可以未溶剂化的形式以及溶剂化的形式,包括水合的形式存在。一般而言,溶剂化的形式与未溶剂化的形式相当,且被包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多晶体或无定形的形式存在。一般而言,对于本发明所包括的用途而言,所有物理形式均相等,且旨在属于本发明的范围。

[0051] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个异构物均被包括在本发明的范围内。本文所用的外消旋体上纯的、两比例(ambiscalemic)和呈比例(scalemic)纯的或对映体上纯的化合物的图解表示图,取自 Maehr, *J. Chem. Ed.* 1985, 62:114-120。除非另有指明,否则楔形实线和虚线用于表示立构中心的绝对构型。当本文中所述的化合物含有烯炔双键或其他几何不对称中心时,且除非另有指定,否则预期化合物包括 E 和 Z 几何异构体两者。同样地,包括所有的互变异构形式。

[0052] 本发明的化合物可以特定几何或立体异构形式存在。本发明包括属于本发明的范围的所有这种化合物,包括顺式-和反式-异构体、(-)-和(+)-对映体物、(R)-和(S)-对映体物、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,其外消旋混合物,及其他混合物,诸如对映体或非对映异构体富集的混合物。其他不对称碳原子可存在于取代基,诸如烃基中。所有这种异构体以及其混合物均旨在被包含在本发明中。

[0053] 光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 d 和 l 异构体可使用手性合成单位或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。例如,如果需要本发明化合物的特定对映体,则其可通过不对称合成或通过用手性助剂的衍生作用而制备,其中分离所形成的非对映异构混合物,并切割辅助基团以提供所需的纯对映体。可选地,如果分子含有碱性官能团,诸如氨基,或酸

性官能团,诸如羧基,则非对映异构盐可用适当的光学活性的酸或碱形成,随后通过本领域中已知的分级结晶或色谱方法拆分由此形成的非对映异构体,并随后回收纯的对映体。此外,经常使用采用手性固定相的色谱,任选地组合化学衍生作用(例如由胺形成氨基甲酸酯)实现对映体和非对映异构体的分离。

[0054] 本发明的化合物还可在构成这种化合物的原子中的一个或多个处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用放射性同位素,诸如例如氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ ),来放射性标记。本发明的化合物的所有同位素变型,无论具有放射性与否,旨在被包括在本发明的范围内。

[0055] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的媒介物”指提供有效量的本文定义的活性剂的适当递送,而不干扰活性剂的生物活性的效力,且其对宿主或患者足够无毒的任何制剂或载体介质。代表性的载体包括水、油(植物油和矿物油两者)、乳膏基质、洗剂基质、软膏基质以及类似载体。这些基质包括悬浮剂、增稠剂、渗透增强剂以及类似物质。它们的配制为美容用品和局部医药领域的技术人员所公知。关于载体的其他信息可参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿: 药物科学与实践), 第21版, Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 其通过引用在此并入。

[0056] “药学上可接受的局部载体”和同等术语指如上文所述的适合局部应用的药学上可接受的载体。能够悬浮或溶解活性剂,且当被施用至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄时,具有无毒性和非炎性的性质的无活性液体或乳膏媒介物,是药学上可接受的局部载体的实例。该术语还特别地旨在包括批准用于局部美容用品的载体物质。

[0057] 术语“药学上可接受的添加剂”指已知或用于药物配制领域中的,且不会不适当地干扰活性剂的生物学活性的效力,且对宿主或患者足够无毒的防腐剂、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中所公知,且可被添加至局部组合物中,只要它们是药学上可接受的,且对上皮细胞或其功能无害。此外,它们不应造成组合物稳定性的退化。例如,惰性填充剂、抗刺激物、胶粘剂、赋形剂、芳香剂、遮光剂、抗氧化剂、胶凝剂、稳定剂、表面活性剂、润肤剂、着色剂、防腐剂、缓冲剂、其他渗透增强剂和局部或透皮递送的制剂的其他常规组分,为本领域技术人员所知。

[0058] 术语“增强”、“渗透增强 (penetration enhancement)”或“渗透增强 (permeation enhancement)”指皮肤、指甲、毛发、爪或蹄对药物的渗透性的增加,从而增加药物渗透过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的速率。可例如通过使用扩散池装置,测量药物通过动物皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的扩散速率,而观察到通过使用这种增强剂所实现的增强的渗透。扩散池描述于 Merritt 等人, Diffusion Apparatus for Skin Penetration (用于皮肤渗透的扩散装置), *J of Controlled Release*, 1 (1984) 第 161-162 页。术语“渗透增强剂 (permeation enhancer)”或“渗透增强剂 (penetration enhancer)”指单独或组合作用以增加皮肤、指甲、毛发或蹄对药物的渗透性的药剂或药剂的混合物。

[0059] 术语“赋形剂”通常被认为指用于配制对所需用途有效的药物组合物的载体、稀释剂和/或媒介物。

[0060] 术语“局部施用”指将药剂应用至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的外部表面,以致药剂穿过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的外部表面,并进入其下方的组织。局部施用包括将组合物应用至完整皮肤、指甲、毛发、爪或蹄,或至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的破损的、擦破的或开放

性伤口。药剂的局部施用可致使药剂对皮肤和周围组织的有限分布,或当药剂通过血流从治疗区域移走时,可造成药剂的全身分布。

[0061] 术语“透皮递送”指由于组合物的局部施用或其他应用所造成的药剂跨皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的屏障的扩散。角质层作为屏障,且极少的药剂能够透过完整的皮肤。相对地,表皮和真皮可透过许多溶质,且因此通过已磨损或以其他方式剥除角质层以露出表皮的皮肤、指甲、毛发、爪或蹄时,更容易发生药物的吸收。透皮递送包括通过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的任何部份或粘膜的注射或其他递送,以及通过其余部分的吸收或渗透。可通过在活性剂应用至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄之前,将其置于适当的药学上可接受的媒介物中而增强通过完整皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的吸收。可由将活性剂与润肤剂或渗透增强剂的组合直接用于治疗部位组成被动局部施用。如本文中所示,透皮递送旨在包括通过渗透通过或穿过包膜即皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的递送。

[0062] 术语“微生物的感染 (microbial infection)”或“微生物的感染 (infection by a microorganism)”指感染剂对宿主组织的任何感染,所述感染剂包括但不限于病毒、细菌、分枝杆菌、真菌和寄生物(参见,例如 Harrison' s Principles of Internal Medicine(Harrison 内科原理),第 93-98 页 (Wilson 等人编,第 12 版 1991);Williams 等人, J. of Medicinal Chem. 42 :1481-1485(1999),各自通过引用其整体在此并入)。

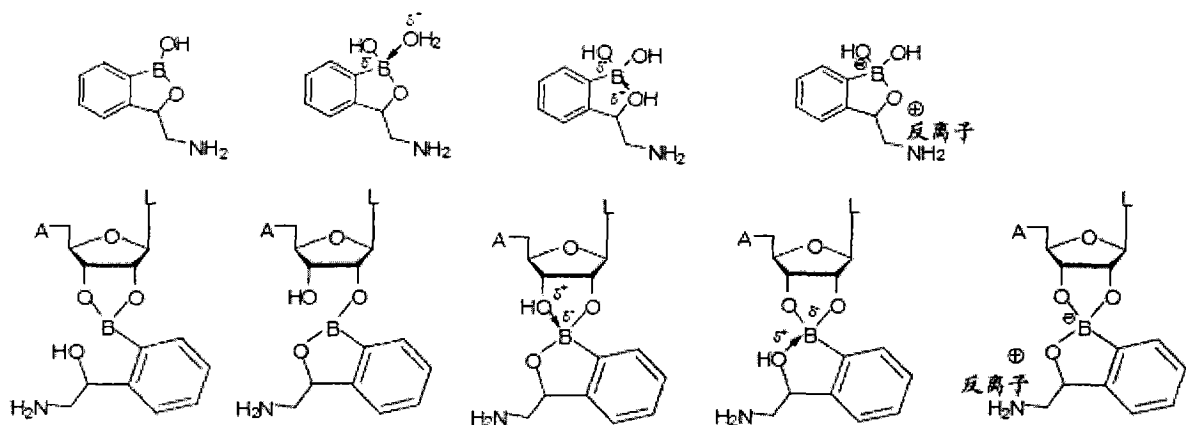
[0063] 如本文所用,“生物培养基”指体外和体内生物环境两者。示例性体外“生物培养基”包括但不限于细胞培养物、组织培养物、匀浆、血浆和血液。体内应用通常在哺乳动物,优选在人类中进行。

[0064] “抑制”和“阻断”可在本文中交换使用,以指称酶的部份或完全地阻抑。在示例性的实施方案中,酶为 tRNA 合成酶的编辑结构域。

[0065] 如本文定义,“人类指甲单元”,可以是指甲面、甲床、近端甲褶、侧面甲褶及其组合。

[0066] 在本发明的一些环境中,硼能够和氧或氮一起形成配价键。配价键通常比共价键弱。在其中硼共价结合至至少一个氧或氮,且同时分别地配价结合至氧或氮的状况中,硼和两个相同杂原子间的配价键和共价键可相互转化或以共振杂化的形式存在。围绕着这些状况中的共享的电子的准确性质和程度,具有潜在的不确定性。所提供的结构无意包括硼与其所结合的原子之间的任何和所有可能的结合方案。这些键的非限制性实例如下:

[0067]

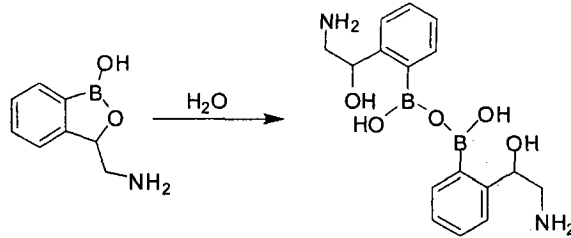


[0068] 包含结合至碳和三个杂原子(诸如此段落中所述的三个氧)的硼的化合物可任选

地含有完全带负电的硼或部份带负电的硼,这是由硼与其中一个氧之间的配价键的性质所致。由于带负电,故带正电的反离子可与此化合物缔合,因此形成盐。带正电的反离子的实例包括  $H^+$ 、 $H_3O^+$ 、钙、钠、铵、钾。这些化合物的盐隐含地包含在这些化合物的说明中。

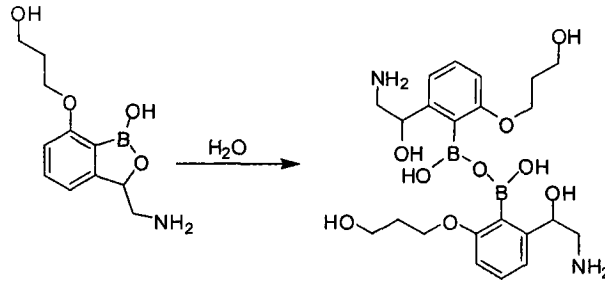
[0069] 本发明还包括为多 (poly) 价 - 或多 (multi) 价 - 物质的一些化合物,所述多价 - 或多价 - 物质包括例如,诸如可用于本发明中的化合物的二聚体、三聚体、四聚体和高级同系物,或其活性类似物的物质。例如, (A1) 的二聚体可在下列条件下形成:

[0070]

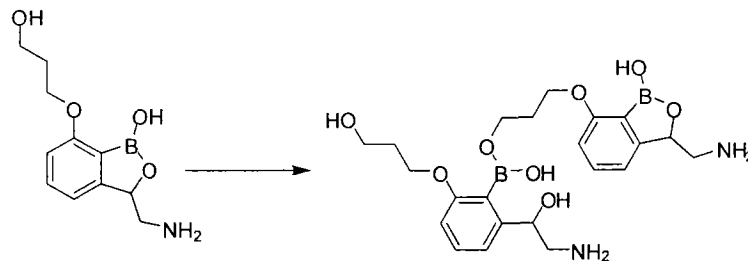


[0071] 在另一个实例中, (A46) 的二聚体可在下列条件下形成:

[0072]

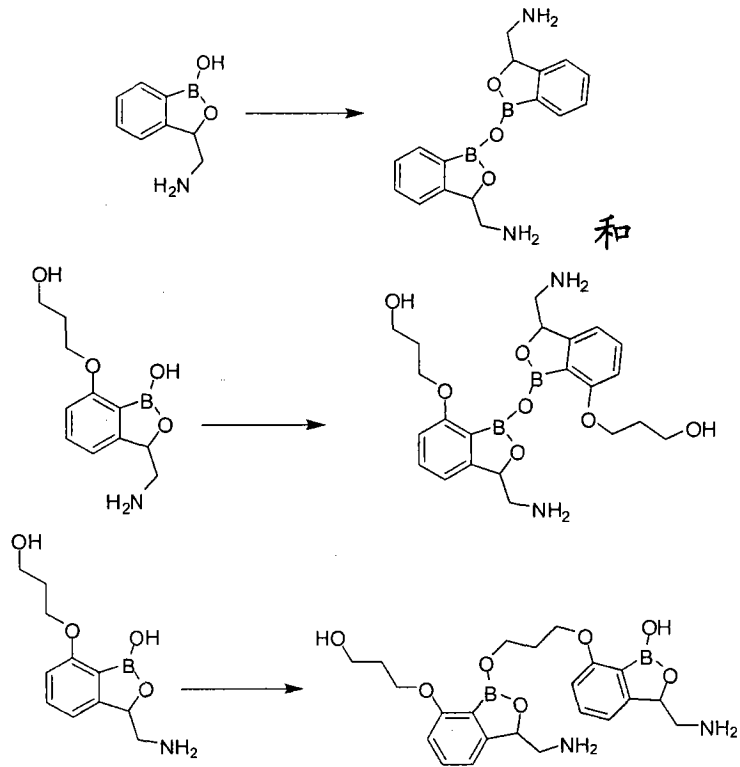


[0073]



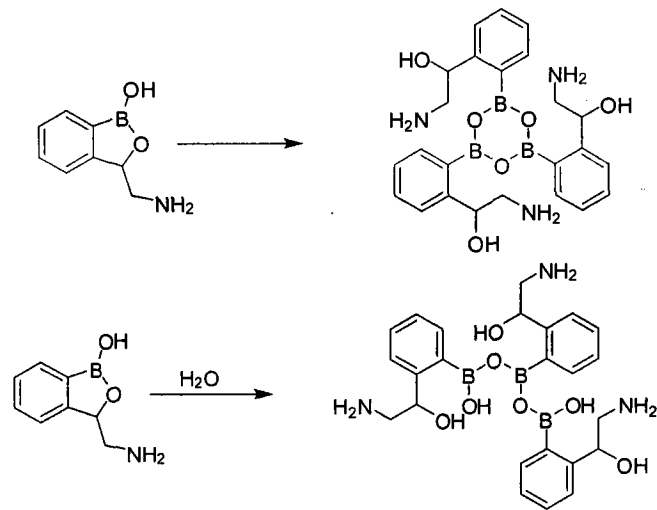
[0074] 本发明还包括通过使这些化合物经受脱水条件来合成为环状硼酸酯的酸酐的化合物。这些酸酐的实例提供于下文:

[0075]



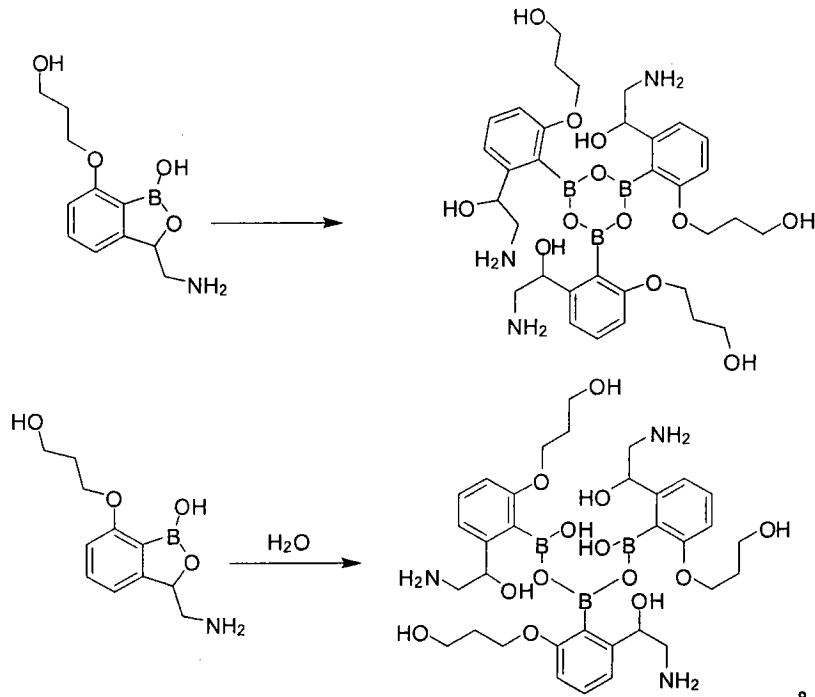
[0076] 还制备了本发明的化合物的三聚体。例如,非环状硼酸酯的三聚体可如下来形成:

[0077]



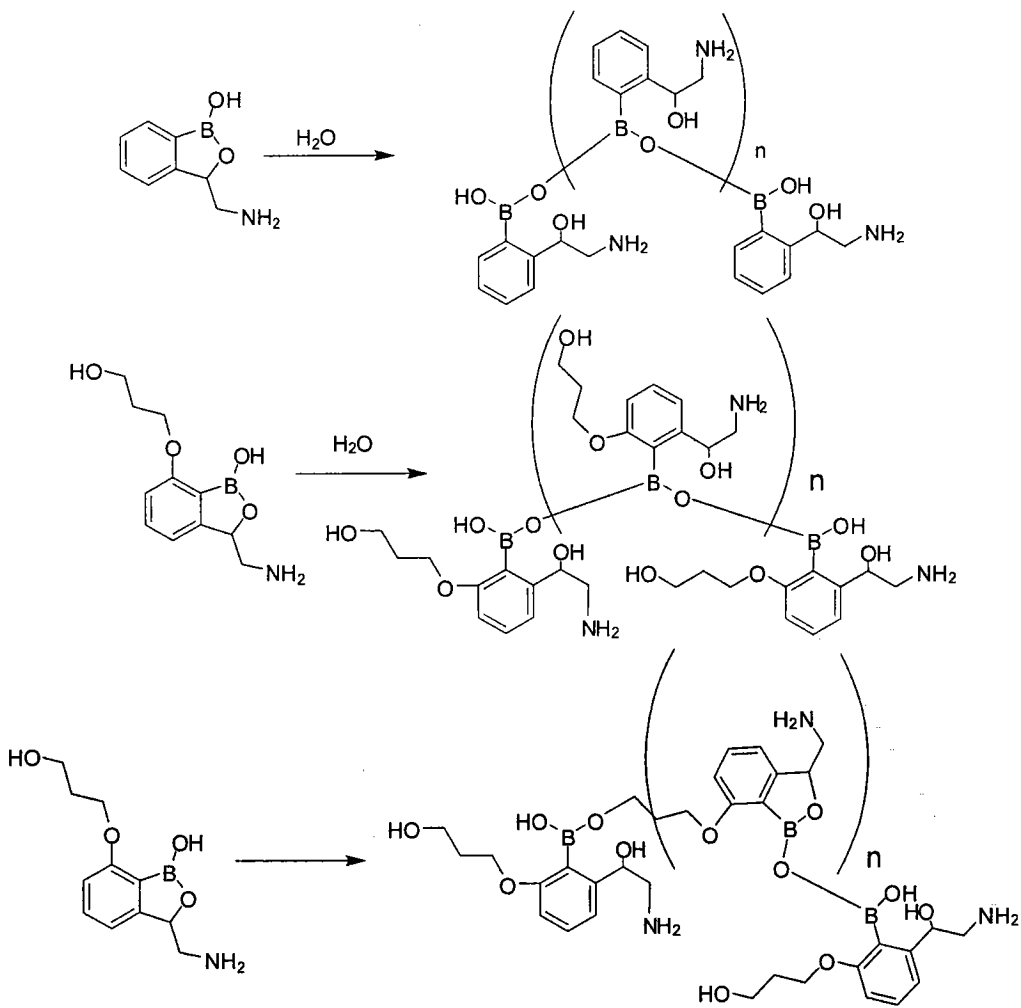
[0078]



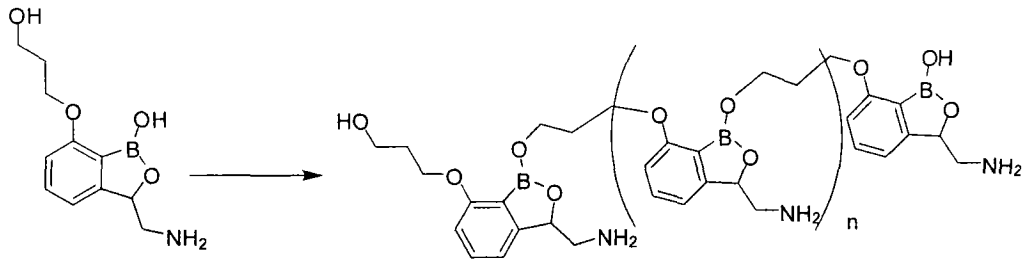


[0079] 还通过在强酸中移除某些保护基来制备本发明的化合物的聚合物。例如，非环状硼酸酯的三聚体可如下来形成：

[0080]



[0081]



[0082] 为多价-或多价-物质的化合物也可用于本发明,所述多价-或多价-物质包括例如,诸如用于本发明中的化合物的二聚体、三聚体、四聚体和高级同系物,或其活性类似物的物质。多价-和多价物质可由本发明的单一物质或多于一种物质装配。例如,二聚体构建体可以是“均二聚体”或“异源二聚体”。此外,其中本发明的化合物或其活性类似物被连接至寡聚合或聚合框架(例如聚赖氨酸、葡聚糖、羟乙基淀粉以及类似框架)的多价-和多价构建体,属于本发明的范围。该框架优选多官能性(即具有一系列反应位点,用于连接本发明中使用的化合物)。此外,该框架可用本发明的单一物质或多于一种本发明的物质衍生。

[0083] 此外,本发明包括属于在本文所包含的式中所提出主体的化合物的用途,所述化合物经官能化以获得具有相对于未相似地官能化的类似化合物的增强的水溶性的化合物。因此,本文中所提出的任何取代基可被具有增强的水溶性的类似基团取代。例如,用二醇替代羟基,或用季铵、羟基胺或类似的更好的水溶性部分替代胺,都属于本发明的范围。在优选的实施方案中,在对本文所提出化合物的编辑结构域的活性非必需的位置上,用增强母体化合物的水溶性的部份取代,以赋予额外水溶性。增强有机化合物的水溶性的方法为本领域已知。这种方法包括但不限于用永久带电部分,例如季铵,或用在生理学相关的 pH 下带电的基团,例如羧酸、胺,使有机核官能化。其他方法包括将含羟基或胺的基团,例如醇、多元醇、聚醚以及类似基团添加到有机核。代表性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当的官能作用的化学和策略为本领域已知。参见,例如 Dunn, R. L. 等人编, POLYMERIC DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS(聚合药物和药物递送系统),美国化学会出版会议系列丛书第 469 卷,美国化学学会, Washington, D. C. 1991。

[0084] II. 引言

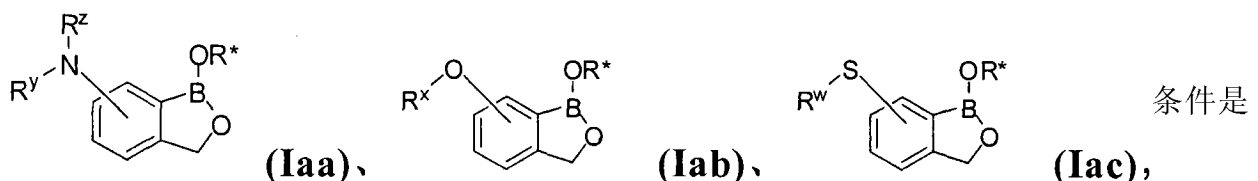
[0085] 本发明提供新的硼化合物。

[0086] III. 化合物

[0087] III. a) 环状硼酸酯

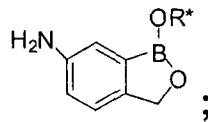
[0088] 在示例性的实施方案中,本发明的化合物具有选自以下成员的结构:

[0089]



该化合物不为

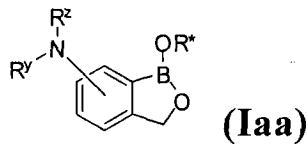
[0090]



[0091]  $R^z$ 、 $R^y$ 、 $R^x$  和  $R^w$  为独立地选自以下成员的成员,所述以下成员选自:H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。 $R^*$  为选自 H 和负电荷的成员。

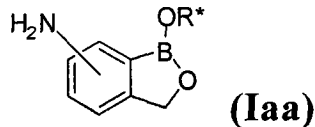
[0092] 在示例性的实施方案中,化合物具有根据以下的结构

[0093]



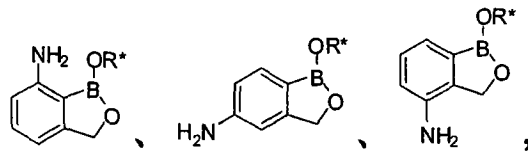
[0094] 其中  $R^*$  如本文中所述, $R^z$  为 H,且  $R^y$  为选自取代的或未取代的氨基烃基、取代的或未取代的羟基烃基、取代的或未取代的羧基烃基的成员。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有以下的结构

[0095]



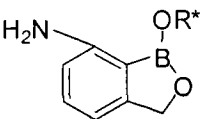
[0096] 其中  $R^*$  如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有为选自以下成员的结构:

[0097]



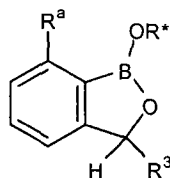
[0098] 其中  $R^*$  如本文中所述。

[0099] 在另一个示例性的实施方案中,化合物具有以下结构:

[0100]  在另一个示例性的实施方案中, $R^*$  为 H。

[0101] 另一方面,本发明提供具有根据下式的结构的化合物:

[0102]



[0103] 其中  $R^*$  为选自 H 和负电荷的成员。 $R^3$  为选自 H、氰基、取代的或未取代的硝基烃基和取代的或未取代的氨基烃基的成员。 $R^a$  为选自 H 和  $-YR^5$  的成员,其中 Y 为选自 O 和 S 的成员。 $R^5$  为独立地选自 H、取代的或未取代的烃基和取代的或未取代的杂烃基的成员;条件是, $R^a$  和  $R^3$  不能都为 H;且条件是, $R^a$  和  $R^*$  与它们所连接的原子一起任选地组合,以形成

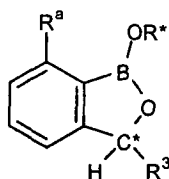
6-至 10-元取代的或未取代的杂环烷基环,或其盐、前药、水合物或溶剂合物,或其组合。在示例性的实施方案中,本发明提供本发明的化合物,或其盐、前药、水合物或溶剂合物。

[0104] 在示例性的实施方案中,具有附带条件:当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  不具有为选自以下成员的结构:未取代的苄氧基、 $-OCH_2COOH$ 、甲氧基、乙氧基。在示例性的实施方案中,具有附带条件:当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  不为取代的苄氧基。在示例性的实施方案中,具有附带条件:当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  不为未取代的烷氧基。在示例性的实施方案中,具有附带条件:当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  不为取代的或未取代的烷硫基。在示例性的实施方案中,具有附带条件:当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  不包含羧酸部分。

[0105] 在示例性的实施方案中,具有附带条件:当  $R^a$  为 H 时,  $R^3$  不为氰基。

[0106] 在示例性的实施方案中,化合物具有根据下式的结构:

[0107]

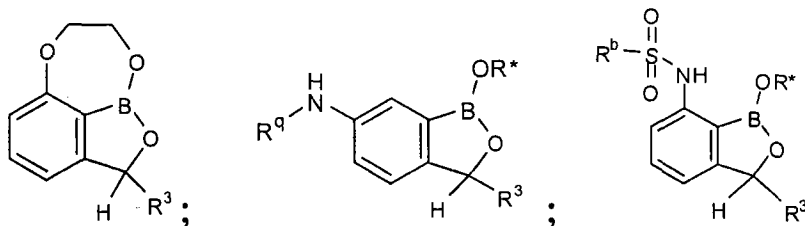


[0108] 其中  $R^a$ 、 $R^*$  和  $R^3$  均如本文中所述,且  $C^*$  为碳原子,且条件是,当  $R^3$  不为 H 时,  $C^*$  为具有选自 (R) 和 (S) 的成员的构型的立构中心。

[0109] 在示例性的实施方案中, Y 为 O。在示例性的实施方案中, Y 为 S。

[0110] 另一方面,本发明提供一种化合物,其具有根据选自以下成员的式的结构:

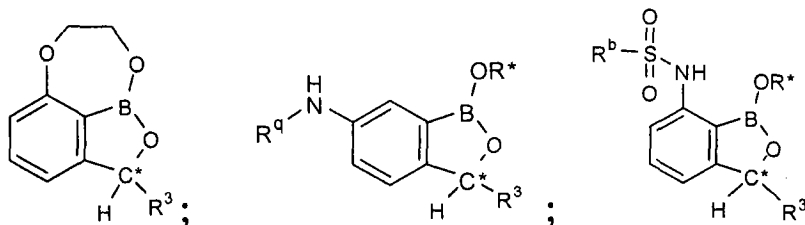
[0111]



[0112] 其中  $R^*$  为选自 H 和负电荷的成员。  $R^q$  为选自 H 和  $-SO_2-R^b$  的成员。  $R^b$  为选自未取代的苯基和未取代的吡啶基的成员。  $R^3$  为选自 H、氰基、取代的或未取代的硝基烷基和取代的或未取代的氨基烷基的成员。

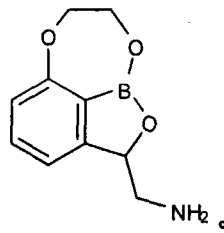
[0113] 在示例性的实施方案中,化合物具有根据下式的结构:

[0114]



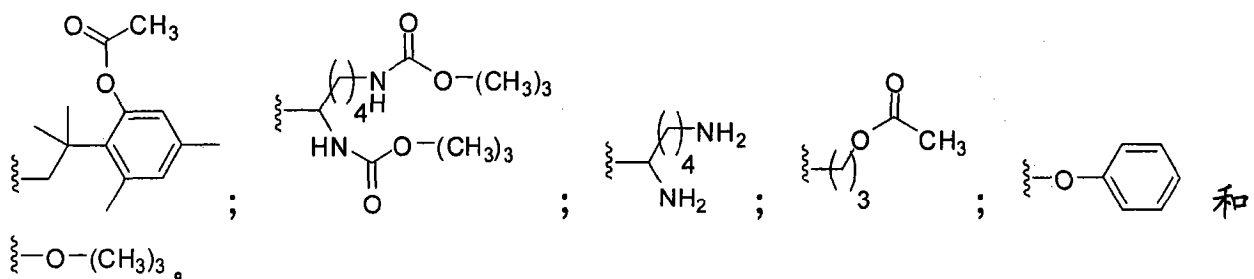
[0115] 其中  $R^a$ 、 $R^*$  和  $R^3$  均如本文中所述,且  $C^*$  为碳原子,且条件是,当  $R^3$  不为 H 时,  $C^*$  为具有选自 (R) 和 (S) 的成员的构型的立构中心。在示例性的实施方案中,  $R^3$  为选自 H、 $-CH_2NH_2$  和  $-CH_2NO_2$  的成员。在另一个示例性的实施方案中,本发明具有下列结构:

[0116]



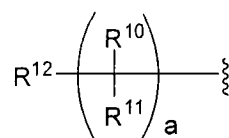
[0117] 在示例性的实施方案中,  $R^3$  为  $-(CR^{20}R^{21})_nNR^{22}R^{23}$ , 其中指数  $n$  为选自 1 至 10 的整数; 各  $R^{20}$  和各  $R^{21}$  为独立地选自 H、 $R^{26}$ 、 $OR^{26}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ 、 $SR^{26}$ 、 $-S(O)R^{26}$ 、 $-S(O)_2R^{26}$ 、 $-S(O)_2NR^{26}R^{27}$ 、 $-C(O)R^{27}$ 、 $-C(O)OR^{27}$ 、 $-C(O)NR^{26}R^{27}$  的成员;  $R^{22}$  和  $R^{23}$  为独立地选自 H、 $-S(O)R^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$ 、 $-C(O)R^{28}$ 、 $-C(O)OR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、硝基、卤素、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员, 其中各  $R^{26}$ 、各  $R^{27}$ 、各  $R^{28}$  和各  $R^{29}$  为独立地选自 H、硝基、卤素、氰基、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在示例性的实施方案中,  $n$  为选自 1 至 5 的整数。在示例性的实施方案中,  $n$  为 1。在示例性的实施方案中,  $R^{20}$  为取代的或未取代的烃基。在示例性的实施方案中,  $R^{20}$  为未取代的烃基。在示例性的实施方案中,  $R^{20}$  为  $C_1-C_4$  未取代的烃基。在示例性的实施方案中,  $R^{20}$  为甲基。在示例性的实施方案中,  $R^{21}$  为 H。在示例性的实施方案中,  $R^{23}$  为 H。在示例性的实施方案中,  $R^3$  为选自氰基和  $-CH_2NO_2$  的成员。在示例性的实施方案中,  $R^{22}$  为选自  $-C(O)R^{28}$  和  $-C(O)OR^{28}$  的成员。在示例性的实施方案中,  $R^{28}$  为选自取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基和取代的或未取代的芳基的成员。在示例性的实施方案中,  $R^{28}$  为选自  $-(CR^{30}R^{31})_mR^{32}$  的成员, 其中  $R^{32}$  为选自取代的或未取代的芳基、 $-NR^{33}R^{34}$  和  $OR^{33}$  的成员, 其中指数  $m$  为选自 0 至 10 的整数; 各  $R^{33}$  和各  $R^{34}$  为独立地选自 H、硝基、卤素、氰基、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在示例性的实施方案中,  $R^{28}$  为选自以下的成员

[0118]



[0119] 在示例性的实施方案中,  $R^5$  为

[0120]

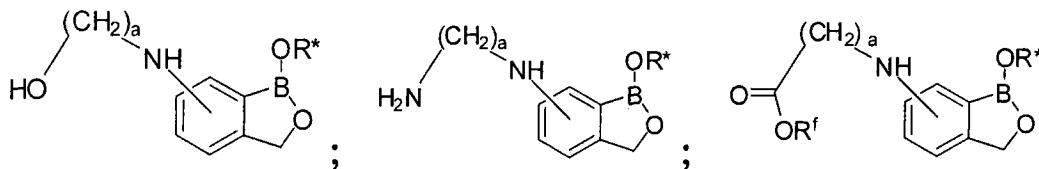


[0121] 其中指数  $a$  为选自 1 至 10 的成员。各  $R^{10}$  和各  $R^{11}$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、OH 和  $NH_2$  的成员。  $R^{12}$  为选自 H、 $R^7$ 、卤素、氰基、脞基、 $OR^7$ 、 $NR^7R^8$ 、 $SR^7$ 、 $-N(R^7)S(O)_2R^8$ 、 $-C(O)$

$R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$  的成员。各  $R^7$  和各  $R^8$  为独立地选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在示例性的实施方案中,指数 a 为选自 1 至 8 的整数。在示例性的实施方案中,指数 a 为选自 2 至 4 的整数。在示例性的实施方案中,各  $R^{10}$  和各  $R^{11}$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、OH 和  $NH_2$  的成员。在示例性的实施方案中,各  $R^{10}$  和各  $R^{11}$  为选自 H、羟基烃基和  $NH_2$  的成员。在示例性的实施方案中,至少一个  $R^{10}$  或  $R^{11}$  为选自羟基烃基和  $NH_2$  的成员。在示例性的实施方案中,各  $R^{10}$  和各  $R^{11}$  为 H。在示例性的实施方案中,  $R^{12}$  为选自 H、氰基、脒基、 $-N(R^7)S(O)_2R^8$ 、 $OR^7$ 、 $NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$  的成员,各  $R^7$  和各  $R^8$  为独立地选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在示例性的实施方案中,各  $R^7$  和各  $R^8$  为独立地选自 H、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NHR^9$ 、取代的或未取代的  $C_1-C_4$  烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员,其中  $R^9$  为取代的或未取代的  $C_1-C_4$  烃基。在示例性的实施方案中,选自  $R^7$  和  $R^8$  的至少一个成员为独立地选自  $-C(O)R^9$  和  $-C(O)NHR^9$  的成员,其中  $R^9$  为取代的或未取代的  $C_1-C_4$  烃基。在示例性的实施方案中,  $R^{12}$  为选自 OH、 $NH_2$ 、甲基、乙基、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、氰基、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、4-(甲氧基)苯基、苄基、 $-NHC(O)OCH_2Ph$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$  和  $-C(NH_2)(NH)$  的成员。在示例性的实施方案中,当  $R^{12}$  包含  $OR^7$  时,  $R^7$  包含羟基保护基;而当  $R^{12}$  包含  $NR^7R^8$  时,  $R^7$  或  $R^8$  中的至少一个包含氨基保护基。

[0122] 在另一个示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构:

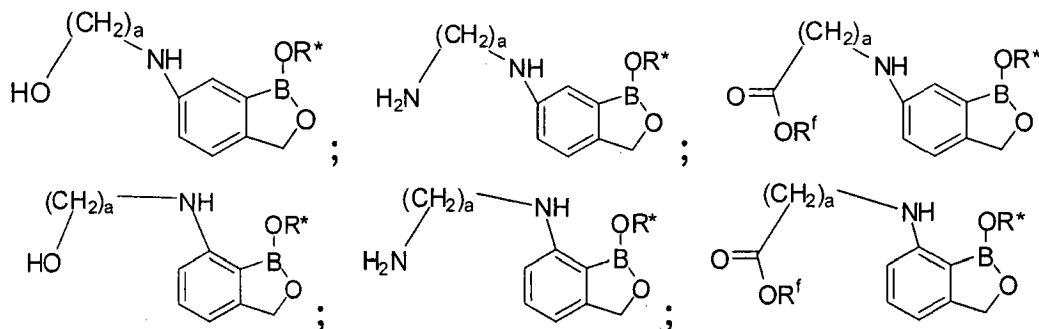
[0123]



[0124] 其中指数 a 为选自 1 至 20 的整数,且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中,指数 a 为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中,a 为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H,且 a 为选自 2、3 和 4 的整数。

[0125] 在另一个示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构:

[0126]

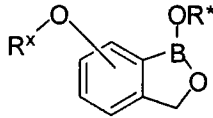


[0127] 其中 a 为选自 1 至 20 的整数,且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未

取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且 a 为选自 2、3 和 4 的整数。

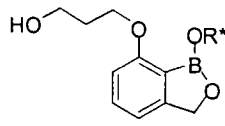
[0128] 在示例性的实施方案中, 化合物具有根据以下的结构

[0129]



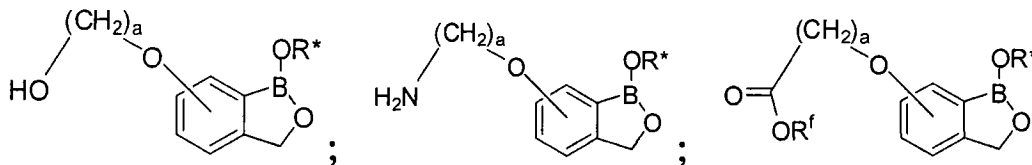
[0130] 其中  $R^*$  如本文中所述, 且  $R^x$  为选自取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的羟基烷基、取代的或未取代的羧基烷基的成员。在示例性的实施方案中,  $R^x$  为选自取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的杂烷基的成员。在示例性的实施方案中,  $R^x$  为取代的或未取代的羟基烷基。在示例性的实施方案中, 化合物为:

[0131]



[0132] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

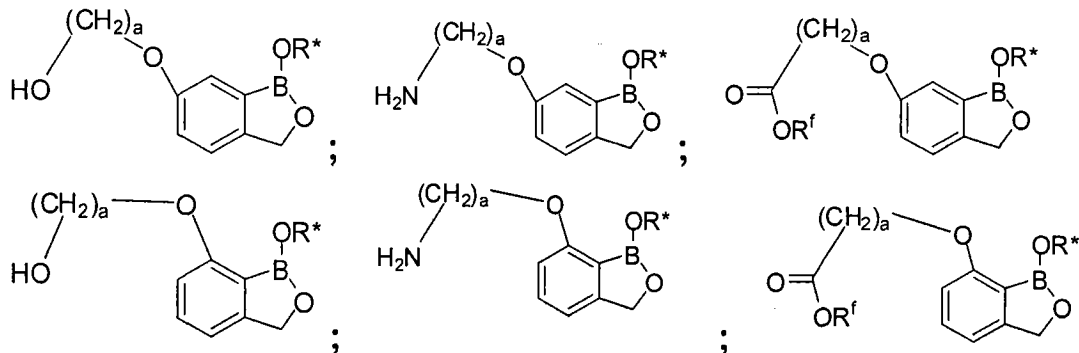
[0133]



[0134] 其中 a 为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且 a 为选自 2、3 和 4 的整数。

[0135] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0136]

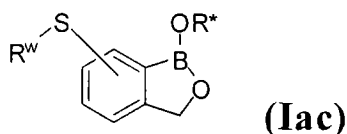


[0137] 其中 a 为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 10

的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且 a 为选自 2、3 和 4 的整数。

[0138] 在示例性的实施方案中, 化合物具有根据以下的结构

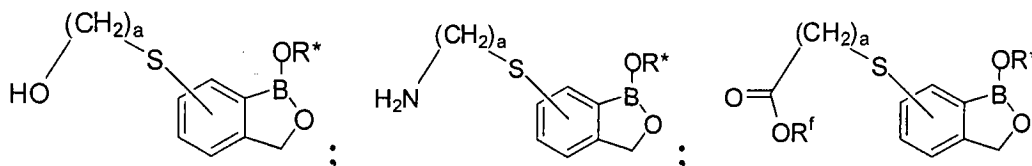
[0139]



[0140] 其中  $R^*$  如本文中所述, 且  $R^w$  为选自取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的羟基烷基、取代的或未取代的羧基烷基的成员。在示例性的实施方案中,  $R^w$  为选自取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的杂烷基的成员。在示例性的实施方案中,  $R^w$  为取代的或未取代的羟基烷基。

[0141] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

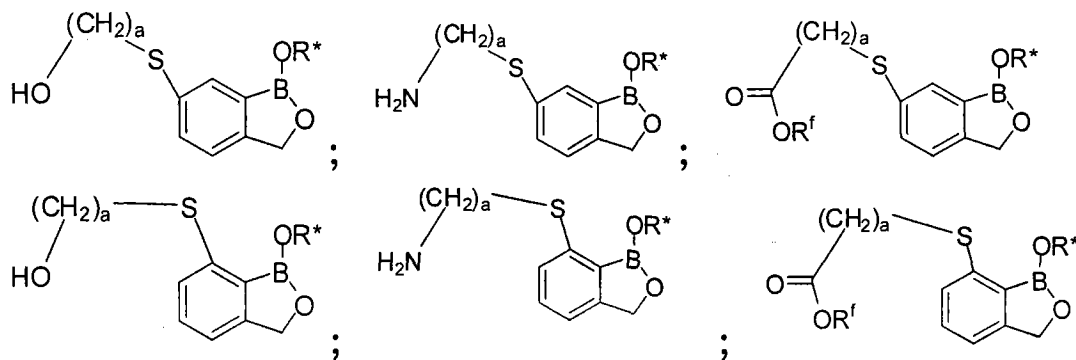
[0142]



[0143] 其中 a 为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且 a 为选自 2、3 和 4 的整数。

[0144] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0145]

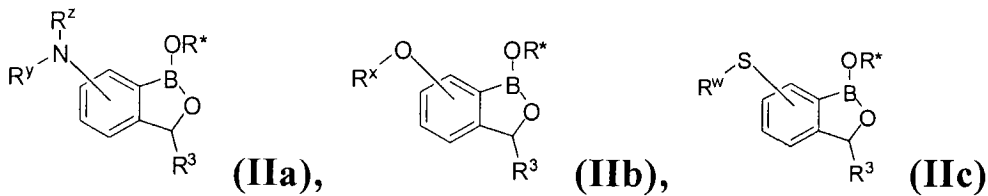


[0146] 其中 a 为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中, a 为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且 a 为选自 2、3 和 4 的整数。

[0147] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

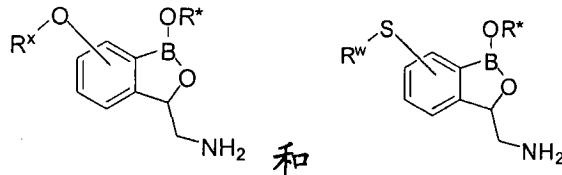
[0148]



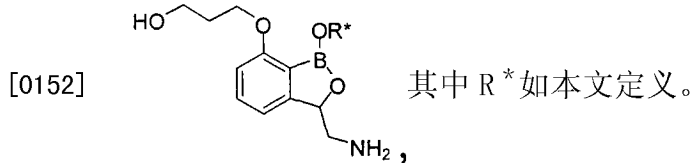


[0149] 其中  $R^Z$ 、 $R^Y$ 、 $R^X$  和  $R^W$  为独立地选自取代的或未取代的烃基和取代的或未取代的杂烃基的成员。 $R^*$  和  $R^3$  均如本文中所述。在示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0150]

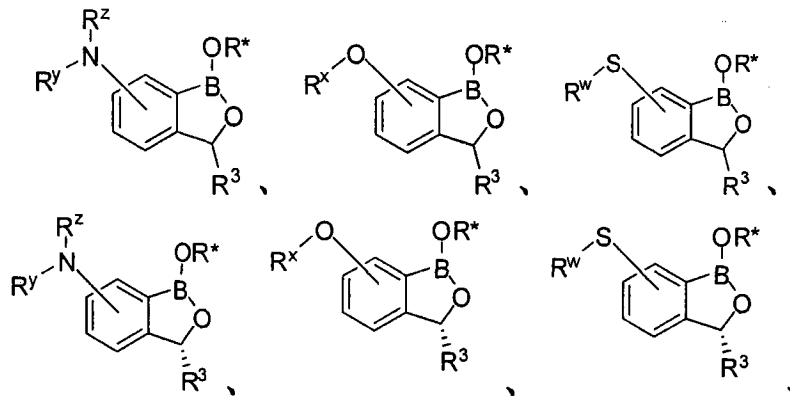


[0151] 其中  $R^*$  如本文定义, 且  $R^X$  和  $R^W$  为独立地选自以下成员的成员, 所述以下成员选自取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。在另一个示例性的实施方案中,  $R^X$  和  $R^W$  为独立地选自取代的或未取代的烃基和取代的或未取代的杂烃基的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^X$  和  $R^W$  为独立地选自取代的或未取代的羟基烃基的成员。在另一个示例性的实施方案中, 化合物为:

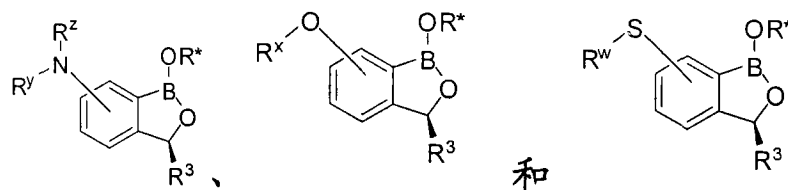


[0153] 在示例性的实施方案中, 本发明的化合物具有选自以下成员的结构:

[0154]



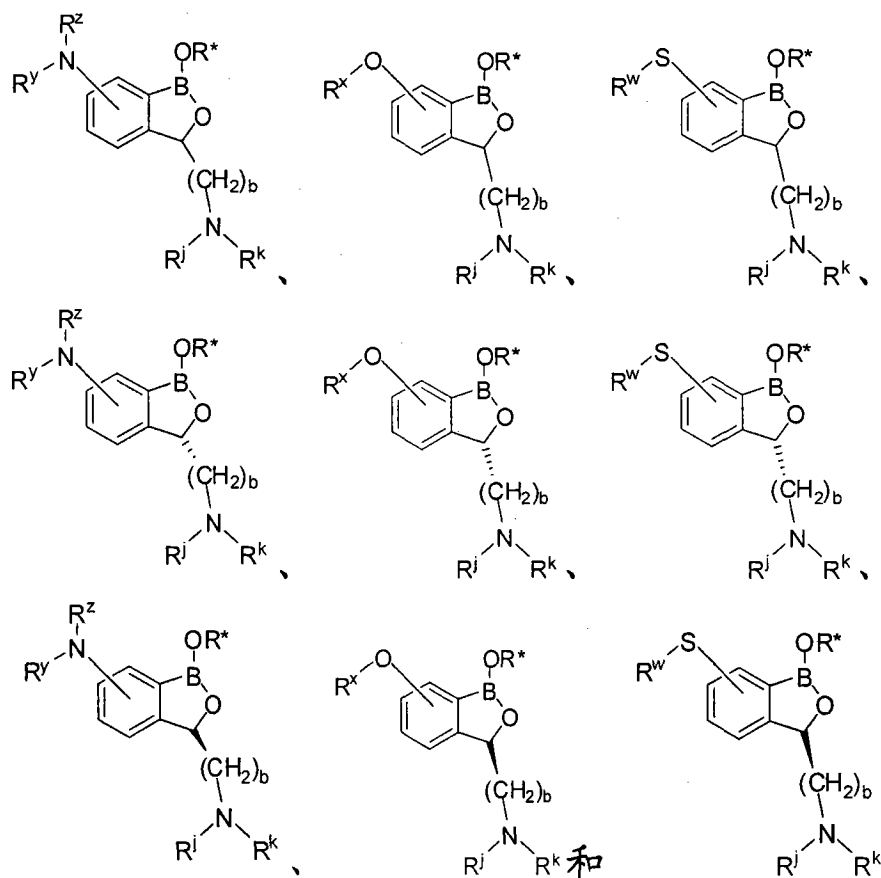
[0155]



[0156] 其中  $R^*$  如本文定义,  $R^3$  为取代的或未取代的氨基烃基;  $R^Z$ 、 $R^Y$ 、 $R^X$  和  $R^W$  为独立地选自以下成员的成员, 以下成员选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取

代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。在另一个示例性的实施方案中,本发明的化合物具有选自以下成员的结构

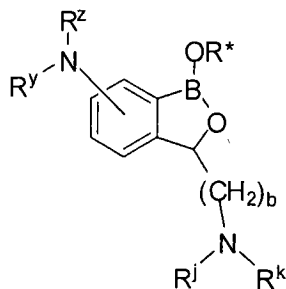
[0157]



[0158] 其中 R\* 如本文定义, b 为选自 1 至 20 的整数, 且 R<sup>z</sup>、R<sup>y</sup>、R<sup>x</sup>、R<sup>w</sup>、R<sup>j</sup> 和 R<sup>k</sup> 为选自 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中, b 为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中, b 为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中, b 为 1, R<sup>j</sup> 和 R<sup>k</sup> 为 H。在另一个示例性的实施方案中, 选自 R<sup>j</sup> 和 R<sup>k</sup> 的至少一个成员为氨基保护基。

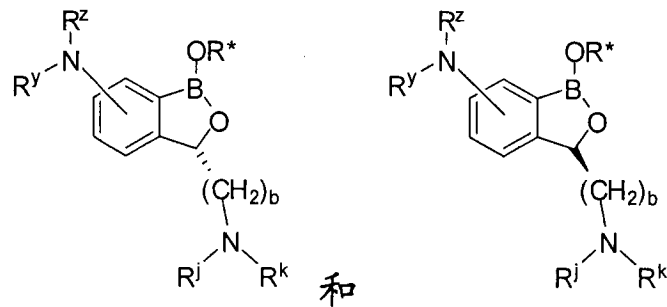
[0159] 在示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:

[0160]



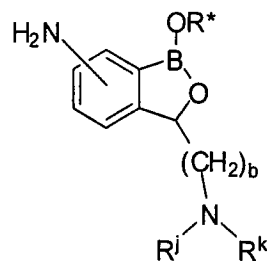
[0161] 其中 R\*、b、R<sup>j</sup> 和 R<sup>k</sup> 均如本文中所述, R<sup>z</sup> 和 R<sup>y</sup> 各为独立地选自取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的羟基烷基、取代的或未取代的羧基烷基的成员。在另一个示例

性的实施方案中,  $b$  为 1,  $R^j$  和  $R^k$  为 H。在另一个示例性的实施方案中, 选自  $R^j$  和  $R^k$  的至少一个成员为氨基保护基。在示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构 [0162]



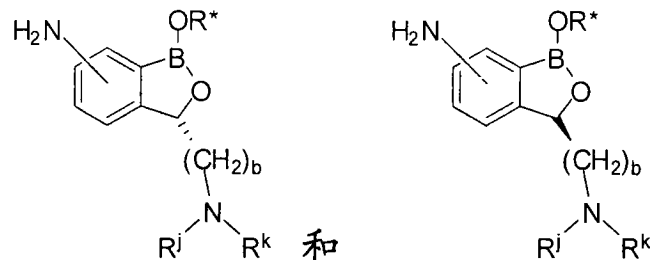
[0163] 其中  $R^*$  如本文中所述,  $R^y$  为 H, 且  $R^z$  为选自取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的羟基烷基、取代的或未取代的羧基烷基的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $b$  为 1,  $R^j$  和  $R^k$  为 H。在示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:

[0164]



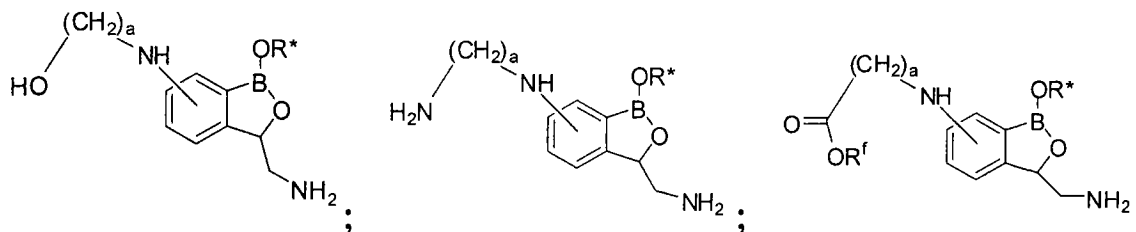
[0165] 其中  $R^*$ 、 $b$ 、 $R^j$  和  $R^k$  均如本文定义。在示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0166]



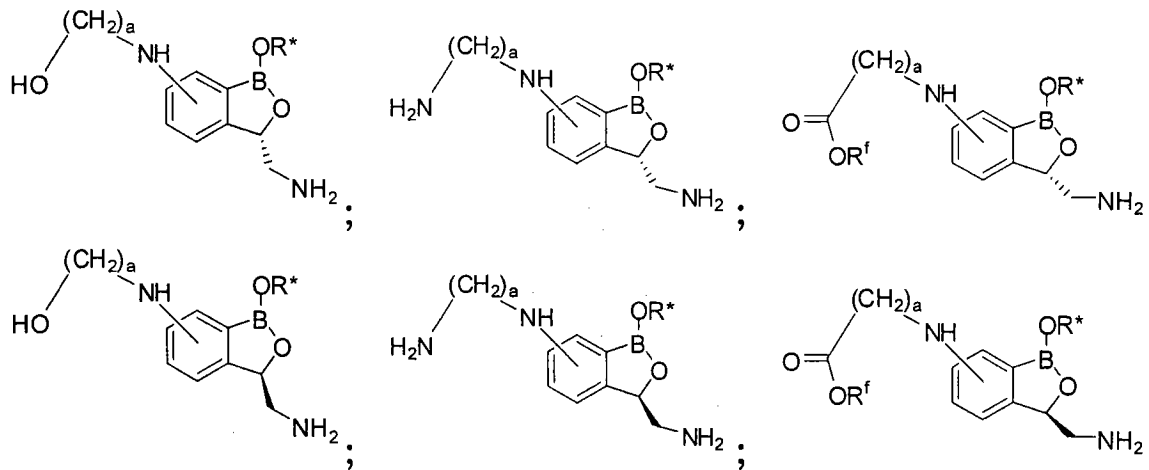
[0167] 其中  $R^*$ 、 $b$ 、 $R^j$  和  $R^k$  均如本文定义。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0168]



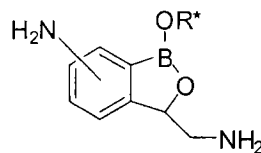
[0169] 其中  $R^*$  如本文定义。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0170]

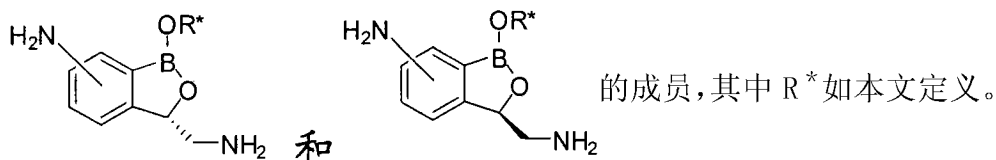


[0171] 其中  $R^*$  如本文定义,  $a$  为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中, 指数  $a$  为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中, 指数  $a$  为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中, 化合物为选自以下的成员

[0172]

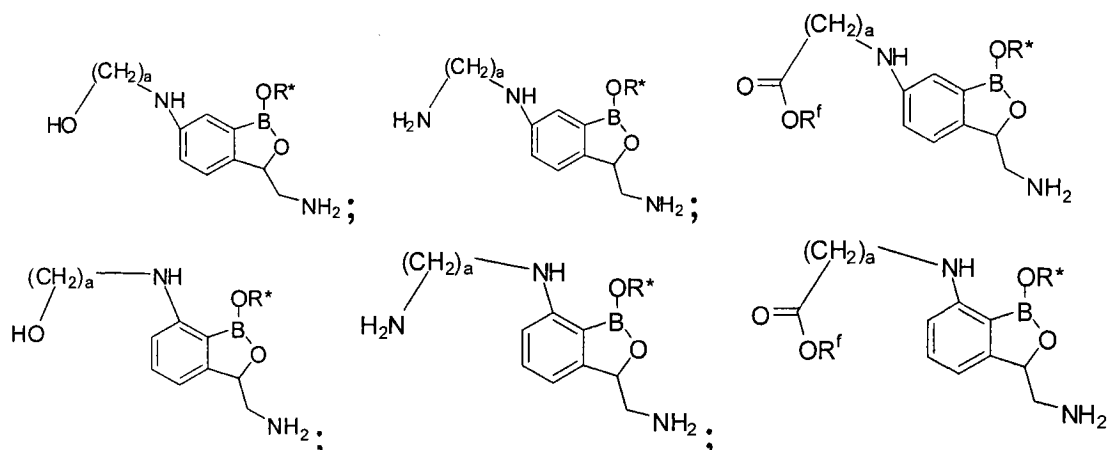


[0173] 其中  $R^*$  如本文定义。在另一个示例性的实施方案中, 化合物为选自



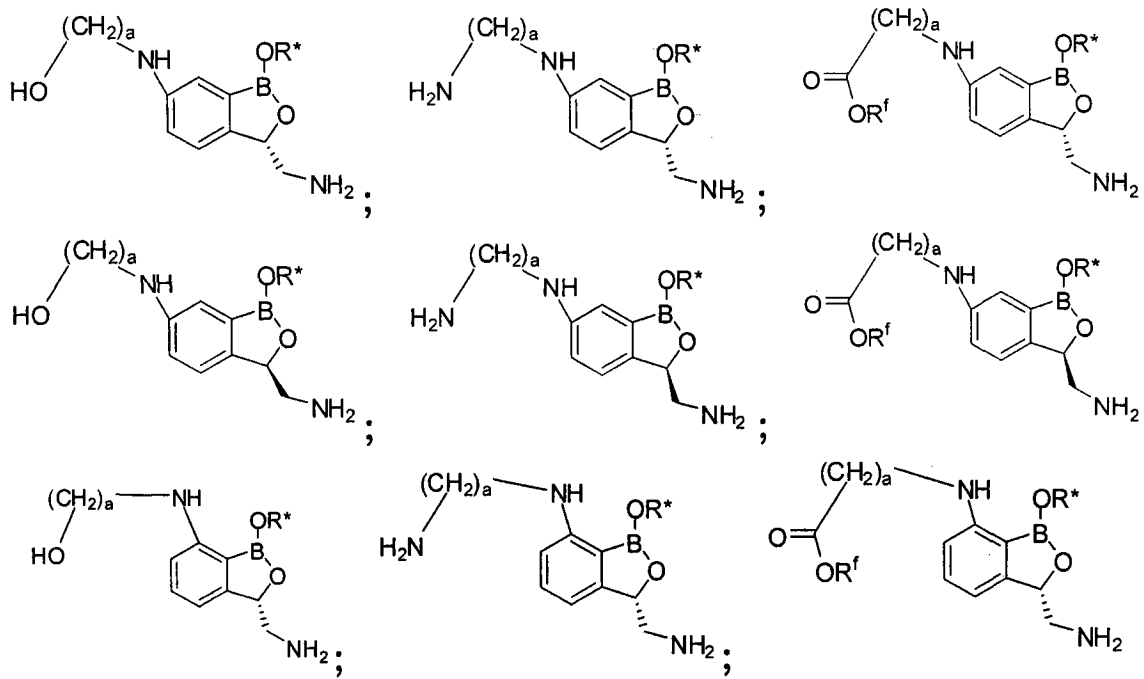
[0174] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0175]

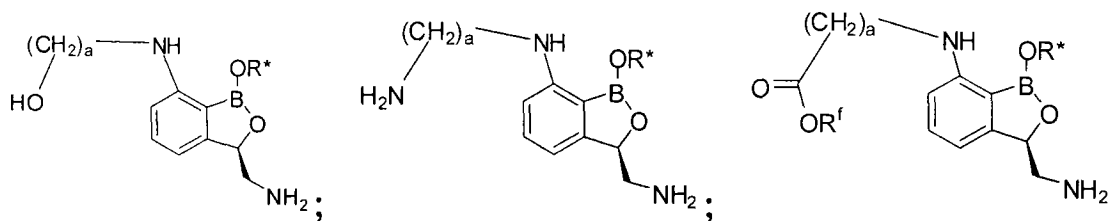


[0176] 其中  $R^*$  如本文定义。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0177]

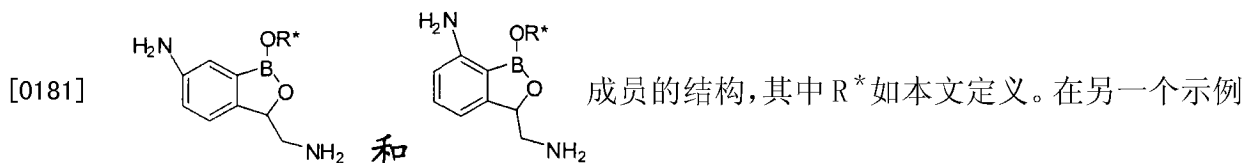


[0178]



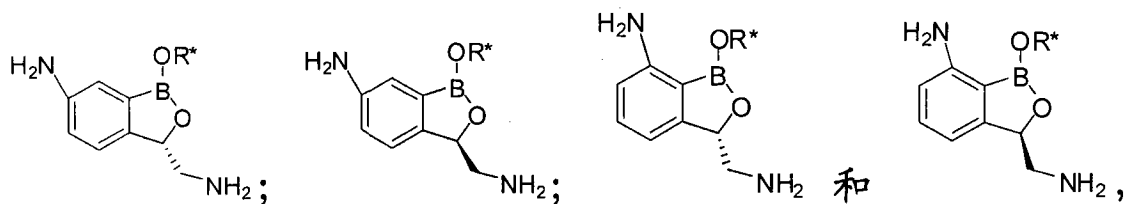
[0179] 其中  $R^*$  如本文中所述,  $a$  为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且  $a$  为选自 2、3 和 4 的整数。

[0180] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自:

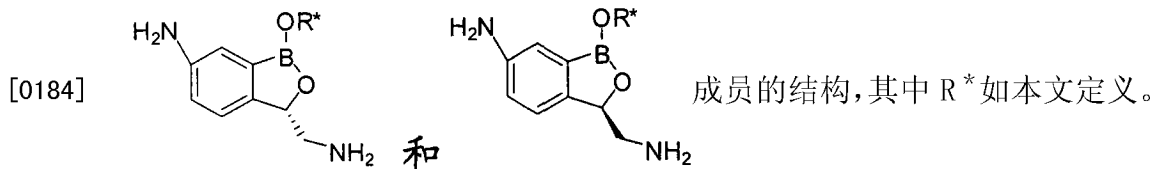


性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0182]

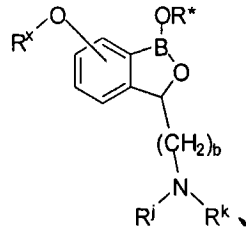


[0183] 其中  $R^*$  如本文定义。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自:



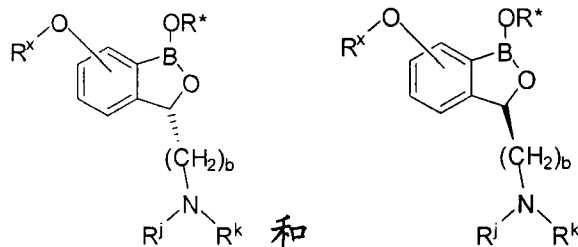
[0185] 在示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构

[0186]



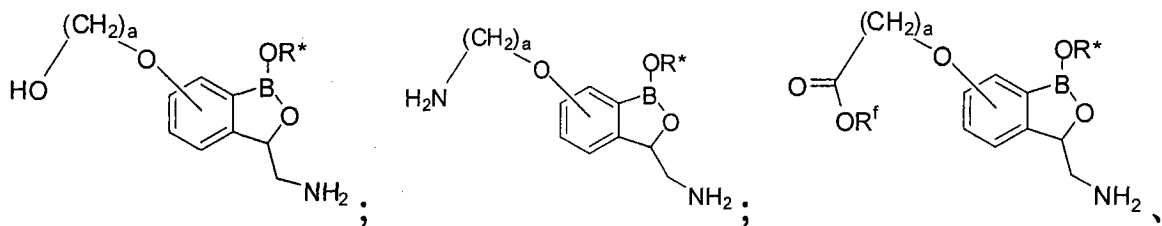
[0187] 其中  $R^*$ 、 $b$ 、 $R^x$ 、 $R^j$  和  $R^k$  均如本文定义。在另一个示例性的实施方案中,选自  $R^j$  和  $R^k$  中的至少一个成员为氨基保护基。在示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构

[0188]



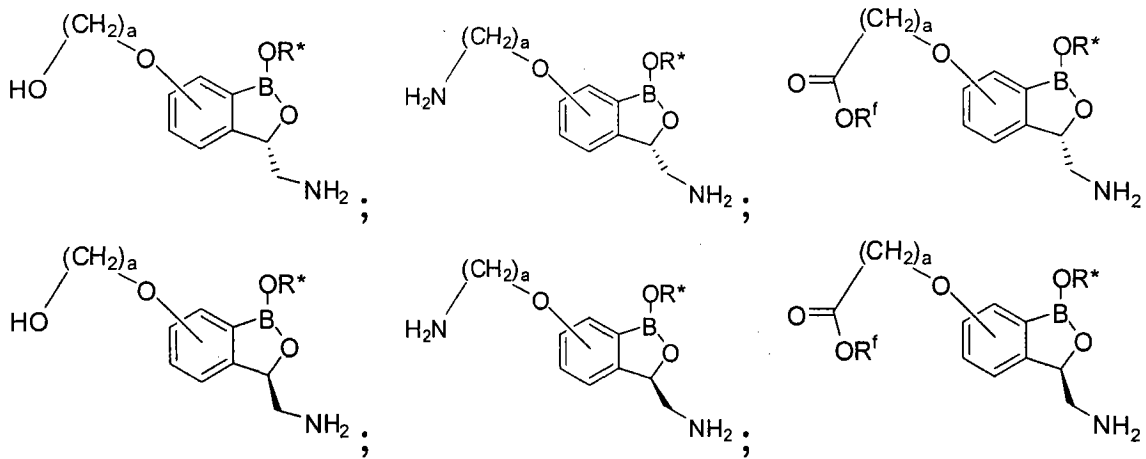
[0189] 其中  $R^*$ 、 $b$ 、 $R^x$ 、 $R^j$  和  $R^k$  均如本文定义,且  $R^x$  为选自取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的羟基烷基、取代的或未取代的羧基烷基的成员。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构:

[0190]



[0191]  $R^*$ 、 $R^f$  和  $a$  均如本文定义。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构:

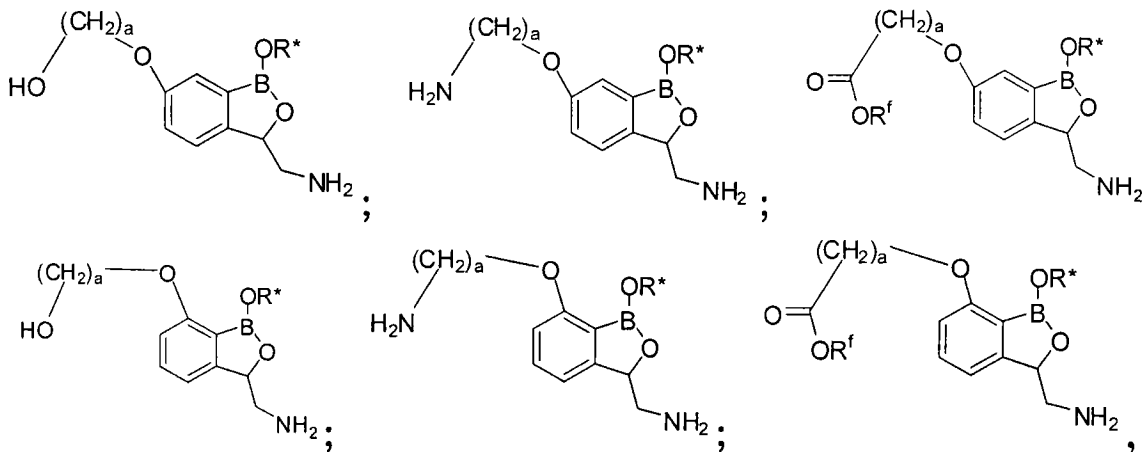
[0192]



[0193] 其中  $R^*$  如本文中所述,  $a$  为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且  $a$  为选自 2、3 和 4 的整数。

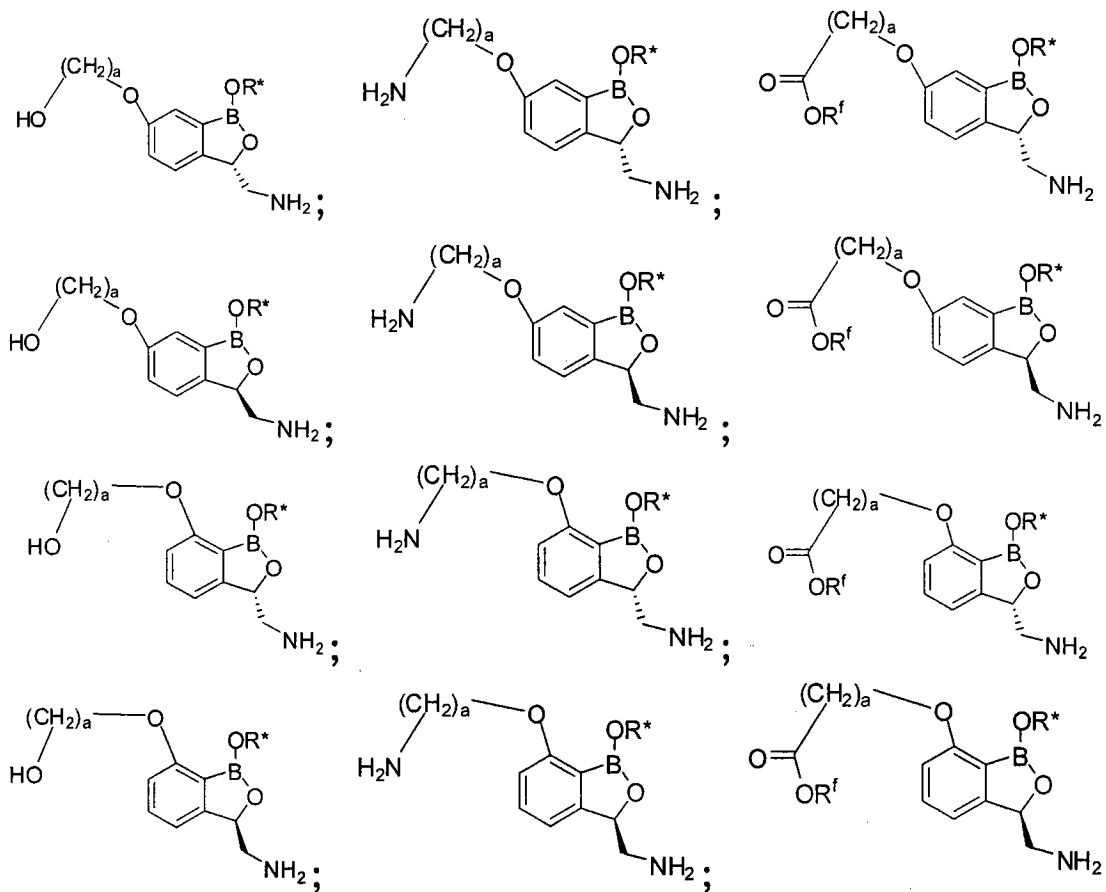
[0194] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0195]



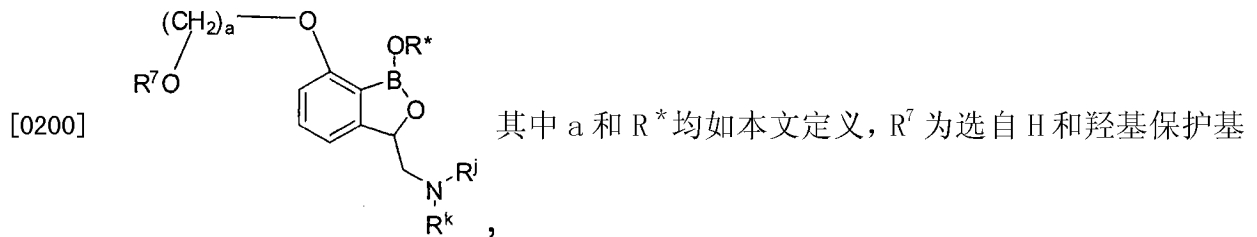
[0196] 其中  $R^*$  和  $R^a$  均如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0197]

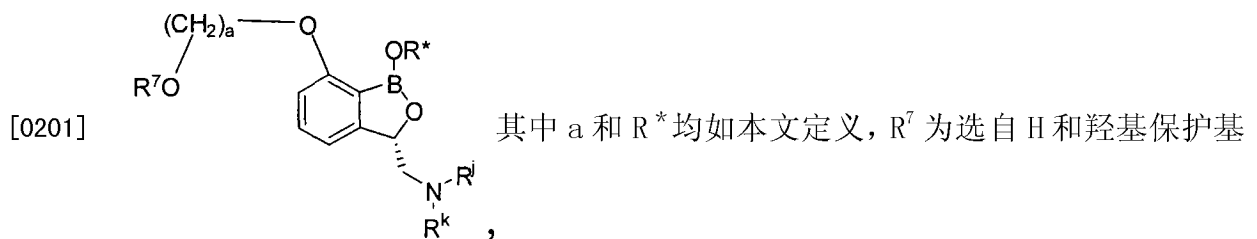


[0198] 其中  $R^*$  如本文中所述, 且  $a$  为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^1$  为 H,  $R^f$  为 H, 且  $a$  为选自 2、3 和 4 的整数。

[0199] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:



的成员, 且  $R^j$  和  $R^k$  为独立地选自 H 和氨基保护基的成员。在示例性的实施方案中, 选自  $R^j$  和  $R^k$  的至少一个成员为氨基保护基。在示例性的实施方案中,  $a$  为选自 2、3 和 4 的成员。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:

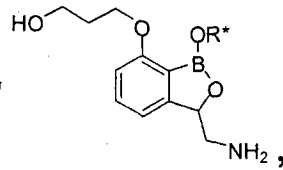


的成员, 且  $R^j$  和  $R^k$  为独立地选自 H 和氨基保护基的成员。在示例性的实施方案中, 选自  $R^j$



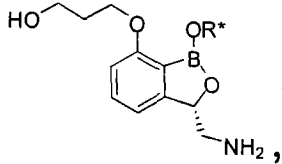
和  $R^k$  的至少一个成员为氨基保护基。在示例性的实施方案中,指数  $a$  为选自 2、3 和 4 的成员。

[0202] 在示例性的实施方案中,化合物为



其中  $R^*$  如本文中

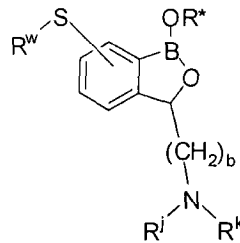
所述。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H。在示例性的实施方案中,化合物为



其中  $R^*$  如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H。

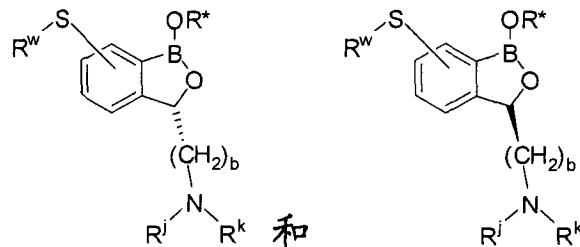
[0203] 在示例性的实施方案中,化合物具有下列结构:

[0204]



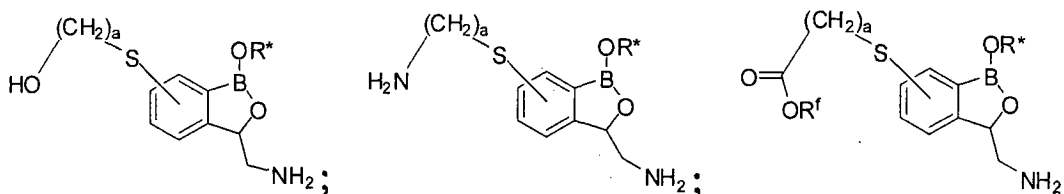
[0205] 其中  $R^*$ 、 $b$ 、 $R^w$ 、 $R^j$  和  $R^k$  均如本文定义。在另一个示例性的实施方案中,选自  $R^j$  和  $R^k$  的至少一个成员为氨基保护基。在示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构:

[0206]



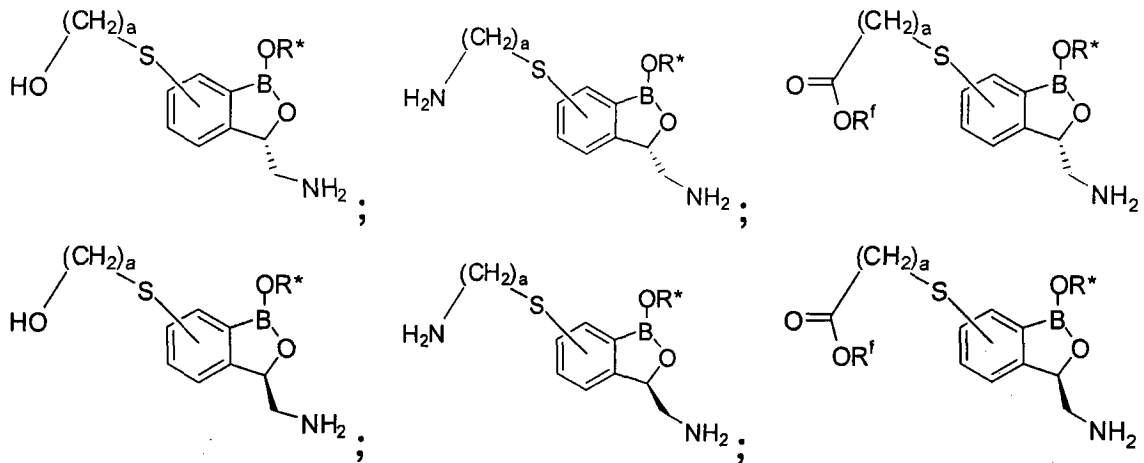
[0207] 其中  $R^*$ 、 $b$ 、 $R^j$  和  $R^k$  均如本文中所述,且  $R^w$  为选自取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的羟基烷基、取代的或未取代的羧基烷基的成员。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构:

[0208]



[0209] 其中  $R^*$ 、 $R^f$  和  $a$  均如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有选自以下成员的结构:

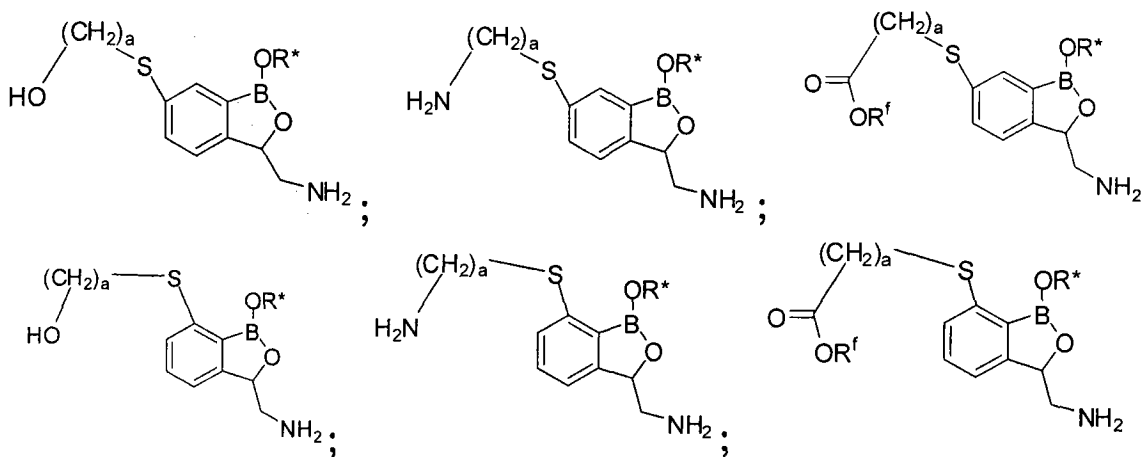
[0210]



[0211] 其中  $R^*$  如本文中所述,  $a$  为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且  $a$  为选自 2、3 和 4 的整数。

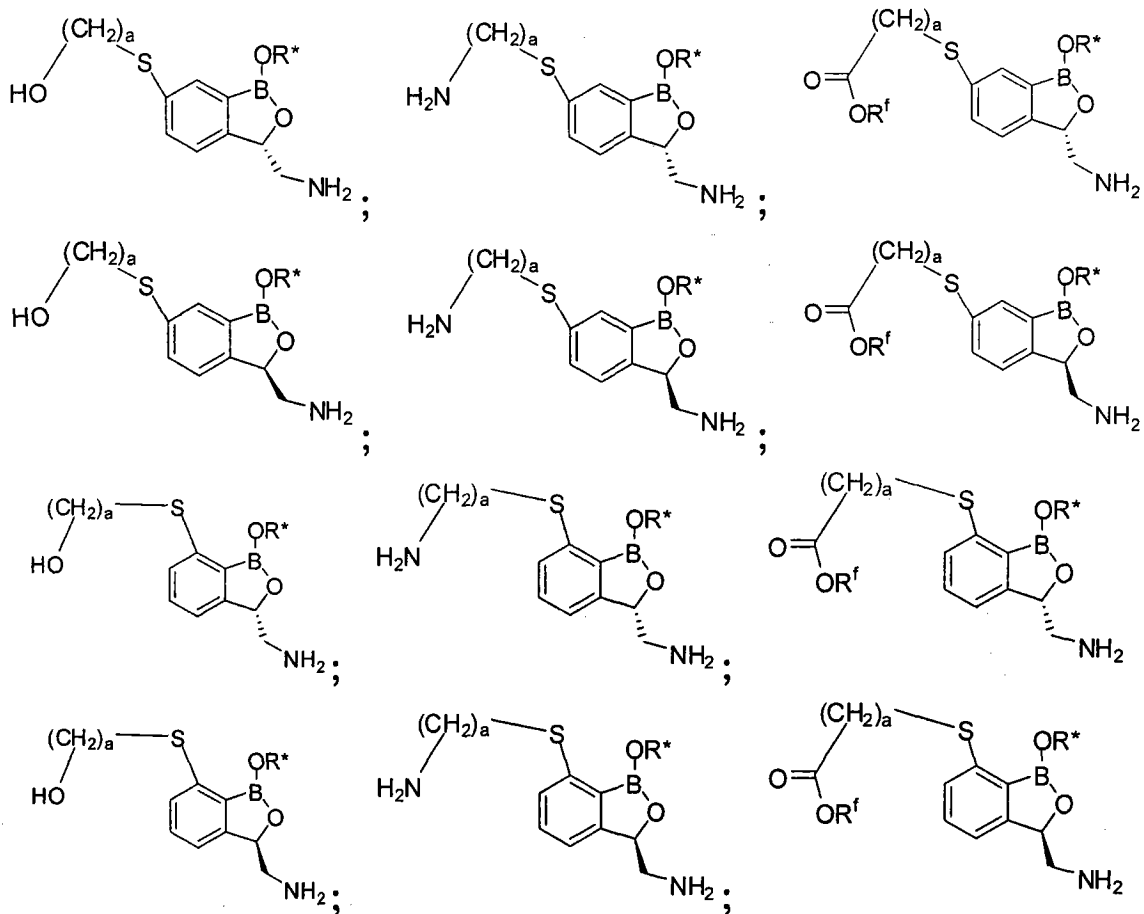
[0212] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0213]



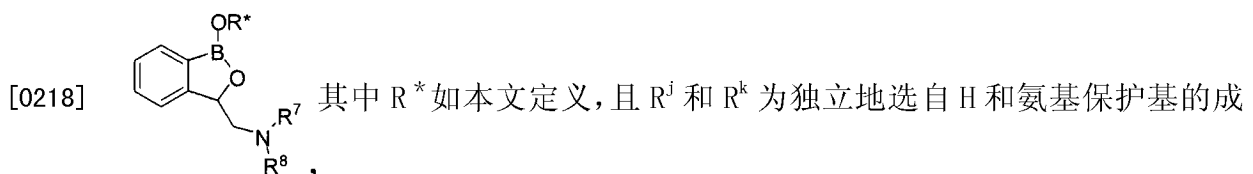
[0214] 其中  $R^*$ 、 $R^f$  和  $a$  均如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0215]



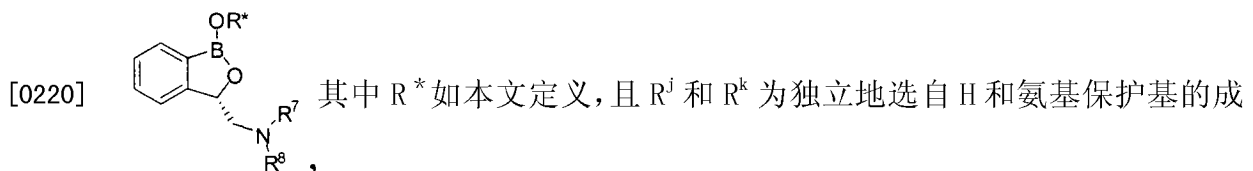
[0216] 其中  $R^*$  如本文中所述,  $a$  为选自 1 至 20 的整数, 且  $R^f$  为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 10 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $a$  为选自 1 至 5 的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H,  $R^f$  为 H, 且  $a$  为选自 2、3 和 4 的整数。

[0217] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:



员。在示例性的实施方案中, 选自  $R^j$  和  $R^k$  中的至少一个成员为氨基保护基。

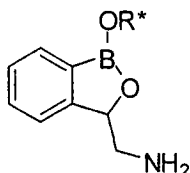
[0219] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:



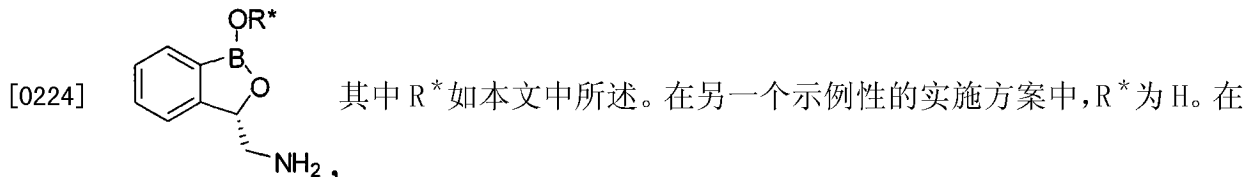
员。在示例性的实施方案中, 选自  $R^j$  和  $R^k$  中的至少一个成员为氨基保护基。

[0221] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:

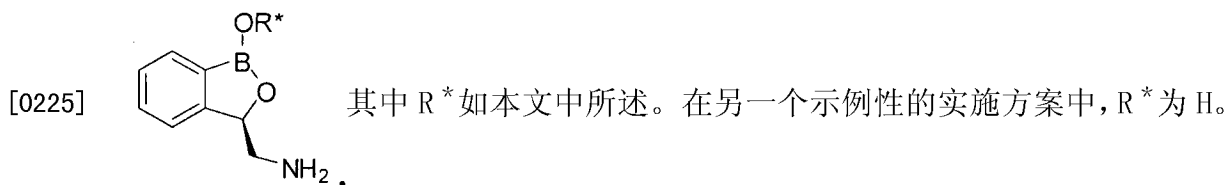
[0222]



[0223] 其中 R\* 如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:

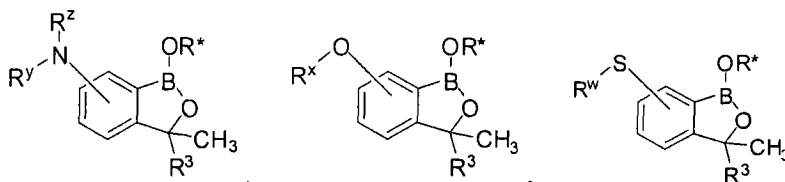


另一个示例性的实施方案中, 化合物具有下列结构:



[0226] 在示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

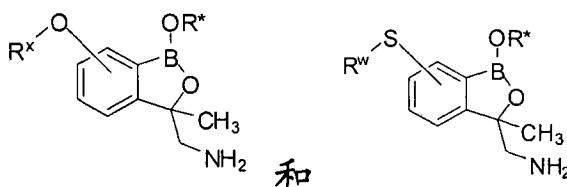
[0227]



[0228] 其中 R\* 如本文中所述, R<sup>3</sup> 为取代的或未取代的氨基烷基; R<sup>2</sup>、R<sup>Y</sup>、R<sup>X</sup> 和 R<sup>W</sup> 为独立地选自以下成员的成员, 以下成员选自 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。

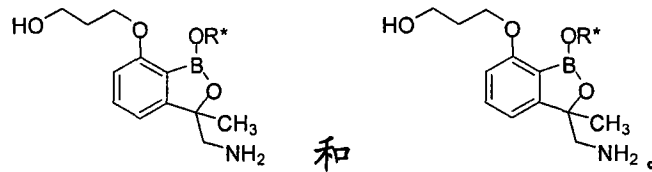
[0229] 在示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0230]



[0231] 其中 R\* 如本文中所述, R<sup>X</sup> 和 R<sup>W</sup> 为独立地选自以下成员的成员, 以下成员选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。在示例性的实施方案中, R<sup>X</sup> 和 R<sup>W</sup> 为独立地选自取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的杂烷基的成员。在示例性的实施方案中, R<sup>X</sup> 和 R<sup>W</sup> 为独立地选自取代的或未取代的羟基烷基的成员。在示例性的实施方案中, 化合物具有选自以下成员的结构:

[0232]

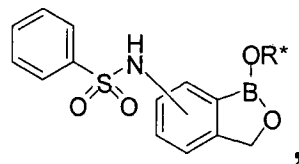


[0233] 在示例性的实施方案中,  $R^3$  为选自 H、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  和  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  的成员; 且  $R^{12}$  为选自 OH、 $\text{NH}_2$ 、甲基、乙基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、氰基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、4-(三氟甲基)苯基、4-(甲氧基)苯基、苄基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  和  $-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{NH})$  的成员。在示例性的实施方案中,  $R^3$  为选自 H、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  和  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  的成员; 且  $R^a$  为选自 H、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{Ph}$  (4- $\text{CF}_3$ )、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$  (4-甲氧基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{NH}_2)(\text{NH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$  和  $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)\text{OH}$  的成员。

[0234] 在示例性的实施方案中, 当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  为选自  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$  (4-甲氧基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  和  $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)\text{OH}$  的成员。在示例性的实施方案中, 当  $R^3$  为  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  时,  $R^a$  为选自 H、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  的成员。在示例性的实施方案中, 当  $R^3$  为  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  时,  $R^a$  为选自  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$  和  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  的成员。在示例性的实施方案中, 当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  为选自  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$  的成员。在示例性的实施方案中, 当  $R^3$  为  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  时,  $R^a$  为选自 H、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$  的成员。在示例性的实施方案中, 当  $R^3$  为 H 时,  $R^a$  为选自  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$  的成员。在示例性的实施方案中, 当  $R^3$  为  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  时,  $R^a$  为选自 H、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  和  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  的成员。

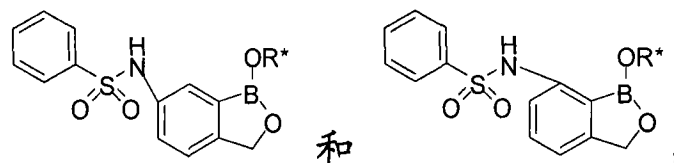
[0235] 在另一个示例性的实施方案中, 化合物为

[0236]



[0237] 其中  $R^*$  如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中, 化合物为选自以下的成员

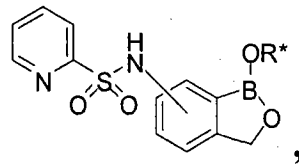
[0238]



[0239] 其中  $R^*$  如本文中所述。

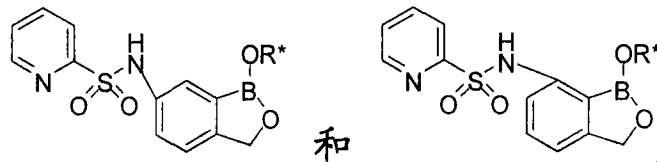
[0240] 在另一个示例性的实施方案中,化合物为

[0241]



[0242] 其中 R\* 如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中,化合物为选自以下的成员

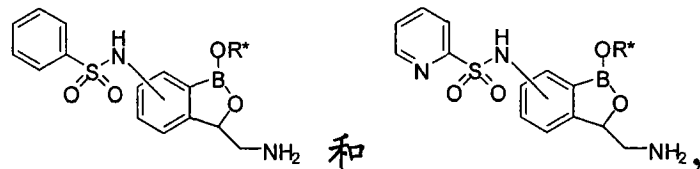
[0243]



[0244] 其中 R\* 如本文中所述。

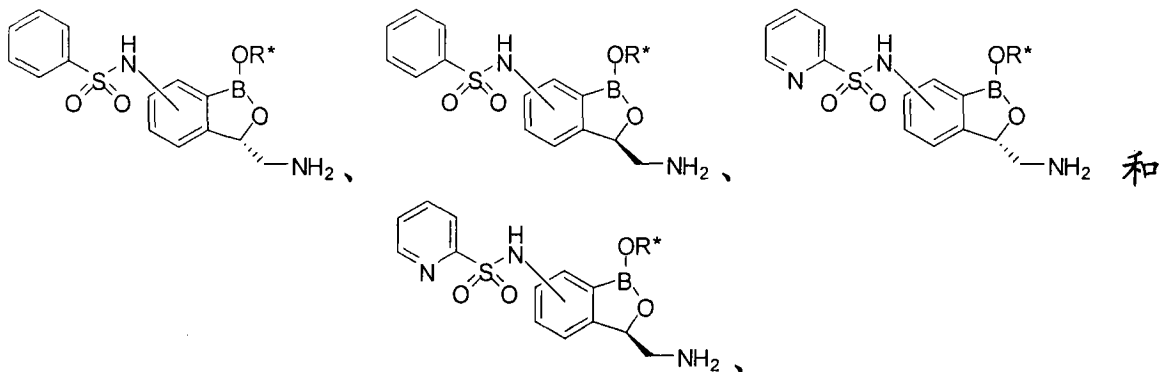
[0245] 在另一个示例性的实施方案中,化合物为选自以下的成员

[0246]



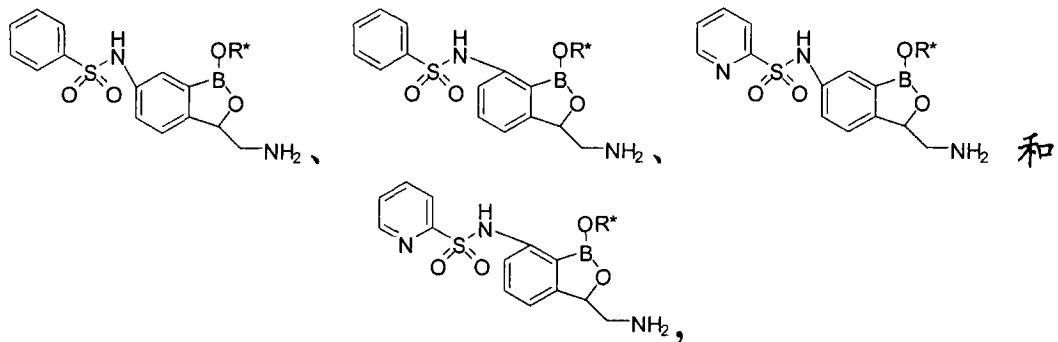
[0247] 其中 R\* 如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中,化合物为选自以下的成员

[0248]



[0249] 其中 R\* 如本文中所述。在另一个示例性的实施方案中,化合物为选自以下的成员

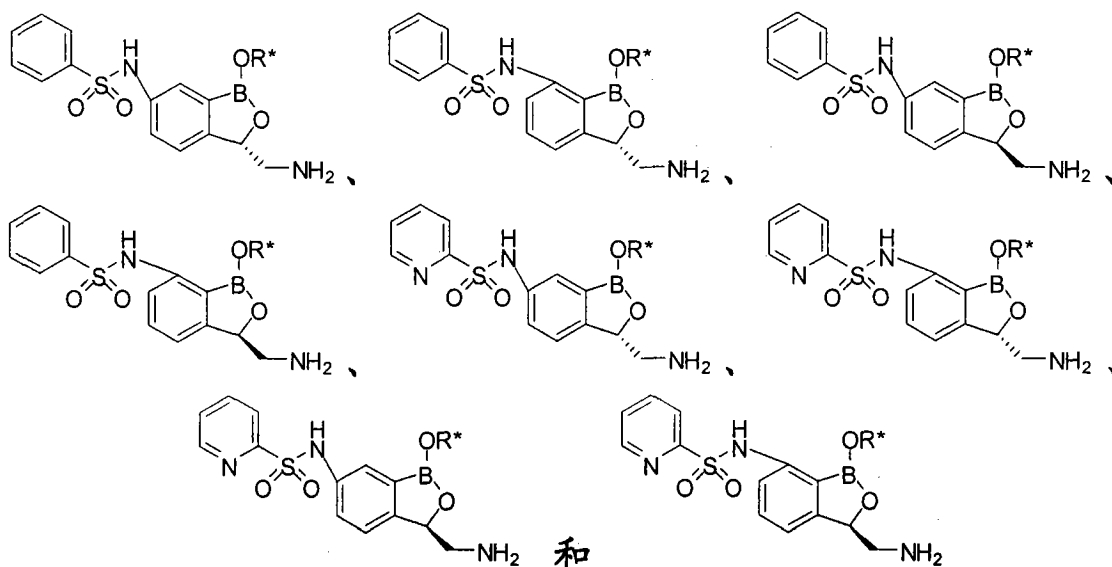
[0250]



[0251] 其中 R\* 如本文中所述。

[0252] 在另一个示例性的实施方案中,化合物为选自以下的成员

[0253]



[0254] 其中 R\* 如本文中所述。

[0255] 在示例性的实施方案中, R\* 为 H。在示例性的实施方案中, C\* 立构中心以自 (R) 和 (S) 的成员的构型存在。在示例性的实施方案中, C\* 立构中心以 (S) 构型存在。在示例性的实施方案中, C\* 立构中心以 (S) 构型存在, 且 R<sup>3</sup> 为 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在示例性的实施方案中, C\* 立构中心以 (S) 构型存在, R<sup>3</sup> 为 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 且 R<sup>a</sup> 为选自 H 和 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH 的成员。

[0256] 在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其盐、水合物或溶剂合物或其组合。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其盐、水合物或溶剂合物。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其盐。在示例性的实施方案中, 所述盐为药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其水合物。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其溶剂合物。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其前药。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述化合物的盐。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述化合物的药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述化合物的水合物。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述化合物的溶剂合物。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述化合物的前药。在示例性的实施方案中, 本发明提供如图 1 或图 2 所描述的化合物。

[0257] 在示例性的实施方案中, 烃基为选自直链烃基和支链烃基的成员。在另一个示例性的实施方案中, 杂烃基为选自直链杂烃基和支链杂烃基的成员。

[0258] III. b) 涉及立体异构体的组合物

[0259] 如本文所用, 术语“手性”、“对映体富集”或“非对映异构体富集”, 指具有大于约 50%, 优选大于约 70%, 且更优选大于约 90% 的对映体过量 (ee) 或非对映异构体过量 (de) 的组合物。一般而言, 优选高于约 90% 对映体过量或非对映异构体过量, 例如具有大于约 95%, 大于约 97%, 和大于约 99% ee 或 de 的组合物。

[0260] 术语“对映体过量”和“非对映异构体过量”可于本文中交换使用。具有单一立构中心的化合物被称为以“对映体过量”存在, 具有至少两个立构中心的那些化合物被称为以“非对映异构体过量”存在。

[0261] 术语“对映体过量”为本领域所公知,且定义为:

[0262]

$$ee_a = \left( \frac{\text{a 的浓度} - \text{b 的浓度}}{\text{a 的浓度} + \text{b 的浓度}} \right) \times 100$$

[0263] 术语“对映体过量”和较早期术语“光学纯度”有关,即两者均为相同现象的度量。 $ee$  的值为 0 至 100 的数字,零为外消旋,而 100 为对映体纯。过去可能已被称为 98% 光学纯的组合物,目前被更精确地表征为 96%  $ee$ 。90%  $ee$  反映出在讨论的物质内存在 95% 的一种对映体和 5% 的其他对映体。

[0264] 因此,在一个实施方案中,本发明提供一种组合物,其包含本发明的化合物的第一立体异构体和至少一种其他立体异构体。第一立体异构体可以至少约 80%,或至少约 90%,或至少约 92%,或至少约 95% 的非对映异构体过量或对映体过量存在。在另一个示例性的实施方案中,第一立体异构体以至少约 96%,至少约 97%,至少约 98%,至少约 99%,或至少约 99.5% 的非对映异构体过量或对映体过量存在。在另一个实施方案中,本发明化合物为对映体纯或非对映异构纯(非对映异构体过量或对映体过量为约 100%)。对映体过量或非对映异构体过量可相对于恰好一种其他立体异构体来测定,或可相对于至少两种其他的立体异构体的总和来测定。在示例性的实施方案中,相对于存在于混合物中的所有其他可检测的立体异构体来测定对映体过量或非对映异构体过量。如果立体异构体在所分析的混合物中的浓度可使用常用分析方法诸如手性 HPLC 测定,则这种立体异构体为可检测的。

[0265] 如本文所使,且除非另有指出,否则“基本不含”一种化合物的组合物指该组合物含有按重量计低于约 20%,或按重量计低于约 15%,或按重量计低于约 10%,或按重量计低于约 5%,或按重量计低于约 3%,或按重量计低于约 2%,或按重量计低于约 1% 的化合物。

[0266] 如本文所用,术语“基本不含该(或其)对映体”,指含有本发明的化合物的组合物由比例明显比其光学对映体大的一种对映体所构成。在本发明的一个实施方案中,术语“基本不含该对映体”指化合物由按重量计至少约 90% 的(S)对映体和按重量计约 10% 或更少的(R)立体异构体所构成。在本发明的一个更加优选的实施方案中,术语“基本不含该对映体”指化合物由按重量计至少约 95% 的(S)对映体和按重量计约 5% 或更少的(R)立体异构体所构成。在更佳优选的实施方案中,术语“基本不含对映体”指化合物由按重量计至少约 98% 的(S)对映体和约 2% 或更少的(R)立体异构体所构成。在更佳优选的实施方案中,术语“基本不含对映体”指化合物由按重量计至少约 99% 的(S)对映体和约 1% 或更少的(R)立体异构体所构成。

[0267] 在示例性的实施方案中,本发明提供一种组合物,其包含 a) 本文中所述的化合物的第一立体异构体,其中  $R^3$  不为 H; b) 第一立体异构体的至少一种其他立体异构体,其中第一立体异构体以相对于所述至少一种其他立体异构体的至少 80% 的对映体过量存在。在示例性的实施方案中,对映体过量为至少 92%。在示例性的实施方案中,第一立体异构体的  $C^*$  立构中心以(S)构型存在。在示例性的实施方案中,第一立体异构体的  $C^*$  立构中心以(S)构型存在,且  $R^3$  为  $-CH_2NH_2$ 。

[0268] 在示例性的实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物的组合物,其中  $R^3$  不为



H, 且 C\* 立构中心以 (S) 构型存在, 且所述组合物基本不含化合物的对映体。在示例性的实施方案中, 该组合物包含 A2、A49 或其组合, 其中组合物基本不含 A2 或 A49 的对映体。在示例性的实施方案中, 本发明提供包含本文中所述化合物的组合物, 其中 R<sup>3</sup> 不为 H, 且 C\* 立构中心以 (R) 构型存在。

[0269] III. c) 包含其他治疗剂的混合物

[0270] 本发明的化合物还可与其他治疗剂组合使用。因此, 在进一步方面, 本发明提供包含本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种其他治疗剂的组合物。在示例性的实施方案中, 所述其他治疗剂是本发明的化合物。在示例性的实施方案中, 所述其他治疗剂包括硼原子。在示例性的实施方案中, 所述其他治疗剂不包括硼原子。在示例性的实施方案中, 所述其他治疗剂是段落 III. c) 中描述的化合物。

[0271] 当本发明的化合物与对相同疾病状态有效的第二治疗剂组合使用时, 各化合物的剂量可与单独使用该化合物时不同。本领域技术人员将容易地理解适当的剂量。应理解, 治疗中使用所需的本发明的化合物的量将随着所治疗的症状的性质和患者的年龄和症状而改变, 且最后为负责医师或兽医的判断的量。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为抗生素。本申请中可使用的抗生素种类的实例包括氨基糖苷、安沙霉素、碳头孢烯、碳青霉烯、第一代头孢菌素、第二代头孢菌素、第三代头孢菌素、第四代头孢菌素、第五代头孢菌素、糖肽、大环内酯、喹诺酮、磺酰胺和四环素。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自丁胺卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、托普霉素、巴龙霉素的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自格尔德霉素和除莠霉素的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为氯碳头孢。在示例性的实施方案中, 该其他治疗剂为选自厄他培南、多利培南、亚胺培南、西司他丁和美罗培南的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自羟胺苄头孢菌素、头孢唑啉、头孢噻吩和头孢胺苄的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自头孢克洛、头孢羟唑、头孢西丁、头孢丙烯和头孢呋辛的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他定、头孢布烯、头孢唑肟和头孢曲松的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为头孢吡肟。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为头孢必洛 (ceftobiprole)。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自替考拉宁和万古霉素的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素和壮观霉素的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为氨基曲南。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自阿莫西林、胺苄青霉素、阿洛西林、羧苄青霉素、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯青霉素、美洛西林、甲氧苄青霉素、乙氧萘青霉素、苯唑西林、青霉素、哌拉西林和替卡西林的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自杆菌肽、粘菌素和多粘菌素 B 的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛米沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星和曲伐沙星的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自磺胺米隆、偶氮磺胺、磺胺醋酰、磺胺甲噁唑、磺胺二甲异噁唑 (sulfanilimide)、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、三甲氧苄二胺嘧啶和新诺明的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自去地美环素、强力霉素、二甲胺四环素、土霉素和四环素的成员。在示例性的实施方案中, 其他治疗剂为选自肿凡纳明、氯霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、梭链孢酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、灭滴灵、莫匹罗星、呋喃妥因、平板霉

素、吡嗪酰胺、奎奴普丁、利福平和替硝唑的成员。

[0272] 本发明的化合物或其药物制剂还可与其他治疗剂组合使用,所述其他治疗剂例如免疫治疗剂[例如干扰素,诸如干扰素 $\alpha$ -2a(**ROFERON**<sup>®</sup>-A; Hoffmann-La Roche)、干扰素 $\alpha$ -2b(**INTRON**<sup>®</sup>; Schering-Plough)、干扰素 alfacon-1(**INFERGEN**<sup>®</sup>; Intermune)、PEG 干扰素 $\alpha$ -2b(**PEGINTRON**<sup>®</sup>; Schering-Plough) 或 PEG 干扰素 $\alpha$ -2a(**PEGASYS**<sup>®</sup>; Hoffmann-La Roche)]、治疗疫苗、抗纤维化剂、消炎剂[诸如皮质甾类或 NSAID]、支气管扩张药[诸如 $\beta$ -2 肾上腺素能激动剂和黄嘌呤(例如茶碱)]、黏液溶解剂、抗蕈毒碱药、抗白三烯、细胞粘连的抑制剂[例如 ICAM 拮抗剂]、抗氧化剂[例如 N-乙酰半胱氨酸]、细胞因子激动剂、细胞因子拮抗剂、肺表面活性剂和/或抗微生物剂。根据本发明的组合物还可与基因替代疗法组合使用。

[0273] 这种组合物的单个组成可以单位剂量形式同时地或按顺序施用。所述单位剂量形式可以是单一或多个单位剂量形式。在示例性的实施方案中,本发明提供了以单一单位剂量形式存在的组合物。单一单位剂量形式的实例是胶囊,其中本发明的化合物和其他的治疗剂两者都包含在相同的胶囊中。在示例性的实施方案中,本发明提供了以两种单位剂量形式存在的组合物。两种单位剂量形式的实例是含有本发明的化合物的第一胶囊和含有其他的治疗剂的第二胶囊。因此,术语“单一单位”或“两个单位”或“多个单位”指患者摄取的物质而非物质的内部组分。本领域技术人员应容易地判断已知治疗剂的适当剂量。

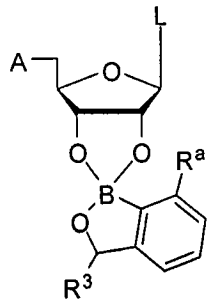
[0274] 本文提到的组合物可以药物制剂的形式方便地提供以便使用。因此,本发明的示例性实施方案是包括以下的药物制剂:a) 本发明的化合物;b) 其他的治疗剂和 c) 药学上可接受的赋形剂。在示例性的实施方案中,所述药物制剂以单位剂量形式存在。在示例性的实施方案中,所述药物制剂以单个单位剂量形式存在。在示例性的实施方案中,所述药物制剂以两个单位剂量形式存在。在示例性的实施方案中,所述药物制剂是包括第一单位剂量形式和第二单位剂量形式的两个单位剂量形式,其中所述第一单位剂量形式包括 a) 本发明的化合物和 b) 第一药学上可接受的赋形剂;且所述第二单位剂量形式包括 c) 其他的治疗剂和 d) 第二药学上可接受的赋形剂。

[0275] III. d) 本发明的其他化合物

[0276] 本发明其他化合物包括在核酸、核苷或核苷酸的核糖环的 2', 3' 二醇和本文中所述的化合物或根据本文中所述的式的化合物之间所形成的化合物。在示例性的实施方案中,化合物为环状或非环状硼酸酯,诸如本文中所述的那些化合物。这些化合物可用于动物以杀死微生物或抑制本文中所述微生物的生长,以及治疗本文中所述的疾病。可体外以及体内形成这些化合物。制备这些化合物的方法提供于实施例段落中。

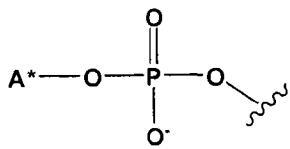
[0277] 在另一方面,本发明提供具有根据下式的结构的化合物:

[0278]



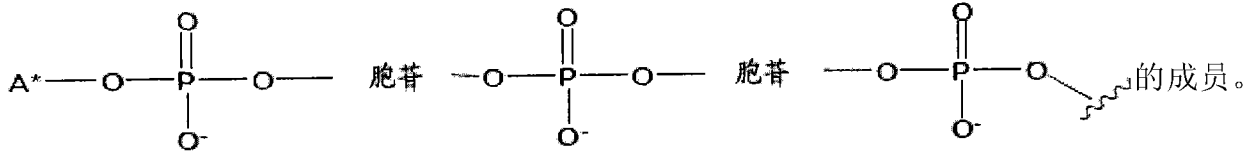
(XII)

[0279] 其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>3</sup> 均如本文中所述。L 为选自 OR<sup>7</sup>、取代的或未取代的嘌呤、取代的或未取代的嘧啶、取代的或未取代的吡啶和取代的或未取代的咪唑的成员。R<sup>7</sup> 为选自 H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。A 为选自 OH、取代的或未取代的单磷酸酯、取代的或未取代的二磷酸酯、取代的或未取代的三磷酸酯、



;

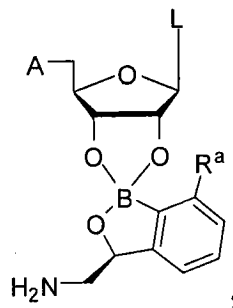
和



A\* 为包含 1 和 100 之间的核苷酸的核酸序列。

[0280] 在示例性的实施方案中, 化合物具有根据下式的结构:

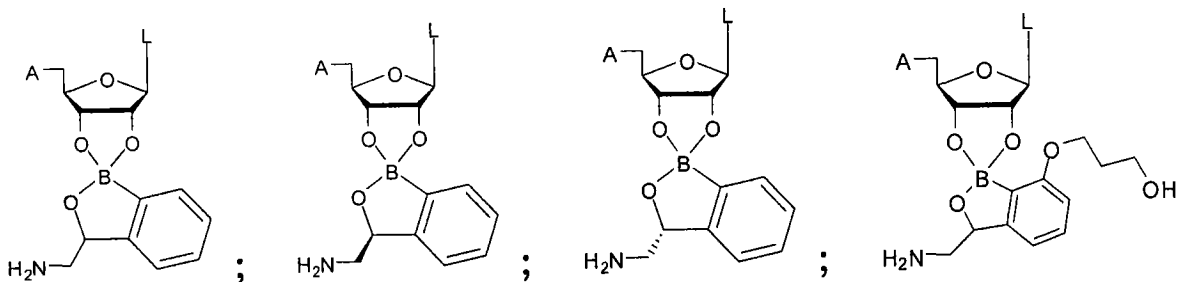
[0281]

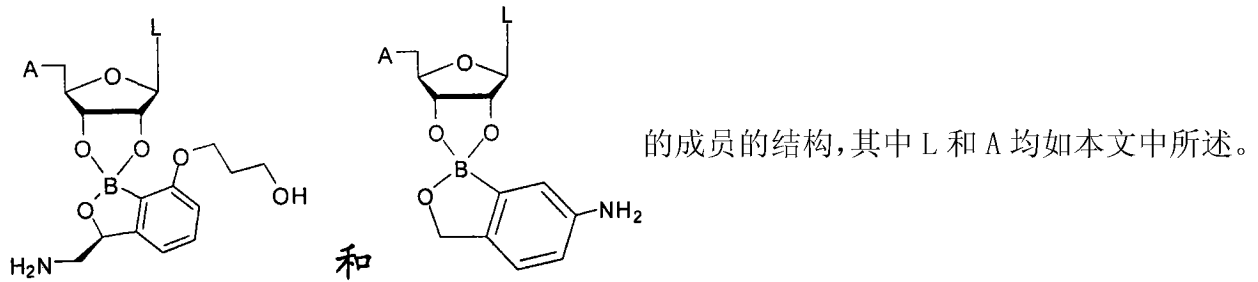


[0282] 其中 R<sup>a</sup>、L 和 A 均如本文中所述。

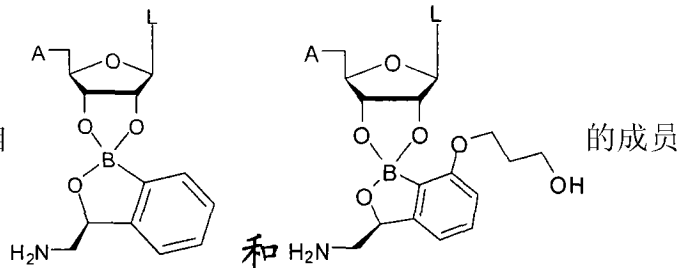
[0283] 在示例性的实施方案中, 化合物具有选自:

[0284]





在示例性的实施方案中,化合物具有选自



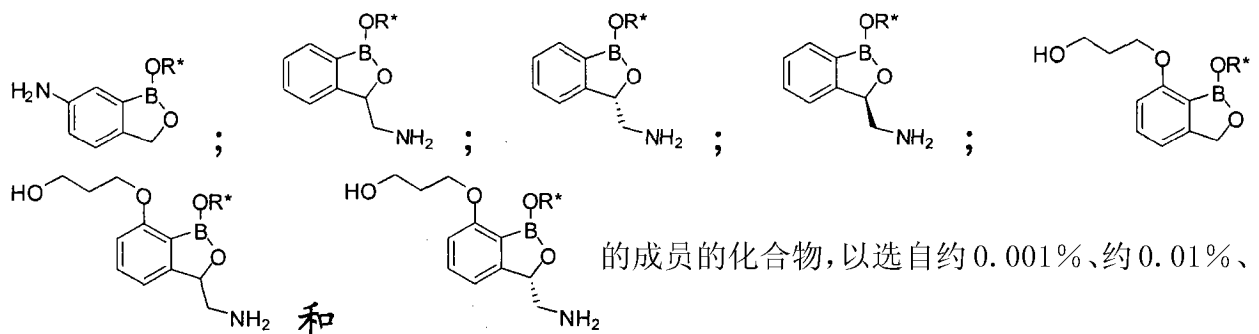
的化学结构,其中 L 和 A 均如本文中所述。

### [0285] III. e) 角蛋白制剂

[0286] 当将本发明化合物施用至人类的指甲单位时,该化合物会吸收或渗透至指甲中。人类指甲主要由角蛋白(即毛发角蛋白或  $\alpha$ -角蛋白)以及微量的脂质组分所组成。因此,在治疗指甲疾病或杀死微生物或抑制微生物生长的方法中,形成包含人类指甲组分和本发明的化合物的制剂。

[0287] 另一方面,本发明提供一种制剂,其包含:(a) 本发明的化合物;和 (b) 动物的含有角蛋白的组份。在示例性的实施方案中,本发明化合物为本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,本发明化合物为在本文所提供的式所述的化合物。在示例性的实施方案中,本发明化合物为本文中所述的化合物。在示例性的实施方案中,动物的含有角蛋白的组份为选自动物指甲组分、皮肤和毛发的成员。在示例性的实施方案中,(a) 部份的化合物接触 (b) 部份的组份。在示例性的实施方案中,动物为人。在示例性的实施方案中,含有角蛋白的组分为人类指甲单位的指甲面。在示例性的实施方案中,含有角蛋白的组分为人类指甲单位的甲床。在示例性的实施方案中,含有角蛋白的组分为人类指甲单位的近端甲褶。在示例性的实施方案中,含有角蛋白的组分为人类指甲单位的侧面甲褶。在另一个示例性的实施方案中,人类指甲单位包含选自角蛋白和脂质的成员。在另一个示例性的实施方案中,角蛋白为选自皮肤角蛋白和指甲/毛发角蛋白的成员。在另一个示例性的实施方案中,脂质为选自胆固醇硫酸盐、脑苷脂、神经酰胺、游离固醇、游离脂肪酸、三酸甘油酯、固醇酯、蜡酯和角鲨烯的成员。

[0288] 在示例性的实施方案中,化合物以选自约 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% 的成员的浓度存在于制剂中。在另一个示例性的实施方案中,角蛋白以选自约 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% 的成员的浓度存在于所述制剂中。在另一个示例性的实施方案中,本发明的化合物为本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个示例性的实施方案中,化合物描述于本文。在另一个示例性的实施方案中,选自



约 0.05%、约 0.1%、约 0.5%、约 1%和约 1.5%的成员的浓度存在所述制剂中。

[0289] 另一方面,本发明提供一种形成此制剂的方法,其中该方法包括将所述化合物应用于包含角蛋白的制剂中,由此形成所述制剂。在示例性的实施方案中,包含角蛋白的制剂为人类指甲单位。在示例性的实施方案中,包含角蛋白的制剂为选自指甲面、甲床、近端甲褶和侧面甲褶的成员。制备这些制剂的方法描述于实施例段落中。

[0290] 应理解,本发明包括本文中所述的各方面和 / 或各实施方案,以和适当、合宜和优选的组群的所有混合物。

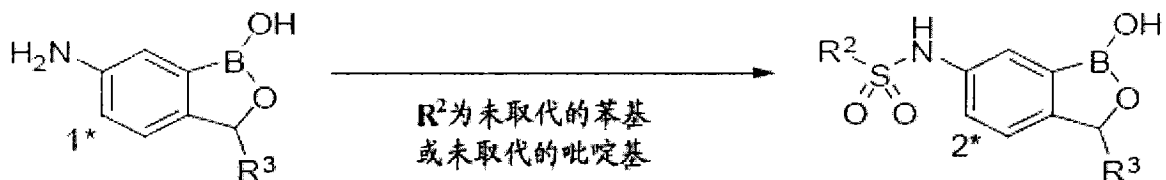
[0291] III. f) 含硼的编辑结构域抑制剂的制备

[0292] 可用于本发明中的化合物可使用商业可得的起始物质、已知中间物制备,或通过使用本文所述的且通过引用在此并入的参考文献中所公开的合成方法制备,所述参考文献诸如美国专利公布 US20060234981、US20070155699 和 US20070293457。

[0293] 下述一般程序按所示地用于产生实例,且可使用本领域技术人员知识,将其应用至其他适当化合物,以获得其他类似物。

[0294] 一般程序 1 :氨基 3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇的磺酰化

[0295]

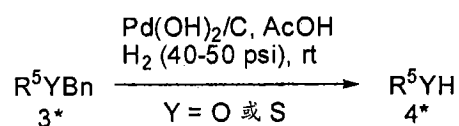


[0296] 通过使化合物 1\* 经受磺酰化条件,可使其转化成化合物 2\*。

[0297] 在此一般程序的一些应用中,将未取代的苯基或未取代的吡啶基磺酰氯 (1-1.2 当量) 和碱 (诸如 NMM、 $K_2CO_3$  或吡啶, 3-4 当量) 在室温下按顺序加入至胺的 MeCN 溶液 (20mL/g)。完成后 (典型持续时间为过夜), 在真空中移除挥发性物质。将  $H_2O$  加入到残留物中, 并将混合物用稀释的 HCl 调节至  $\sim$  pH 6。然后, 用有机溶剂 (诸如 EtOAc) 萃取水层, 并合并的有机级分用干燥剂诸如  $Na_2SO_4$  或  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。产物通常通过在  $H_2O$  中重结晶, 用  $CH_2Cl_2$  或 EtOAc 研磨, 或快速色谱来纯化。

[0298] 一般程序 2 : 苯基保护的醇类或硫醇类的去除保护

[0299]



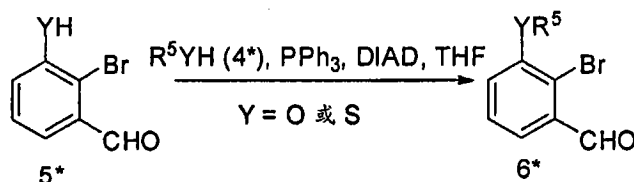
[0300] 通过使化合物 3\* 经受去脱保护条件,可使其转化成化合物 4\*。

[0301] 将苯基化的醇或硫醇 (1 当量) 和 20% Pd(OH)2/ 碳 (50%湿重, 1 : 2w/w 底物对

催化剂) 在冰 AcOH(10mL/g) 中的混合物在 H<sub>2</sub> 气氛 (40-50psi) 下, 在帕尔振荡器中振荡。一旦反应完成 (TLC), 立即使混合物经过硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩, 并通过与甲苯 (3x) 共蒸发移除残留的 AcOH, 以获得醇。按需要通过快速色谱或制备型 HPLC 进行进一步的纯化。

[0302] 一般程序 3: 使用 Mitsunobu 条件的苯酚或苯硫酚的烷基化

[0303]

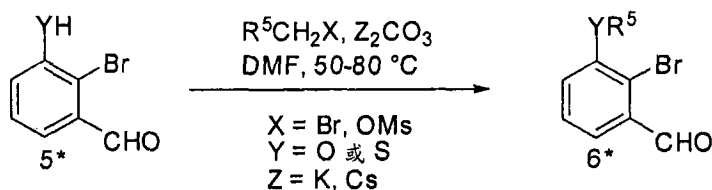


[0304] 通过使化合物 5\* 经受 Mitsunobu 条件, 可使其转化成化合物 6\*。

[0305] 将 DIAD(1 当量) 加入到苯酚或苯硫酚 (1 当量) 和 PPh<sub>3</sub>(1 当量) 的无水 THF 溶液 (200mL/7g 苯酚) 中。将混合物在室温下搅拌, 直到反应完成 (如通过 TLC 测定)。然后, 使混合物在真空中浓缩。将 Et<sub>2</sub>O 加入到残留物中, 然后使混合物在真空中浓缩。再次加入 Et<sub>2</sub>O, 并通过过滤移除所形成的沉淀物。用 2N NaOH 和 H<sub>2</sub>O 萃取滤液。干燥有机层 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱进一步纯化。

[0306] 一般程序 4: 使用烷基溴和甲磺酸烷基酯的苯酚或苯硫酚的烷基化

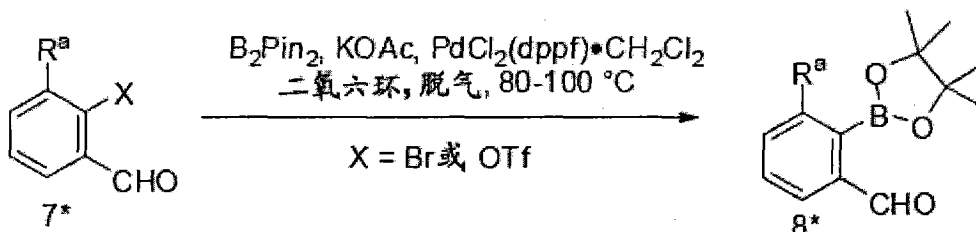
[0307]



[0308] 将烷基卤化物或甲磺酸酯 (1-1.5 当量)、2-溴-3-羟基-苯甲醛或 2-溴-3-巯基-苯甲醛 (1 当量) 和诸如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1-1.2 当量) 或 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5-2 当量) 的碱在非质子性溶剂诸如 DMF 中的溶液在 50-80°C (浴温) 下搅拌, 直到反应完成 (通常为过夜)。使反应混合物冷却至室温, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 并用溶剂诸如 EtOAc 萃取。有机级分用 H<sub>2</sub>O, 然后用盐水洗涤, 用干燥剂诸如 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 和在真空中浓缩。必要时, 通过快速色谱进行进一步纯化。

[0309] 一般程序 5: 芳基卤化物和三氟甲磺酸酯的硼烷基化 (Borylation)

[0310]



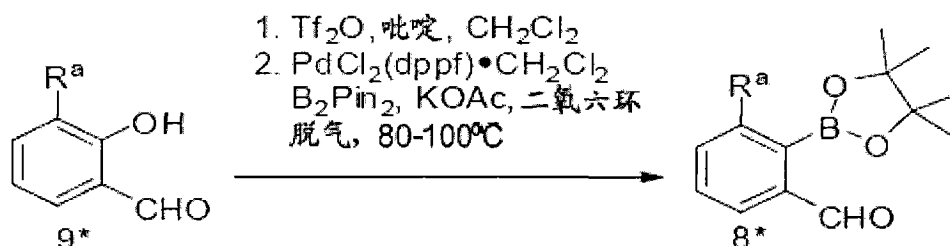
[0311] 通过使化合物 7\* 经受硼烷基化条件, 可使其转化成化合物 8\*。

[0312] 在室温下, 向芳基溴化物或三氟甲磺酸酯的无水 1,4-二氧六环溶液 (20mL/1g) 加入 B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (2 当量) 和 KOAc (3 当量), 然后用 N<sub>2</sub> 脱气 10 至 40 分钟。加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4-8mol%), 并将所形成的溶液在 80-100°C 下搅拌, 直到反应完成 (2 至 16 小时)。使溶液冷却至室温, 并用 EtOAc 稀释。然后, 有机层用 H<sub>2</sub>O, 然后用盐水洗涤,

干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤, 并在真空中浓缩。产物通常通过快速色谱纯化。

[0313] 一般程序 6: 苯酚或苯硫酚经其三氟甲磺酸芳基酯的硼烷基化

[0314]

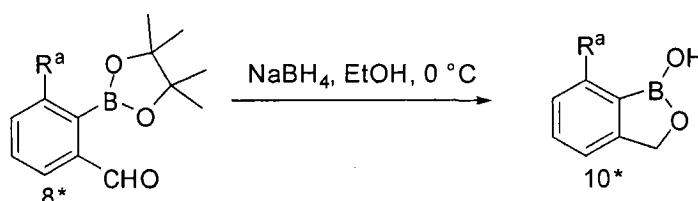


[0315] 通过使化合物 9\* 经受硼烷基化条件, 可使其转化成化合物 8\*。

[0316] 在  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下, 将三氟甲磺酸酐 (1.2 当量) 滴加至吡啶 (1.2 当量) 和苯酚的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (40mL/8.6g) 内。然后, 使反应混合物升至室温, 并搅拌, 直到起始物质完全消耗 (如通过 TLC 测定)。然后, 加入  $\text{Et}_2\text{O}$  和 2N  $\text{HCl}$ 。分离有机层, 并用饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 然后用盐水洗涤。干燥有机层 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并经过短硅胶柱过滤, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤。使滤液在真空中浓缩, 以获得所需的三氟甲磺酸酯, 将其直接用于一般程序 5 中。

[0317] 一般程序 7: 取代的 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛的闭环作用

[0318]

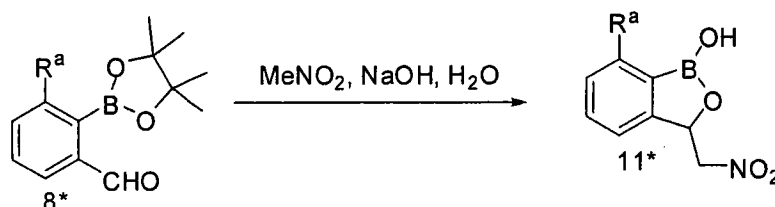


[0319] 通过使化合物 8\* 经受闭环条件, 可使其转化成化合物 10\*。

[0320] 将  $\text{NaBH}_4$  (1.5 当量) 分批加入到冰冷的醛的醇 (通常为无水  $\text{EtOH}$  或无水  $\text{MeOH}$ ) ( $c = 0.1\text{M}$ ) 溶液中。使反应物升至室温, 并通过 TLC 监控。然后, 使用 1N  $\text{NaHSO}_4$  或 2M  $\text{HCl}$  使混合物酸化至  $\sim \text{pH } 3$ , 并搅拌过夜。通过过滤收集沉淀, 用  $\text{H}_2\text{O}$  重复洗涤, 并在真空中干燥。必要时, 通过快速色谱进行进一步纯化。

[0321] 一般程序 8: 取代的 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛的 Henry 反应

[0322]

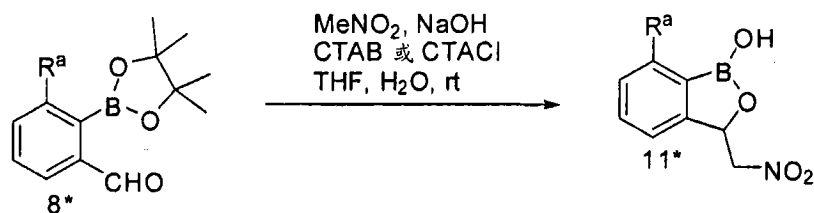


[0323] 通过使化合物 8\* 经受 Henry 反应条件, 可使其转化成化合物 11\*。

[0324] 室温下, 将  $\text{NaOH}$  水溶液 (1.0 当量) 加入到醛 (在  $\text{H}_2\text{O}$  或  $\text{THF}$  中) 中, 并将反应混合物在室温下搅拌 5 分钟。滴加  $\text{MeNO}_2$  (3 当量), 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。用 2N  $\text{HCl}$  酸化反应混合物, 并用  $\text{EtOAc}$  萃取。有机级分用  $\text{H}_2\text{O}$ , 然后用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并在真空中浓缩。通常通过快速色谱或自酸化反应混合物沉淀完成纯化。

[0325] 一般程序 9 :使用取代的 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛的相转移催化剂的 Henry 反应

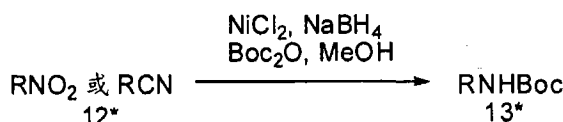
[0326]



[0327] 室温下,将 CTAB 或 CTACl (5mol %) 加入到 MeNO<sub>2</sub> 和醛在 NaOH 水溶液和 THF (1mL/300mg 醛) 中的混合物。反应通过 TLC 监控。当完成时 (通常为 1-1.5 小时),混合物使用 2N HCl 或 1M NaHSO<sub>4</sub> 调节至 pH 2-3,然后将混合物搅拌 30 分钟。过滤固体,并干燥,以获得所需的硝基化合物,将其直接用于下一步骤。如果无沉淀,则用 EtOAc 萃取反应混合物中的有机物质。然后,干燥有机级分 (MgSO<sub>4</sub>),并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱纯化。

[0328] 一般程序 10 :烷基硝基和 / 或烷基腈化合物还原成 N-Boc 保护的胺

[0329]

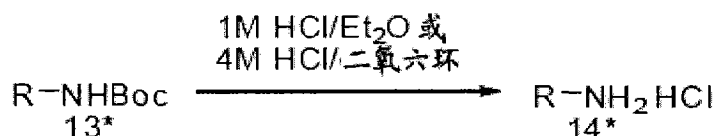


[0330] 通过使化合物 12\* 经受还原条件,可使其转化成化合物 13\*。

[0331] 室温下,将 Boc<sub>2</sub>O (2 当量) 和 NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (1 当量) 加入到搅拌的烷基硝基或烷基腈的无水 MeOH 溶液 (3mL/mmol)。持续搅拌,直到大部份 NiCl<sub>2</sub> 已溶于 MeOH (通常为 ~ 10 分钟)。然后,使反应混合物冷却至 0°C (浴温),并在 10 分钟内分批加入 NaBH<sub>4</sub> (6 当量)。反应放热、起泡,并造成细分的黑色沉淀的形成。使反应混合物升至室温,并留置搅拌过夜。然后,使混合物在真空中浓缩,并用 EtOAc 稀释残留物。使所形成的悬浮液经过硅藻土过滤,并使滤液在真空中浓缩。然后,必要时,使残留物通过快速色谱进一步纯化。

[0332] 一般程序 11 :Boc-保护的胺的脱保护

[0333]

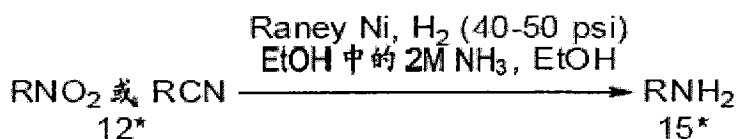


[0334] 通过使化合物 13\* 经受脱保护条件,可使其转化成化合物 14\*。

[0335] 将 N-Boc 保护的胺和在 Et<sub>2</sub>O 中的 1M HCl 或在二氧六环中的 4MHCl 的混合物 (2mL/mmol) 在室温下搅拌。起始物质完全消耗后 (通过 TLC 监控,通常为 3-16 小时),使混合物在真空中浓缩,并用 Et<sub>2</sub>O 研磨粗残留物,并过滤。必要时,最终产物通过制备型 HPLC 纯化。

[0336] 一般程序 12 :使用 Raney 镍的烷基硝基和 / 或烷基腈的还原

[0337]



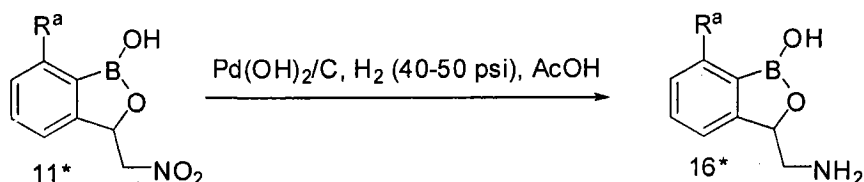


[0338] 通过使化合物 12\* 经受还原条件, 可使其转化成化合物 15\*。

[0339] 室温下, 使 3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇、Raney Ni (2 当量 w/w)、EtOH 中的 2.0M NH<sub>3</sub> (5mL/1g) 和无水 EtOH (20mL/1g) 的混合物在 H<sub>2</sub> 气氛 (40-50psi) 下振荡 3 小时。使所形成的混合物经过硅藻土过滤, 并用 EtOH 洗涤。使滤液在真空中浓缩, 以获得游离的胺。

[0340] 一般程序 13: 使用 Pearlman 催化剂的取代的 3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇还原

[0341]

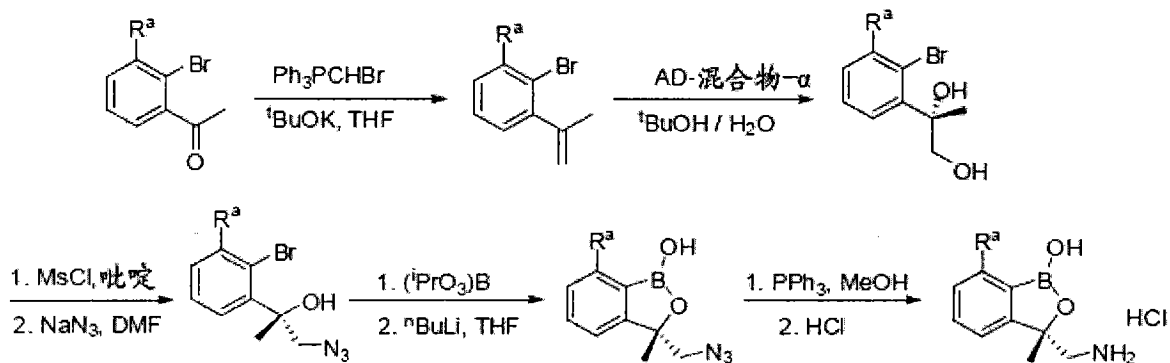


[0342] 通过使化合物 11\* 经受还原条件, 可使其转化成化合物 16\*。

[0343] 使 3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (1 当量) 和 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/碳 (50% 湿重, 1:2w/w 底物对催化剂) 在冰 AcOH (10mL/g) 中的混合物在 H<sub>2</sub> 气氛 (45-50psi) 下, 在帕尔振荡器中振荡。一旦反应完成 (TLC), 使混合物经过硅藻土过滤。使滤液在真空中浓缩, 以获得粘性物质。通过与甲苯 (3x) 共蒸发去除残留 AcOH, 以获得胺, 其通常为蓬松固体。通过制备型 HPLC 完成纯化。

[0344] 一般程序 14: 取代的 (S)-3-(氨基甲基)-3-甲基苯并[c][1,2]氧硼戊环-1(3H)-醇盐酸盐 (A??) 的合成

[0345]



[0346] 室温下, 向溴化甲基三苯基磷 (1.2 当量) 的 THF 悬浮液分批加入 KOtBu (1.2 当量)。搅拌 5 分钟后, 将反应混合物用适当地取代的 2'-溴苯乙酮 (1 当量) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后用饱和氯化铵淬灭。然后, 将已淬灭的混合物用 Et<sub>2</sub>O 萃取 3 次, 并用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并在真空下蒸发。然后, 各层通过硅胶色谱纯化, 以获得取代的 1-溴-2-(丙-1-烯-2-基) 苯。

[0347] 然后, 使混合物溶于水和 tBuOH 的两相混合物中, 并冷却至 0°C。加入取代的 1-溴-2-(丙-1-烯-2-基) 苯, 并将多相混合物在 0°C 下搅拌 18 小时, 用硫酸钠使反应淬灭, 升至室温, 且搅拌额外的 1 小时。然后, 已淬灭的混合物用 DCM 萃取 5 次, 并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层, 并在真空下蒸发。通过硅胶色谱纯化, 以获得取代的 (S)-2-(2-溴苯基) 丙烷-1,2-二醇。

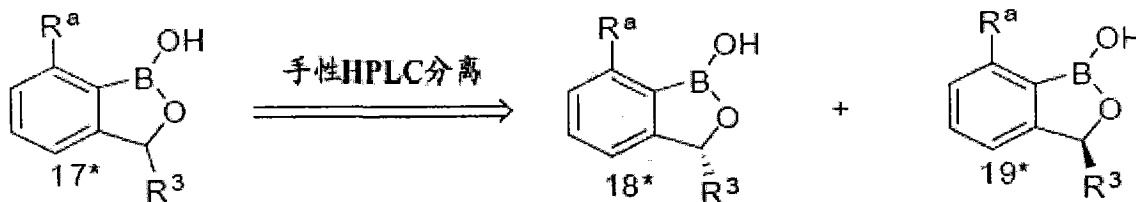
[0348] 使取代的 (S)-2-(2-溴苯基)丙烷-1,2-二醇溶于吡啶 (1 当量) 中, 并冷却至 0°C, 然后加入甲磺酰氯 (1 当量)。使反应混合物升至室温, 并搅拌 2 小时。在真空下移除吡啶, 并将残留物在 DCM 和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间分配。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 并在真空下蒸发, 以获得粗甲磺酸酯。将此物质与 NaN<sub>3</sub> (4.5 当量) 化合, 溶于 DMF 中, 并加热至 80°C, 持续 18 小时。加入水, 并用 Et<sub>2</sub>O 萃取 3 次。用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并在真空下蒸发。然后, 通过硅胶色谱纯化混合物, 以获得取代的 (S)-1-叠氮-2-(2-溴苯基)丙-2-醇。

[0349] 使取代的 (S)-1-叠氮-2-(2-溴苯基)丙-2-醇 (1 当量) 和硼酸三异丙酯 (1.2 当量) 溶于 20 当量的甲苯中。用 Dean/Stark 装置回流反应混合物, 以移除甲苯, 并使残留物溶于 17 当量的无水 THF 中。将此溶液冷却至 -78°C, 并滴加 BuLi (25M 在己烷中, 1.15 当量), 并搅拌 30 分钟。使反应混合物升至室温, 并使其搅拌 3 小时, 然后用 6M HCl 使反应淬灭, 并在真空下浓缩。将其用 DCM 萃取 3 次。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层, 并在真空下蒸发。然后, 通过硅胶色谱纯化混合物, 以获得取代的 (S)-3-(叠氮甲基)-3-甲基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇。

[0350] 将取代的 (S)-3-(叠氮甲基)-3-甲基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇 (1 当量) 和三苯基膦 (2 当量) 溶于乙腈中。5 分钟后, 加入浓盐酸 (2 当量), 并将反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后在真空下浓缩。使残留物溶于 DCM 中, 并用 2M HCl 洗涤 3 次。使合并的水层在真空下蒸发至干燥。用 EtOH 洗涤所形成的固体, 并过滤, 以移除副产物, 浓缩, 并在乙腈中结晶, 以获得白色固体取代的 (S)-3-(氨基甲基)-3-甲基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇盐酸盐。

[0351] 对映体的手性 HPLC 分离的一般程序

[0352]

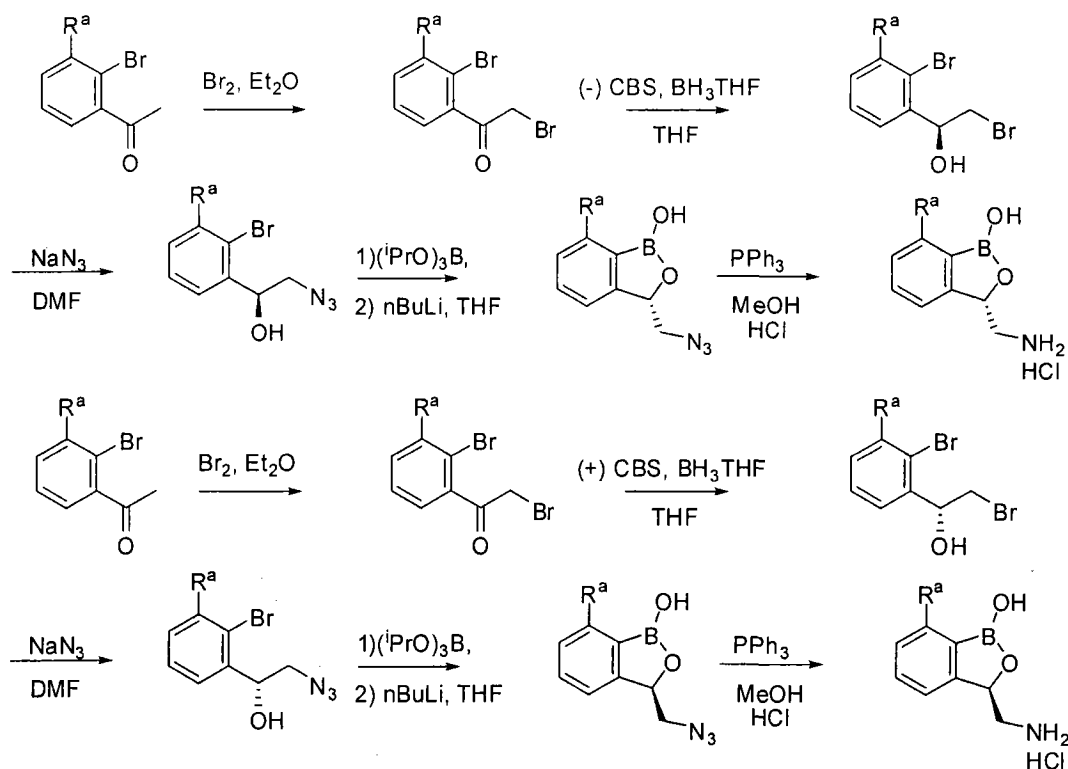


[0353] 通过使化合物 17\* 经受手性 HPLC 分离条件, 可将其分离成对映体 18\* 和 19\*。

[0354] 通过使物质溶解于适当溶剂中, 并施用至适当的手性柱和洗脱剂系统完成两种对映体的分离。然后, 浓缩收集的分离的对映体样品, 且无需进一步纯化而用于下一步骤。使用此项技术, 可获得一系列对映体过量的分离对映体。

[0355] 3-氨基甲基苯并氧硼戊环的手性合成的一般程序

[0356]



[0357] 可从 5- 或 6- 取代的 2- 溴苯乙酮起始, 实现 3- 氨基甲基苯并氧硼戊环的直接立体特异性合成。将溴 (1.0 当量) 在室温下缓慢加入到在乙醚中的适当地取代的 2'- 溴苯乙酮 (1.0 当量) 中, 并搅拌 2 小时。加入水, 并将反应混合物搅拌, 直到颜色褪去。分离各相, 并用乙醚萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 以获得取代的 2- 溴 -1-(2- 溴苯基) 乙酮。将 (R)-(+)-2- 甲基 -CBS- 噁唑硼烷 [用于 R- 异构体] 或 (S)-(-)-2- 甲基 -CBS- 噁唑硼烷 [用于 S- 异构体] (0.11 当量) 加入到搅拌的取代的 2- 溴 -1-(2- 溴苯基) 乙酮 (1.0 当量) 的 THF 溶液中。使反应混合物冷却至  $-10^{\circ}C$ , 其中在 4 小时内加入  $BH_3 \cdot THF$  (1.0M 在 THF 中, 1.20 当量)。将反应混合物在  $-10^{\circ}C$  下再搅拌 45 分钟, 然后加入甲醇 (130mL)。使反应混合物在减压下浓缩。使所形成的残留物经受快速柱色谱, 以提供取代的手性 2- 溴 -1-(2- 溴苯基) 乙醇。在室温下, 向该醇 (1.00 当量) 的 DMF 溶液加入叠氮化钠。然后, 将反应混合物加热至  $80^{\circ}C$ , 持续 24 小时。加入水 (150mL), 并用乙醚萃取该溶液。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机相, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。使残留物经受快速柱色谱, 以产生取代的 2- 叠氮 -1-(2- 溴苯基) 乙醇。向该物质 (1.00 当量) 的甲苯溶液, 加入硼酸三异丙酯 (1.50 当量)。反应烧瓶装有连接的 Dean 和 Stark 冷凝器, 且使反应混合物回流, 以移除大约 3/4 体积的溶剂。使深色反应混合物冷却至室温, 其中加入 THF, 然后冷却至  $-78^{\circ}C$ 。将正丁基锂 (2.5M 在己烷中, 1.15 当量) 在  $-78^{\circ}C$  下, 滴加至反应混合物中, 然后在此温度下搅拌 30 分钟。然后, 使反应混合物升至室温, 其中将其搅拌 3 小时, 然后用 6M HCl (30mL) 使反应淬灭。使反应混合物在减压下浓缩, 并使所形成的残留物经受快速柱色谱, 以获得取代的 3-( 叠氮甲基) 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -1(3H) - 醇。

[0358] 向该化合物 (1.0 当量) 的甲醇溶液, 加入三苯基膦 (1.0 当量), 并将其在室温下搅拌 3 小时。加入浓 HCl, 并将反应混合物再搅拌 2 小时, 然后在减压下浓缩至干燥。加入二氯甲烷, 并用 2M HCl 萃取。用二氯甲烷洗涤合并的水层, 然后在减压下浓缩。然后, 使残

留物在热水 / 乙腈（每克化合物 3mL 水 /50-80mL 乙腈）重结晶，以获得取代的手性（R 或 S）3-(氨基甲基)苯并[c][1,2]氧硼戊环-1(3H)-醇，为其盐酸盐。

[0359] 本文中所述的化合物可通过与本文中所述的方法类似的方法，转化成水合物和溶剂合物。

#### [0360] IV. tRNA 合成酶编辑结构域的抑制剂的测定

[0361] 使用遗传学和分子生物学的领域上所知的技术鉴别结合和 / 或抑制 tRNA 合成酶的编辑结构域的化合物。此外，这些技术可用于区别化合物是否结合和 / 或抑制合成结构域、编辑结构域或编辑结构域和合成结构域两者。

[0362] 在示例性的测定中，确认了代表性化合物针对编辑结构域的活性。为鉴别新的含硼抗细菌化合物 (A1) 的靶，将显示对化合物 (A1) 具有抗药性的大肠杆菌 (*E. coli*) 的突变体分离。突变体的特征鉴定显示其在对 (A1) 的抗药性上具有超过野生型的 32-256 倍的增加。进一步显示突变体对具有已知作用模式的多种抗细菌剂敏感，这表明 (A1) 的细胞靶不同于其他抗细菌剂的靶。将突变体的 *leuS* 基因克隆至质粒上，且通过 MIC 确认其抗药性。对这些突变体的编辑结构域测序，且突变全部位于该酶的编辑结构域上。

[0363] 本文还描述了确定特定化合物是否结合和 / 或抑制所选的 tRNA 合成酶的编辑结构域及其有效程度的测定，且其他测定为本领域技术人员所易于获得。简而言之，在示例性的测定中，将不适当地带电 tRNA 和能够编辑不适当地带电 tRNA 的 tRNA 合成酶组合。使所形成的混合物和推断抑制剂接触，并观察编辑抑制的程度。

[0364] 另一种测定使用遗传学，以证实药物经由编辑结构域发生作用。在该测定中，首先测试该化合物针对过度表达 tRNA 合成酶基因的拷贝的细胞菌株。将化合物对过度表达菌株的效应与对照菌株比较，以测定化合物是否具有针对合成酶的活性。如果具有合成酶基因的额外拷贝的菌株中的最低抑制浓度 (MIC) 比抑制剂针对野生型细胞的 MIC 高 2- 倍，则进行进一步基因筛检，以测定增加的抗药性是否归因于编辑结构域的突变。在该第二种筛检中，用高浓度的抑制剂攻击对照菌株。分离攻击中存活的菌落，并从这些细胞分离 DNA。使用校读 PCR 酶和适当的引物扩增编辑结构域。PCR 产物可使用标准方法纯化。将序列扩增的突变 DNA 与野生型比较。如果突变 DNA 具有编辑结构域的突变，则这种结果表明化合物结合至编辑结构域，并经过该结构域影响分子的编辑功能。

[0365] 上文所提出的测定可用于基本上任何微生物系统中，例如细菌、真菌、寄生物、病毒以及类似的微生物。

[0366] 一般而言，被测试的化合物以约 1pM 至约 100mM，优选约 1pM 至约 1  $\mu$  M 的范围存在于测定中。其他化合物范围为约 1nM 至约 100nM，优选约 1nM 至约 1  $\mu$  M。

[0367] 待测化合物对酶功能的效应还可通过任何适当的生理学变化来测量。当使用完整细胞或动物测定功能结果时，技术人员还可测量多种效应，诸如递质释放、激素释放、对已知和未表征的遗传标志两者的转录变化，细胞代谢的变化，诸如细胞生长或 pH 变化，和胞内第二信使的变化，诸如  $Ca^{2+}$  或环核苷酸。

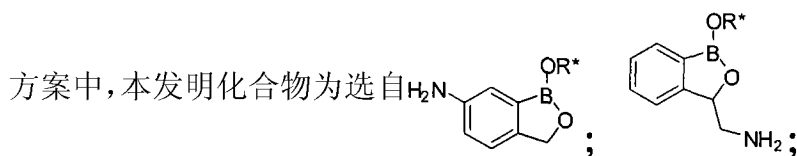
[0368] 高通量筛选 (HTS) 还可用于鉴别本发明的可能候选物。

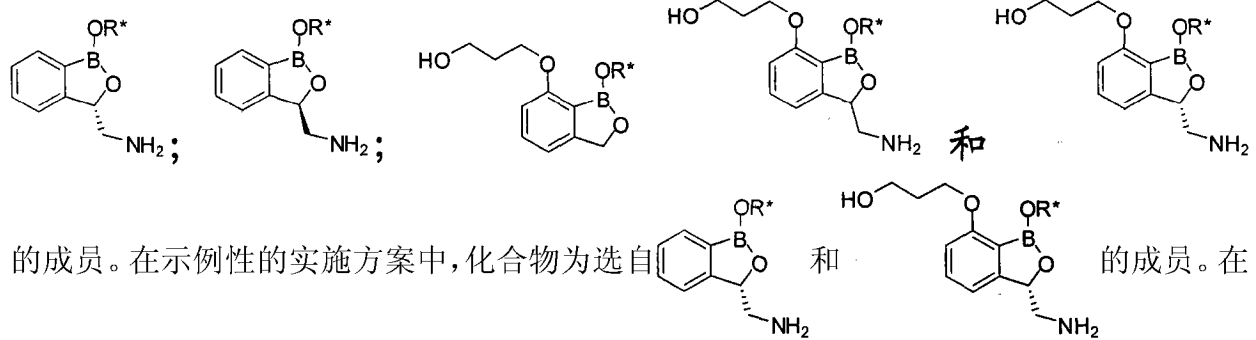
[0369] 利用本文所提出的测定和本领域容易获得的其他测定，本领域技术人员将能够容易地且常规地测定用以结合和 / 或抑制 tRNA 合成酶的编辑结构域的其他化合物和化合物类型。

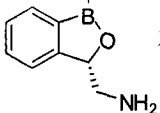
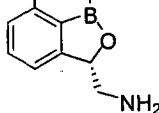
[0370] 另一方面,本发明提供一种鉴别结合至 tRNA 合成酶编辑结构域的化合物的方法,其包括:a)使所述编辑结构域与待测化合物在适合结合的条件下接触;和b)检测所述待测化合物对所述编辑结构域的结合。在示例性的实施方案中,检测所述化合物的结合包括使用连接至所述化合物的至少一种可检测的元素、同位素或化学标记。在示例性的实施方案中,所述元素、同位素或化学标记通过荧光、发光、放射性或吸光率读数来检测。在示例性的实施方案中,所述待测化合物与所述编辑结构域的接触,还包括使所述待测化合物和所述编辑结构域与选自 AMP 和具有末端腺苷的分子的成员进一步接触。在示例性的实施方案中,所述 tRNA 合成酶衍生自选自丙氨酰 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 合成酶的成员。在示例性的实施方案中,tRNA 合成酶衍生自白氨酰 tRNA 合成酶。在示例性的实施方案中,tRNA 合成酶衍生自突变的 tRNA 合成酶,其中所述突变的 tRNA 合成酶包含编辑结构域的氨基酸突变。在另一个示例性的实施方案中,其中所述 tRNA 合成酶的编辑结构域包含本文中所述的肽序列的氨基酸顺序。

[0371] 另一方面,本发明提供一种鉴别结合至 tRNA 合成酶编辑结构域的化合物的方法,所述测定包括:a)使所述 tRNA 合成酶的编辑结构域与所述化合物,在适合所述化合物与所述 tRNA 合成酶的编辑结构域结合的条件下接触;b)对比接触所述化合物时,所述 tRNA 合成酶的编辑结构域的生物活性与未接触所述化合物时所述生物活性;和c)如果当接触所述化合物时,所述 tRNA 合成酶的编辑结构域的所述生物活性降低,则确认所述化合物为结合至 tRNA 合成酶的编辑结构域。在示例性的实施方案中,生物活性为非同源氨基酸的水解。在另一个示例性的实施方案中,所述非同源氨基酸的水解通过使用一或多种标记检测。在另一个示例性的实施方案中,所述标记包括放射性标记、荧光标记、抗体或其组合。在另一个示例性的实施方案中,所述标记可使用光谱学检测。在另一个示例性的实施方案中,tRNA 合成酶的编辑结构域衍生自选自丙氨酰 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 合成酶的成员。在另一个示例性的实施方案中,所述 tRNA 合成酶的编辑结构域衍生自亮氨酰 tRNA 合成酶。

[0372] 另一方面,本发明提供一种用非同源氨基酸产生 tRNA 分子的方法,其包括:a)产生或分离具有改变的氨基酸编辑结构域的突变 tRNA 合成酶;和b)使 tRNA 分子与所述突变 tRNA 合成酶和非同源氨基酸接触。在另一个示例性的实施方案中,突变 tRNA 合成酶在编辑结构域上含有一种或多种氨基酸突变。在另一个示例性的实施方案中,突变 tRNA 合成酶未能与本发明的化合物结合。在另一个示例性的实施方案中,突变 tRNA 合成酶未能和本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐结合。在另一个示例性的实施方案中,突变 tRNA 合成酶未能与根据文中所述的式的化合物或其药学上可接受的盐结合。在另一个示例性的实施





的成员。在示例性的实施方案中,化合物为选自  和  的成员。在

另一个示例性的实施方案中, R\* 为 H。

[0373] 另一方面,本发明提供一种组合物,其包含连接至非同源氨基酸的一种或多种 tRNA 分子,其中使用一种或多种从微生物或从衍生自微生物的细胞分离的突变 tRNA 合成酶合成所述 tRNA 分子。在示例性的实施方案中,微生物为细菌。在示例性的实施方案中,其中所述突变 tRNA 合成酶在其编辑结构域中含有氨基酸突变型。

#### [0374] V. 测定中所使用的氨基酸和核苷酸顺序

[0375] 与 tRNA 合成酶 - 本发明的化合物 - AMP 复合物相互作用的 tRNA 序列

[0376] 转移 RNA (tRNA) 在核糖体上将 mRNA 翻译成蛋白质。各转移 RNA 均含有与 mRNA 杂交的反密码子区域,和可被连接至生长肽的氨基酸。tRNA 的结构基因为约 72 至 90 个核苷酸长,且折迭成三叶草结构 (Sharp S. J.、Schaack J.、Coolen L.、Burke D. J. 和 Soll D.,“Structure and transcription of eukaryotic tRNA genes (真核细胞 tRNA 基因的结构和转录)”, Crit. Rev. Biochem, 19:107-144 (1985); Geiduschek E. O. 和 Tocchini-Valentini,“Transcription by RNAPolymerase III (通过 RNA 聚合酶 III 的转录)”, Annu. Rev. Biochem. 57:873-914 (1988))。

[0377] 在一个实施方案中,本文中所述的化合物连接 AMP 和 tRNA 合成酶,且 tRNA 合成酶转而连接 tRNA 分子。在另一个实施方案中,本文中所述的化合物连接来自 tRNA 分子的 AMP 和 tRNA 合成酶。可通过所涉及 tRNA 合成酶的身分确认 tRNA 分子的核苷酸序列。例如,对于亮氨酸 tRNA 合成酶,所结合的同源 tRNA 分子为 tRNA-亮氨酸 (SEQ ID NO:1),但可在某些条件下结合非同源 tRNA,诸如异亮氨酸 (SEQ ID NO:2)。在另一个实施方案中,所述 tRNA 分子是亮氨酸 tRNA。在另一个实施方案中,所述 tRNA 分子由本文描述的 SEQ ID 表示。在另一个实施方案中,所述 tRNA 分子由 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23 和 SEQ ID NO:24 表示。在这一和其他的实施方案中,术语“非同源”旨在包括该词的单数和复数形式两者,即短语“非同源氨基酸”措辞包括一种或多种氨基酸。在以下序列中:s4U = s<sup>4</sup>U;4- 硫脲苷;Gm = 甲基鸟嘌呤;Y = 嘧啶;ms<sup>2</sup>i<sup>6</sup>A = ms<sup>2</sup>i<sup>6</sup>A;2- 甲基硫 -N-6- 异戊烯基腺苷和 D = 二氢尿苷

[0378] SEQ ID NO:1 对应来自酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列:gggagtttgg ccgagtgtt taaggcgtcagatttaggct ctgatattctt cggatgcaagggttcgaate ccttagctct cacca

[0379] SEQ ID NO:2 对应来自酿酒酵母的 tRNA-Ile 基因的核苷酸序列:gaaactataa ttcaattggt tagaatagta ttttgataag gtacaaatat aggttcaatccctgttagtt tcatcca

[0380] SEQ ID NO:14 对应来自大肠杆菌 (*E. coli*) 的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列:

[0381] gcgaaggtggcggaattggtagacgcgctagcttcaggtgttagtgtccttacggacgtgggggttcaa  
gtccccccctcgacca

[0382] SEQ ID NO :15 对应来自大肠杆菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0383] gcgggagtggcgaaattggtagacgcaccagatttaggttctggcgccgcaaggtgtgaggttcaagt  
ctcgctcccgacca

[0384] SEQ ID NO :16 对应来自大肠杆菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0385] gccgaagtggcgaaatcggtagacgcagttgattcaaaatcaaccgtagaaatacgtgccggttcgagt  
ccggccttcggacca

[0386] SEQ ID NO :17 对应来自大肠杆菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0387] gccgaggtggtggaattggtagacacgctaccttgaggtggtagtgcccaatagggttacgggttcaa  
gtcccgtcctcggtacca

[0388] SEQ ID NO :18 对应来自大肠杆菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0389] gcccggatggtggaatcggtagacacaagggatttaaaatccctcgcggttcgagctgtgcggttcaa  
gtcccgtcctcggtacca

[0390] SEQ ID NO :19 对应来自大肠杆菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0391] GCCCGGAs4UGGUGGAADCmGDAGACACAAGGGAYUunkAAms2i6AAYCCCUCGGCGUUCGCGCUG  
UGCGGGTYCAAGUCCCGCUCCGGUACCA

[0392] SEQ ID NO :20 对应来自大肠杆菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0393] GCGAAGGUGGCGGAADDGmGDAGACGCGCUAGCUUCAGunkGYGYUAGUGUCCUACGGACGUGGGGT  
YCAAGUCCCCCUCGCACCA

[0394] SEQ ID NO :21 对应来自大肠杆菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0395] GCCGAGGUGGUGGAADDGmGDAGACACGCUACCUUGAGunkGYGGUAGUGCCCAUAGGGCUUACGGGT  
YCAAGUCCCGUCCUGGUACCA

[0396] SEQ ID NO :22 对应来自铜绿假单胞菌 (*Pseudomonasaeruginosa*) 的 tRNA-Leu 基  
因的核苷酸序列：

[0397] gcggacgtggtggaattggtagacacactggatttaggttccagcgccgcaaggcgtgagagttcgagt  
ctctccgtcccgacca

[0398] SEQ ID NO :23 对应来自金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的 tRNA-Leu 基  
因的核苷酸序列：

[0399] gccggggtggcggaactggcagacgcacaggacttaaaatcctcgcggtgagagatcacctaccggttc  
gattccggtcctcgacca

[0400] SEQ ID NO :24 对应来自金黄色葡萄球菌的 tRNA-Leu 基因的核苷酸序列：

[0401] gccggggtggcggaactggcagacgcacaggacttaaaatcctcgcggtgagtgatcacctaccggttc  
gattccggtcctcgacca

[0402] 结合和抑制测定中使用的多肽

[0403] 在一些结合和抑制测定中,使用 tRNA 合成酶分子的一部份比使用整个蛋白质本  
身更有效。在这种测定中,衍生自 tRNA 合成酶的多肽用于该实验中。

[0404] 在一个优选的实施方案中,对应 tRNA 合成酶分子的编辑结构域的多肽片段被用  
于测定和结合实验中。这种片段由 SEQ ID NO :3、SEQ ID NO :4、SEQ ID NO :5、SEQ ID NO :

6 和 SEQ ID NO :7 表示。在示例性的实施方案中,片段由 SEQ ID NO :5、SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :7 表示。

[0405] SEQ ID NO :3

[0406] TPQEYIGVKIEALEFADDAKI IDSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCCFVSPTIEYGFIDAGDS  
YFITTERAFKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKIHAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDD  
YITTKDLLHKPEYYGKPEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAYKEDYYTGTMIYG  
PYKGEKVEQAKNKVKADMIAAGEAFVYNEPESQDP

[0407] SEQ ID NO :4

[0408] MTPQEYIGVKIEALEFADDAKI IDSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCCFVSPTIEYGFIDAGD  
SYFITTERAFKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKIHAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPD  
DYITTKDLLHKPEYYGKPEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAYKEDYYTGTMIY  
GPYKGEKVEQAKNKVKADMIAAGEAFVYNEPESQDPQDPNSSSVDKLAALAEHHHHH

[0409] SEQ ID NO :5

[0410] TCTPEYYRWEQKFFTELYKKGLVYKTSAVNWCNDQTVLANEQVIDGCCWRCDTKVERKEIPQWFIK  
ITAYADELLNDLKDLDHWPDTVKTMRNWIWRSEGEVETFNVDYDNTLVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQK  
AAENPELAAAFIDECRNTKVAEAEAMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLMYGTGAVMAVPGHDQRD  
YEFASKYGLNIKPVILAADGSEPDLSQQALTEKGVLFNSGEFNGLDHEAAFNAIADKLTAMGVGERKVNRYRLRDW  
GVSRQRYWG

[0411] SEQ ID NO :6

[0412] TCKPDYYRWEQWLFTRLFEGVYIRKNGTVNWDPADQTVLANEQVIDGRGWRSGALIEKREIPMYYFR  
ITDYADELLESDELPGWPEQVKTMRNWIWIKSRGMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTRPDTLMGATYVAVAAEH  
LATQAAQGNAAALQAFIDECKSGSVAEADMATQEKKGMAATSLFVEHPLTGEKLPVWVANYVLMHYGDGAVMAVPAH  
DERDFEFAHKYNLPKAVVRTSAGDDVGSEWLAAYGEHGQLINSGEFDGLDFQGAFDAIEAALIRKDLGKSRTQF  
RLRDWGISRQRYWG

[0413] SEQ ID NO :7

[0414] TTDPEYYKWTQWIFIQLYNKGLAYVDEVAVNWCALGTVLSNEEVIDGVSERGGHPVYRKPMKQWVLKI  
TEYADQLLADLDDLDWPESLKDQMRNWIWRSEGAQVDFVDNTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITT  
DEYKEKVKAYQTEASKKSDLERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWLADYVLSYGTGAIMAVPAHDDRDRYEF  
AKKFDLLIIEVIEGGNVEEAAYTGEGKHINSGELDGLNEAAITKAIQLLEQKQKAGEKKVYKLRDWLFSRQRYWG

[0415] SEQ ID NO 8 对应大肠埃希氏杆菌 (*Escherichia coli*) 的 leu-tRNA 合成酶编辑结构域的肽序列

[0416] GRSEGEVETFNVDYDNTLVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENPELAAAFIDECRNTKVAEA  
EMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLMYGTGAVMAVPGHDQRDYEFASKYGLNIKPVILAADGSEPD  
LSQQALTEKGVLFNSGEFNGLDHEAAFNAIADKLTAMGVGERKVNRYR

[0417] SEQ ID NO 9 对应假单胞菌 (*Pseudomonas*) 的 leu-tRNA 合成酶编辑结构域的肽序列:

[0418] GKSRGMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQAAQGNAAALQAFIDECKSGS  
VAEADMATQEKKGMAATSLFVEHPLTGEKLPVWVANYVLMHYGDGAVMAVPAHDERDFEFAHKYNLPKAVVRTSAGD  
DVGSEWLAAYGEHGQLINSGEFDGLDFQGAFDAIEAALIRKDLGKSRTQFR



[0419] SEQ ID NO 10 对应金黄色葡萄球菌的 leu-tRNA 合成酶编辑结构域的肽序列：

[0420] GRSEGAKVSFDVDNTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITTDEYKEKVKAYQTEASKKSDL  
ERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVLSTYGTGAIMAVPAHDDRDRDYEFAKKFDLLIIEVIEGGNVEEA  
AYTGEGKHINSGELDGLENEAAITKAIQLLEQKQKAGEKKVYK

[0421] 在一个优选的实施方案中,对应 tRNA 合成酶分子的多肽被用于测定和结合实验。  
这种多肽由 SEQ ID NO :11、SEQ ID NO :12 和 SEQ ID NO :13 表示。

[0422] SEQ ID NO 11 对应大肠埃希氏杆菌的 leu-tRNA 合成酶编辑结构域的肽序列

[0423] MQEQYRPEEIESKVQLHWDEKRTFEVTEDESKEKYCLSMPLPYPSPGRLHMGHVRNYTIGDVIARYQRML  
GKNVLQPIGWDAFGLPAEGAAVKNTAPAPWTYDNIAYMKNQLKMLGFGYDWSRELATCTPEYYRWEQKFFTELYKK  
GLVYKKTSAVNWCPNDQTVLANEQVIDGCCWRCDTKVERKEIPQWFIKITAYADELLNDLKLHWPDTVKTMRNW  
IGRSEGVEITFNVNDYDNTLTVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENNPPELAAAFIDECRNTKVAEAEMATMEK  
KGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLMYEGTGAVMAVPGHDQRDYEFASKYGLNIKPVILAADGSEPDLSSQQALTE  
KGVLFNSGFEFNGLDHEAAFNAIADKLTAMGVGERKVNRYLRDVGVSQRQYWGAPIPMVTLLEDGTVMPTPDDQLPVIL  
PEDVVMGDTSPKADPEWAKTTVNGMPALRETDTFDFMESSWYYARYTCPQYKEGMLDSEAAANYWLPVDIYIGGI  
EHAIMHLLYFRFFHKLMRDAGMVNSDEPAKQLLCQGMVLADAFYVGENGERNWVSPDAIVERDEKGRIVKAKDAA  
GHELVYTGMSKMSKSKNNGIDPQVMVERYGADTVRLFMMFASPDMTLEWQESGVEGANRFLKRVWKLVEHTAKGD  
VAALNVDALTENQKALRRDVHKTIAKVTDIGRRQTFNTAIAAIMELMNKLAKAPTGEQDRALMQEALLAVRMLN  
PFTPHICFTLWQELKGEIDIDNAPWPVADEKAMVEDSTLVVVQVNGKVRAKITVPVDATEEQVRERAGQEHLVAKYL  
DGVTVRKVIYVPGKLLNLVVG

[0424] SEQ ID NO 12 对应假单胞菌的 leu-tRNA 合成酶编辑结构域的肽序列：

[0425] MHEQYTPRDVEAAAQNAWDEQQSFAVTEQPGKETYYCLSMFPYPSPGKLMGHVRNYTIGDVIARYQRML  
GKNVLQPMGWDAFGMPAENAAMKNNVAPAKWYENIDYMKTLKSLGLAIDWSREVTTCCKPDYYRWEQWLFTRLFEK  
GVIYRKNGTVNWDPADQTVLANEQVIDGRGWRSGALIEKREIPMYFRITDYADELLESDELPGWPEQVKTMRNW  
IGKSRGMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTTRPDTLMGATYVAVAEHPLATQAAQNAALQAFIDECKSGSVAEADMA  
TQEKKGMATSLFVEHPLTGEKLPVWVANYVLMHYGDGAVMAVPAHDERDFEFAHKYNLPVKAVVRTSAGDDVGVSEWL  
AAYGEHGQLINSGEFDGLDFQGAFDAIEAALIRKDLGKSRTQFRLRDWGISRQRYWGCPPIIHCPCSGDVPVPEDQ  
LPVTLPENVPDAGSPLARMPEFYECTCPKCGTAAKRETDMDTFVSSWYFARYASPNDKGLVDPKAAHNLVLPV  
DQYIGGIEHAIIHLLYARFFHKLMRDEGLVTSNEPFKNLLTQGMVVAETYYRVASNGGKDFWNPADVEIERDAKAKI  
IGARLKTDLGVPVEIGGTEKMSKSKNNGVDPQSMIEQYGADTCRLFMFASPPDMSLEWSDSGVEGASRFLRRVWRLA  
QAHVAQGLPGQLDIAALSDEQKVIIRRAIHAAIKQASTDVGQFHKFNNTAIAQVMTVMNVLEKAPQVTAQDRALLQEGL  
EAVTLLLAPITPHISHLWKQLGHEQAVIDATWPSVDESALVQDTVTLVVQVNGKLRGQVEMPAAASREEIEAAARN  
NENVLRFTDGLTIRKVIIVVPGKLVNIVAN

[0426] SEQ ID NO 13 对应金黄色葡萄球菌的 leu-tRNA 合成酶编辑结构域的肽序列：

[0427] MNYNHNQIEKKWQDYWDENKTFKTNDNLGQKKFYALDMFPYPSPGAGLHVGHPEGYTATDIISRYKRMQG  
YNVLHPMGWDAFGLPAEQYALDTGNDRPREFTKKNIQTFKRQIKELGFSYDWDREVNTDPEYYKWTQWIFIQLYNKG  
LAYVDEVAVNWCALGTVLSNEEVIDGVSERGGHPVYRKPMPKQWVLKITEYADQLLADLDDLWPELSDKDMQRNWIG  
RSEGAKVSFDVDNTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITTDEYKEKVKAYQTEASKKSDLERTDLAKDK  
SGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVLSTYGTGAIMAVPAHDDRDRDYEFAKKFDLLIIEVIEGGNVEEAAYTGEGKHI  
NSGELDGLENEAAITKAIQLLEQKQKAGEKKVNYKLRDWFVSRQRYWGEPVPIHWEDGTMTTVPPEELPLLLPETDE

IKPSGTGESPLANIDSFVNVVDEKTMKGRRETNTMPQWAGSCWYYLRYIDPKNENMLADPEKCLKHWLPVDLYIGGV  
EHAVLHLLYARFWHKVLYDLGIVPTKEPFQKLFNQGMILGEGNEKMSKSKGNVINPDDIVQSHGADTLRLYEMFMGP  
LDAAIWSEKGLDGSRRFLDRVWRLIVNEDGTLSSKIVTTNNKSLDKVYNQTVKKVTDDFETLGFNTAISQLMVFIN  
ECYKVDEVYKPYIEGFVKMLAPIAPHIGEELWSKLGHEESITYQPWPPTYDEALLVDDEVEIVVQVNGKLRKIKIAK  
DTSKEEMQEIALSNDNVKASIEGKDIMKVIAPVQKLVNIVAK

#### [0428] VI. 抑制酶的方法

[0429] 本发明的化合物可用于抑制酶。在示例性的实施方案中，本发明的化合物显示抑制微生物（诸如细菌）的 tRNA 合成酶（诸如亮氨酰 tRNA 合成酶）的编辑结构域的能力，因此具有作为微生物 tRNA 合成酶的编辑结构域抑制剂使用的潜力。

[0430] 根据本发明的另一方面，提供一种结合和 / 或抑制 tRNA 合成酶的编辑结构域的方法，其包括在其中 tRNA 合成酶与其底物相互作用，以形成氨酰腺苷酸中间物，优选地以形成带有电荷的 tRNA 的条件下，使 tRNA 合成酶与抑制编辑结构域的本发明化合物接触。这种条件为本领域技术人员所知。在示例性的实施方案中，本文描述了该化合物，或其盐、水合物或溶剂合物或其组合。在示例性的实施方案中，本发明提供本文中所述的化合物或其盐、水合物或溶剂合物。在示例性的实施方案中，本发明提供本文中所述的化合物或其盐。在示例性的实施方案中，本发明提供本文中所述的化合物或其盐。tRNA 合成酶与足以产生可检测的量的 tRNA 合成酶抑制的一定量的本发明的化合物接触。该方法可在包含在生物体内或在生物体外的 tRNA 合成酶上进行。在示例性的实施方案中，该方法在包含在动物内部或其表面上的微生物或微生物细胞中的 tRNA 合成酶上进行。在示例性的实施方案中，动物为人。该方法引起由具有被抑制的编辑结构域的 tRNA 合成酶产生的带电 tRNA 的量的降低。在示例性的实施方案中，抑制发生在细胞，诸如微生物细胞中。在另一个示例性的实施方案中，微生物细胞为细菌、真菌、酵母或寄生物。在另一个示例性的实施方案中，tRNA 合成酶为粒线体 tRNA 合成酶或胞质 tRNA 合成酶。在另一个示例性的实施方案中，tRNA 合成酶为选自丙氨酰 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 合成酶的成员。在另一个示例性的实施方案中，tRNA 合成酶为亮氨酰 tRNA 合成酶。

[0431] 在示例性的实施方案中，本发明提供一种抑制 tRNA 分子转化成带电 tRNA 分子的方法。该方法包括使 tRNA 合成酶与有效抑制所述 tRNA 合成酶的编辑结构域的活性的本发明化合物，在足以抑制该活性的条件下接触，由此抑制所述转化。在示例性的实施方案中，本发明的化合物为本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中，抑制发生在细胞内，且该细胞为微生物细胞。在另一个示例性的实施方案中，微生物细胞为选自细菌、真菌、酵母和寄生物的成员。在示例性的实施方案中，tRNA 合成酶为选自粒线体 tRNA 合成酶和胞质 tRNA 合成酶的成员。在另一个示例性的实施方案中，tRNA 合成酶为选自丙氨酰 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 合成酶的成员。在另一个示例性的实施方案中，tRNA 合成酶为亮氨酰 tRNA 合成酶。在另一个示例性的实施方案中，化合物具有针对所述 tRNA 合成酶的合成结构域的大于 100  $\mu$  M 的  $K_{D,合成}$ 。

[0432] 在某些具体实施例中,本发明的化合物的作用机制为通过结合和 / 或抑制至少合成酶的编辑结构域,来抑制 tRNA 分子转化成带电 tRNA 分子。用于该方法中的化合物还可抑制合成结构域,或以其他方式与合成结构域(例如合成结构域的活性位点)相互作用。在目前优选的实施方案中,合成结构域存在时,编辑结构域被选择性地抑制。在一个优选的实施方案中,合成结构域基本上未被抑制,而编辑结构域被抑制至少 50%,优选至少 60%,更优选至少 70%,又更优选至少 80%,甚至又再更优选至少 90%的 tRNA 合成酶活性。在另一个优选的实施方案中,抑制合成结构域达至多 50%,优选至多 30%,优选至多 20%,10%,优选至多 8%,更优选至多 5%,又更优选至多 3%,且甚至又再更优选至多 1%。编辑结构域的抑制产生适当带电的 tRNA 的量的降低,其造成细胞生长和分裂的阻滞或停止。

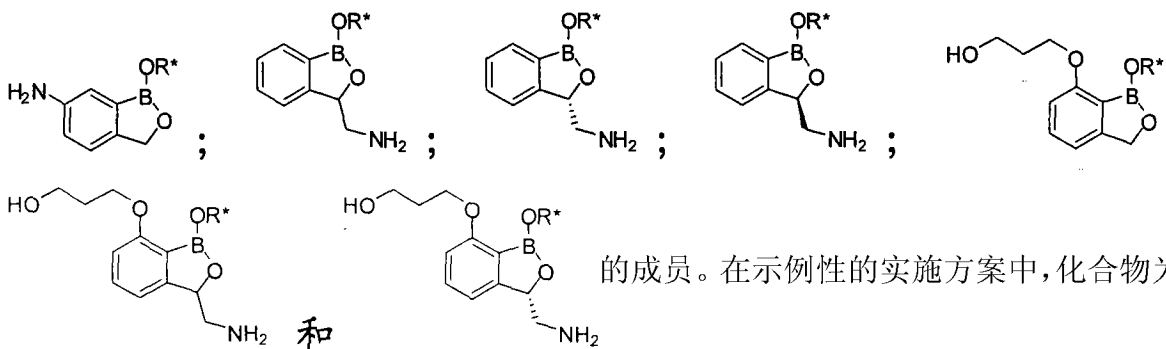
[0433] 在另一个示例性的实施方案中,所述化合物抑制所述 tRNA 合成酶的所述编辑结构域的最低浓度,对所述化合物抑制所述 tRNA 合成酶的所述合成结构域的最低浓度的比,以  $K_{D,编辑}/K_{D,合成}$  表示,低于一。在另一个示例性的实施方案中,化合物的  $K_{D,编辑}/K_{D,合成}$  为选自低于 0.5、低于 0.1 和低于 0.05 的成员。

#### [0434] VII. 抑制微生物生长或杀死微生物的方法

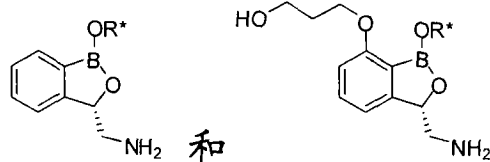
[0435] 本发明的化合物显示针对微生物诸如细菌的功效,并因此具有杀死微生物和 / 或抑制微生物生长的潜力。

[0436] 在进一步的方面中,本发明提供一种杀死微生物和 / 或抑制微生物生长的方法,该方法包括:使该微生物与有效量的本发明的化合物接触,由此杀死微生物和 / 或抑制微生物的生长。在示例性的实施方案中,微生物为选自细菌、真菌、病毒、酵母或寄生物的成员。在示例性的实施方案中,本文描述了该化合物,或其盐、前药、水合物或溶剂合物或其组合。在示例性的实施方案中,本发明提供本文中所述的化合物或其盐、水合物或溶剂合物。在示例性的实施方案中,本发明提供本文中所述的化合物或其前药。在示例性的实施方案中,本发明提供本文中所述的化合物或其盐。在另一个示例性的实施方案中,本发明的化合物为本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个示例性的实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐由本文中所列示的式描述。在另一个示例性的实施方案中,所述化合物是本文描述的药物制剂的一部分。在另一个示例性的实施方案中,接触发生在允许化合物进入生物体的条件下。在示例性的实施方案中,化合物通过合成酶的编辑结构域抑制 tRNA 合成酶。这种条件为本领域技术人员所知,且特定条件叙述于其中所附的实施例中。该方法包括使微生物细胞与治疗上有效量的编辑结构域抑制剂接触,以体内或体外抑制 tRNA 合成酶。在另一个示例性的实施方案中,化合物为选自

[0437]



的成员。在示例性的实施方案中,化合物为选自



的成员。在另一个示例性的实施方案中，R<sup>\*</sup>为H。

[0438] 另一方面，微生物在动物的内部或在其表面上。在示例性的实施方案中，动物为选自人类、牛、鹿、驯鹿、山羊、蜜蜂、猪、绵羊、马、乳牛、牛、狗、豚鼠、沙鼠、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。在另一个示例性的实施方案中，动物为人。

[0439] 在示例性的实施方案中，通过本发明的化合物的口服施用，杀死微生物，或抑制其生长。在示例性的实施方案中，通过过本发明的化合物的静脉内施用，杀死微生物，或抑制其生长。

[0440] 在示例性的实施方案中，微生物为细菌。在示例性的实施方案中，细菌为革兰氏阳性细菌。在另一个示例性的实施方案中，所述革兰氏阳性细菌为选自葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 物种、链球菌属 (*Streptococcus*) 物种种、芽孢杆菌属 (*Bacillus*) 物种、分枝杆菌属 (*Mycobacterium*) 物种、棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种 (丙酸杆菌属 (*Corynebacterium*) 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。在另一个示例性的实施方案中，革兰氏阳性细菌为选自疮疱丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*)；金黄色葡萄球菌；表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)；溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)；化脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)；无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)；肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)；粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)；屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)；炭疽芽孢杆菌 (*Bacillus anthracis*)；鸟型细胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium avium-intracellulare*)；结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、玻曼尼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)；白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheria*)；产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)；肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*)；破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*)；艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 的成员。在另一个示例性的实施方案中，革兰阳性细菌为选自金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、艰难梭菌和疮疱丙酸杆菌的成员。在另一个示例性的实施方案中，细菌为革兰阴性细菌。在另一个示例性的实施方案中，革兰阴性细菌为选自不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、奈瑟氏球菌属 (*Neisseria*) 物种、假单胞菌属物种、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、埃希氏菌属 (*Escherichia*) 物种、志贺氏菌属 (*Shigella*) 物种、耶尔森氏菌属 (*Yersinia*) 物种、沙门杆菌属 (*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、巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 物种、链杆菌属 (*Streptobacillus*) 物种、犬钩端螺旋体属 (*Spirochetes*) 物种、弯曲杆菌属 (*Campylobacter*) 物种、弧菌 (*Vibrio*) 物种、螺旋杆菌 (*Helicobacter*) 物种、拟杆菌属 (*Bacteroides*) 物种、柠檬酸细杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、变形菌属 (*Proteus*) 物种、普罗威登斯菌 (*Providencia*) 物种、沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物

种、嗜麦芽属 (*Stenotrophomonas*) 物种和伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种的成员。在另一个示例性的实施方案中,革兰阴性细菌为选自不动杆菌属物种、假单胞菌属物种、埃希氏菌属物种、克雷伯氏菌属物种、肠杆菌属物种、拟杆菌属物种、柠檬酸细杆属物种、变形菌属物种、普罗威登斯菌物种、沙雷氏菌属物种、嗜麦芽属物种和伯克氏菌属物种的成员。在另一个示例性的实施方案中,革兰阴性细菌为选自淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*); 脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseriameningitidis*); 绿脓杆菌; 嗜肺性军团病杆菌 (*Legionellapneumophila*); 大肠埃希氏杆菌; 鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*); 流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*); 幽门螺旋杆菌 (*Helicobacterpylori*); 胚胎弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*); 空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*); 霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*); 副溶血弧菌 (*Vibrio parahemolyticus*); 苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*); 衣氏放线菌 (*Actinomyces israelii*); 普氏立克次氏体 (*Rickettsiaprowazekii*); 立氏立克次氏体 (*Rickettsia rickettsii*); 沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*); 鸚鵡热衣原体 (*Chlamydia psittaci*); 流产布鲁氏菌 (*Brucella abortus*); 根癌土壤杆菌 (*Agrobacteriumtumefaciens*); 土拉热弗朗西丝氏菌 (*Francisella tularensis*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobactercloacae*)、玻曼尼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providenciastuartii*)、黏质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、嗜麦寡养食单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 和洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderiacepacia*) 的成员。在另一个示例性的实施方案中,革兰阴性细菌为选自绿脓杆菌; 大肠杆菌; 流感嗜血菌、肺炎克雷伯氏菌、阴沟肠杆菌、玻曼尼不动杆菌、脆弱拟杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、奇异变形菌、斯氏普罗威登斯菌、粘质沙雷氏菌、嗜麦寡养食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌的成员。

[0441] 在另一个示例性的实施方案中,细菌为假单胞菌属物种。在另一个示例性的实施方案中,细菌为绿脓杆菌。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自绿脓杆菌; 玻曼尼不动杆菌、嗜麦寡养食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌为不动杆菌属物种。在另一个示例性的实施方案中,细菌为无硝不动杆菌。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、阪崎肠杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、奇异变形菌、黏质沙雷氏菌、弗氏柠檬酸杆菌和普罗威登斯菌属的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、阪崎肠杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、奇异变形菌、黏质沙雷氏菌、弗氏柠檬酸杆菌、普罗威登斯菌属、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自绿色链球菌属的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自缓症链球菌、变异链球菌、口腔链球菌、血链球菌、表兄链球菌和米勒链球菌的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自肺炎链球菌、流感嗜血菌、金黄色葡萄球菌、黏膜莫拉氏菌、肺炎枝原体、肺列吉内拉菌和肺炎衣原体的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌为金黄色葡萄球菌。在另一个示例性的实施方案中,细菌为厌氧菌。在另一个示例性的实施方案中,细菌为产碱杆菌属物种。在另一个示例性的实施方案中,细菌为洋葱伯克霍尔德菌。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自阴沟肠杆菌、大肠埃希氏杆菌; 肺炎克雷伯氏菌、奇异

变形菌、斯氏普罗威登斯菌、黏质沙雷氏菌和弗氏柠檬酸杆菌的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌对甲氧基苯青霉素具抗药性。在另一个示例性的实施方案中,细菌为对甲氧基苯青霉素具抗药性的金黄色葡萄球菌。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自肺炎链球菌;流感嗜血菌;金黄色葡萄球菌;黏膜分枝杆菌;肺炎分枝杆菌;肺炎吉内拉菌和肺炎衣原体的成员。在另一个示例性的实施方案中,细菌为选自阴沟肠杆菌、大肠埃希杆菌;肺炎克雷伯氏菌、奇异变形菌、黏质沙雷氏菌、弗氏柠檬酸杆菌、斯氏普罗威登斯菌、绿脓杆菌;玻曼尼不动杆菌、嗜麦寡养食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、金黄色葡萄球菌;肺炎链球菌;化脓链球菌;粪肠球菌;和尿肠球菌的成员。

[0442] 在示例性的实施方案中,微生物为细菌,其为选自以下的成员,耐酸细菌,包括分枝杆菌属物种;杆菌,包括芽孢杆菌属物种、棒杆菌属物种(还为丙酸杆菌属)和梭菌属物种;丝状细菌,包括放线菌属物种和链霉菌属物种;杆菌,诸如假单胞菌属物种、布鲁氏菌属物种、土壤杆菌属物种、博德特氏菌属物种、埃希氏菌属物种、志贺氏菌属物种、耶尔森氏菌属物种、沙门杆菌属物种、克雷伯氏菌属物种、肠杆菌属物种、嗜血杆菌属物种、巴斯德菌属物种和链杆菌属物种;犬钩端螺旋体物种、弯曲杆菌属物种、弧菌物种;和胞内细菌,包括立克次氏体属物种和衣原体属物种。在示例性的实施方案中,微生物描述于本文中所提供的图中。

[0443] 在示例性的实施方案中,微生物为选自真菌和酵母的成员。在另一个示例性的实施方案中,真菌或酵母为选自假丝酵母属(*Candida*)物种、发癣菌属(*Trichophyton*)物种、小芽孢癣菌属(*Microsporium*)物种、曲霉属(*Aspergillus*)物种、隐球菌属(*Cryptococcus*)物种、芽酵母属(*Blastomyces*)物种、球孢子菌属(*Coccidioides*)物种、荚膜组织浆菌(*Histoplasma*)物种、副球霉菌属(*Paracoccidioides*)物种、藻状菌纲(*Phycomycetes*)物种、鳞斑霉属(*Malassezia*)物种、镰孢菌属(*Fusarium*)物种、表皮癣菌属(*Epidermophyton*)物种、西塔利菌属(*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、足放线病菌属(*Scedosporium*)物种和接合菌纲(*Zygomycetes*)种类的成员。在另一个示例性的实施方案中,真菌或酵母为选自烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*, *A. fumigatus*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、白假丝酵母(氟康唑(*fluconazole*)敏感性和抗药性两者的菌株)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*, *C. glabrata*)、克鲁斯假丝酵母(*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*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*, *E. floccosum*)、腐皮镰孢(*Fusarium solani* (*F. solani*))、荚膜组织孢浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、糠秕马拉色菌(*Malassezia furfur*, *M. furfur*)、皮肤鳞斑霉(*Malassezia pachydermatis*, *M. pachydermatis*)、合轴鳞斑霉(*Malassezia sympodialis*, *M. sympodialis*)、头癣小孢霉(*Microsporium audouinii*, *M. audouinii*)、犬小孢霉(*Microsporium canis*, *M. canis*)、石膏状小孢霉(*Microsporium gypseum*, *M. gypseum*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)和藻状菌纲属(*Phycomycetes* spp)、须发癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*, *T. mentagrophytes*)、红色发癣菌(*Trichophyton rubrum*, *T. rubrum*)、

断发癣菌 (*Trichophyton tonsurans*, *T. tonsurans*) 的成员。在另一个示例性的实施方案中,真菌或酵母为选自同心发癣菌 (*Trichophyton concentricum*)、断发发癣菌 (*T. violaceum*)、许兰发癣菌 (*T. schoenleinii*)、疣发癣菌 (*T. verrucosum*)、苏丹发癣菌 (*T. soudanense*)、石膏状小孢霉 (*Microsporum gypseum*)、马小孢霉 (*M. equinum*)、季也蒙假丝酵母 (*Candida guilliermondii*)、球形马拉色菌 (*Malassezia globosa*)、*M. obtuse*、限制性马拉色菌 (*M. restricta*)、斯洛菲马拉色菌 (*M. slooffiae*) 和 黄曲霉 (*M. slooffiae*) 的成员。在另一个示例性的实施方案中,真菌或酵母为选自皮肤真菌、发癣菌属、小孢霉属、表皮癣菌属和酵母状真菌的成员。在另一个示例性的实施方案中,真菌或酵母为白假丝酵母。

[0444] 在示例性的实施方案中,微生物为病毒。在示例性的实施方案中,病毒为选自 A-B 型肝炎、人类鼻病毒、黄热病病毒、人类呼吸道冠状病毒、严重急性呼吸道综合征 (SARS)、呼吸融合细胞病毒、流行性感冒病毒、副流感病毒 1-4、人类免疫不全病毒 1 (HIV-1)、人类免疫不全病毒 2 (HIV-2)、单纯疱疹病毒 1 (HSV-1)、单纯疱疹病毒 2 (HSV-2)、人类巨细胞病毒 (HCMV)、水痘带状疱疹病毒、非洲淋巴细胞瘤病毒 (EBV)、灰质炎病毒、柯萨奇病毒、艾柯病毒、风疹病毒、嗜神经皮肤病毒、天花病毒、乳突肿瘤病毒、狂犬病病毒、登革热病毒、West Nile 病毒和 SARS 病毒的成员。在另一个示例性的实施方案中,病毒为选自细小核糖核酸病毒科 (picornaviridae)、黄病毒科 (flaviviridae)、冠状病毒科 (coronaviridae)、副黏病毒科 (paramyxoviridae)、正黏病毒科 (orthomyxoviridae)、反转录病毒科 (retroviridae)、疱疹病毒科 (herpesviridae) 和 肝 DNA 病毒科 (hepadnaviridae) 的成员。在另一个示例性的实施方案中,病毒为选自包含在下表中的病毒的成员:

[0445] 表 A. 病毒

病毒种类	相关人类感染
	RNA 病毒
	灰质炎
细小核糖核酸病毒科	人类 A 型肝炎 人类鼻病毒
披膜病毒科 ( <i>Togaviridae</i> ) 和黄病毒科	风疹-德国麻疹
	黄热病
冠状病毒科	人类呼吸道冠状病毒(HCV) 严重急性呼吸道综合征(SAR)
弹状病毒科 ( <i>Rhabdoviridae</i> )	狂犬病病毒-狂犬病
[0446] 副黏病毒科	副黏病毒-流行性腮腺炎 麻疹病毒-麻疹 肺病毒-呼吸融合细胞病毒
正黏病毒科	A-C 型流感
	布尼亚病毒 ( <i>Bunyavirus</i> - <i>Bunyamwera</i> ) (BUN)
	汉它病毒 ( <i>Hantavirus</i> - <i>Hantaan</i> ) (HTN)
布尼亚病毒科 ( <i>Bunyaviridae</i> )	奈洛病毒属 ( <i>Nairevirus</i> ) -克里 米亚-刚果(Crimean-Congo)出 血热(CCHF) 白蛉病毒( <i>Phlebovirus</i> )- Sandfly 热病(SFN)



乌库病毒 ( *Uukuvirus-Uukuniemi* ) (UUK)

里夫谷热(RVFN)

胡宁病毒 ( *Junin* ) -阿根廷出血热

[0447]

砂粒病毒科  
( *Arenaviridae* )

科 玛丘波病毒 ( *Machupo* ) -玻利维亚出血热

拉沙病毒 ( *Lassa* ) -拉沙热

LCM-无菌淋巴细胞性

脉络膜脑膜炎

	轮状病毒 ( <i>Rotovirus</i> )
呼肠孤病毒科	呼肠孤病毒 ( <i>Reovirus</i> )
	环状病毒 ( <i>Orbivirus</i> )
反转录病毒科	人类免疫缺陷病毒 1 (HIV-1)
	人类免疫缺陷病毒 2 (HIV-2)
	猿猴免疫缺陷病毒(SIV)
	DNA 病毒
乳多空病毒科	留置在肾脏中的儿科病毒
	( <i>Papovaviridae</i> )
腺病毒科 ( <i>Adenoviridae</i> )	人类呼吸困难和一些深层眼部感染
[0448] 小 DNA 病毒科	人类胃肠困不适(诺沃克病毒)
	( <i>Parvoviridae</i> )
疱疹病毒科	单纯疱疹病毒 1 (HSV-1)
	单纯疱疹病毒 2 (HSV-2)
	人类巨细胞病毒(HCMV)
	水痘带状疱疹病毒(VZV)
	爱氏吨-巴尔(Epstein-Barr)
	病毒(EBV)
	人类疱疹病毒 6 (HHV6)
痘病毒科 ( <i>Poxviridae</i> )	正痘病毒为天花的亚属
肝 DNA 病毒科	B 型肝炎病毒(HBV)
	C 型肝炎病毒(HCV)

[0449] 在另一个示例性的实施方案中,微生物为寄生物。在示例性的实施方案中,寄生物为选自恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、卵形疟原虫 (*P. ovale*)、三日疟原虫 (*P. malariae*)、伯氏疟原虫 (*P. berghei*)、杜诺凡氏利什曼原虫 (*Leishmaniadonovani*)、婴儿利什曼原虫 (*L. infantum*)、夏科氏利什曼原虫 (*L. chagasi*)、墨西哥利什曼原虫 (*L. mexicana*)、亚马孙利什曼原虫 (*L. amazonensis*)、委内瑞拉利什曼原虫 (*L. venezuelensis*)、热带利什曼原虫 (*L. tropics*)、大型利什曼原虫 (*L. major*)、小型利什曼原虫 (*L. minor*)、皮肤利什曼原虫 (*L. aethiopica*)、巴西利什曼原虫 (*L. Biana braziliensis*)、圭亚那利什曼原虫 (*L. (V.) guyanensis*)、巴拿马利什曼原虫 (*L. (V.)*)

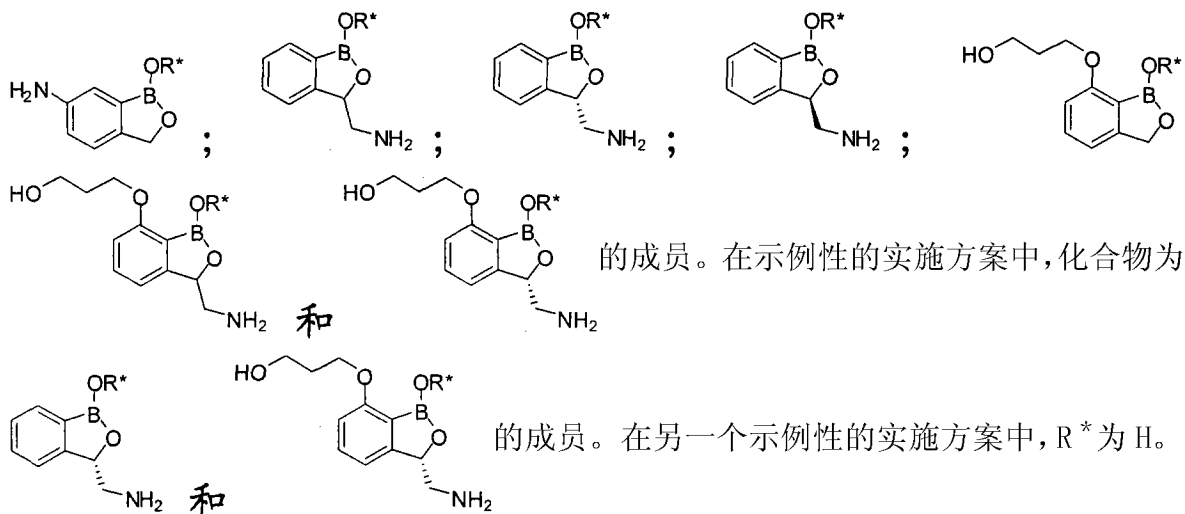
panamensis)、秘鲁利什曼原虫 (*L. (V.) peruviana*)、罗德西亚布氏锥虫 (*Trypanosoma brucei rhodesiense*)、布氏冈比亚锥虫 (*T. brucei gambiense*)、克氏锥虫 (*T. cruzi*)、肠梨形虫 (*Giardia intestinalis*)、兰伯氏贾第虫 (*G. lambda*)、鼠弓形体 (*Toxoplasma gondii*)、溶组织内阿米巴 (*Entamoeba histolytica*)、阴道滴虫 (*Trichomonas vaginalis*)、肺囊炎 (*Pneumocystis carinii*) 和小隐孢子虫 (*Cryptosporidium parvum*) 的成员。

[0450] VIII. 治疗和 / 或预防疾病的方法

[0451] 本发明的化合物显示抗微生物, 诸如细菌的功效, 因此在本文描述的动物中具有实现治疗功效的潜力。

[0452] 另一方面, 本发明提供一种治疗和 / 或预防疾病的方法。该方法包括向动物施用足以治疗和 / 或预防该疾病的治疗有效量的本发明的化合物。在示例性的实施方案中, 本发明的化合物可用于人类或兽医医学治疗, 特别用于治疗或预防与细菌相关的疾病。在示例性的实施方案中, 本文描述了该化合物, 或其盐、前药、水合物或溶剂合物或其组合。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其前药。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其盐、水合物或溶剂合物。在示例性的实施方案中, 本发明提供本文中所述的化合物或其盐。在另一个示例性的实施方案中, 本发明的化合物为本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中, 化合物为本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中, 化合物或其药学上可接受的盐根据本文中所述的式。在示例性的实施方案中, 所述化合物是本文描述的制剂的一部分。在另一个示例性的实施方案中, 动物为选自人、牛、鹿、驯鹿、山羊、蜜蜂、猪、绵羊、马、乳牛、牛、狗、豚鼠、沙鼠、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。在另一个示例性的实施方案中, 所述动物为人。在另一个示例性的实施方案中, 所述动物为选自人、牛、山羊、猪、绵羊、马、乳牛、牛、狗、豚鼠、沙鼠、兔、猫、鸡和火鸡的成员。在另一个示例性的实施方案中, 所述疾病为选自全身性疾病、皮肤疾病和指甲、甲周或指甲下疾病的成员。在另一个示例性的实施方案中, 所述疾病为全身性疾病。在另一个示例性的实施方案中, 化合物为选自

[0453]



[0454] 在另一个示例性的实施方案中, 通过抑制氨基酰基 tRNA 合成酶的编辑结构域进

行病症或症状的治疗。在示例性的实施方案中,通过口服施用本发明的化合物来治疗疾病。在示例性的实施方案中,通过静脉内施用本发明的化合物来治疗疾病。

[0455] VIII. a) 治疗全身性疾病的方法

[0456] 另一方面,本发明提供一种治疗全身性疾病的方法。所述方法包括使动物与本发明的化合物接触。

[0457] 在示例性的实施方案中,疾病为选自念珠菌病、曲菌病、球霉菌病、囊球菌球、组织浆菌病、酵母菌病、副球霉菌病、接合霉病、黑色真菌症和鼻孢子菌病的成员。

[0458] 在示例性的实施方案中,疾病与由本文中所述的微生物感染有关。在示例性的实施方案中,疾病与由本文中所述的细菌感染有关。

[0459] 在另一个示例性的实施方案中,疾病与由革兰氏阳性细菌感染有关。在示例性的实施方案中,疾病与葡萄球菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自肺炎、胃肠炎、毒性休克综合征、CAP、脑膜炎、败血性关节炎、尿道感染、细菌血症、心内膜炎、骨髓炎、皮肤和皮肤结构感染的成员。在示例性的实施方案中,疾病与链球菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自链球菌感染的咽喉、皮肤感染、坏死性筋膜炎、毒性休克综合征、肺炎、中耳炎和鼻窦炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与放线菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为放线菌病。在示例性的实施方案中,疾病与诺卡氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为肺炎。在示例性的实施方案中,疾病与棒杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为白喉。在示例性的实施方案中,疾病与利斯特氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为脑膜炎。在示例性的实施方案中,疾病与芽孢杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自炭疽和食物中毒的成员。在示例性的实施方案中,疾病与梭菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自腊肠菌病、破伤风、气性坏疽和腹泻的成员。在示例性的实施方案中,疾病与分枝杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自结核病和麻风的成员。

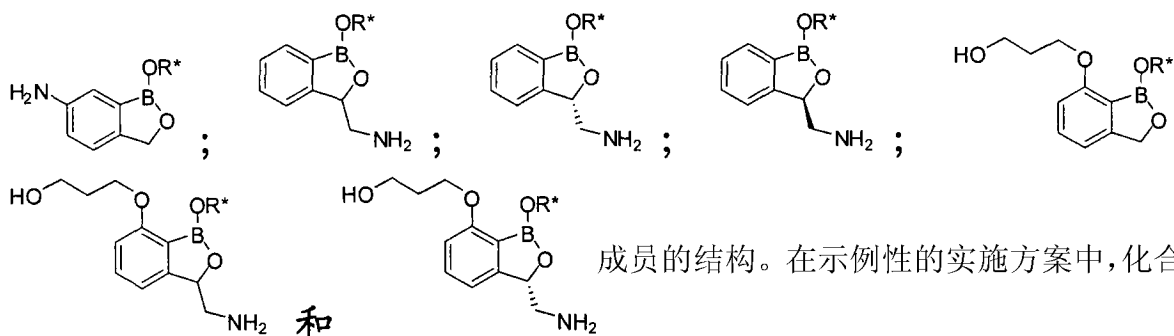
[0460] 在另一个示例性的实施方案中,疾病与由革兰氏阴性细菌感染有关。在示例性的实施方案中,疾病与奈瑟氏球菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自脑膜炎、淋病、外耳炎和毛囊炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与埃希氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自腹泻、尿道感染、脑膜炎、败血病和 HAP 的成员。在示例性的实施方案中,疾病与志贺氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自腹泻、细菌血症、心内膜炎、脑膜炎和胃肠炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与沙门杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自伤寒病、败血症、胃肠炎、心内膜炎、鼻窦炎和脑膜炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与耶尔森氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自伤寒病、淋巴腺鼠疫、肠热病和胃肠炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与克雷伯氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自败血病和尿道感染的成员。在示例性的实施方案中,疾病与变形菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为尿道感染。在示例性的实施方案中,疾病与肠杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为医院获得的感染。在示例性的实施方案中,疾病与沙雷氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自尿道感染、皮肤和皮肤结构感染和肺炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与弧菌物种有关。

在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自霍乱和胃肠炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与弯曲杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为胃肠炎。在示例性的实施方案中,疾病与螺旋杆菌物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为慢性胃炎。在示例性的实施方案中,疾病与假单胞菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自肺炎、骨髓炎、烧伤-伤口感染、败血症、UTI、心内膜炎、耳炎、角膜感染的成员。在示例性的实施方案中,疾病与拟杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自齿周膜疾病和呼吸肺炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与嗜血杆菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自脑膜炎、会厌炎、败血性关节炎、败血症、软下疳和阴道炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与博德特氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为百日咳。在示例性的实施方案中,疾病与列吉内拉菌属物种有关联。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自肺炎和庞提阿克热的成员。在示例性的实施方案中,疾病与弗朗西丝氏菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为土勒病。在示例性的实施方案中,疾病与布鲁氏菌属物种有关联。在另一个示例性的实施方案中,疾病为布氏杆菌病。在示例性的实施方案中,疾病与巴斯德菌属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为皮肤感染。在示例性的实施方案中,疾病与加得内拉菌物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为阴道炎。在示例性的实施方案中,疾病与螺旋体物种有关联。在另一个示例性的实施方案中,疾病为梅毒和 Lyme 病。在示例性的实施方案中,疾病与衣原体属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为衣原体属。在示例性的实施方案中,疾病与立克次氏体属物种有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自落矶山热和斑疹伤寒的成员。

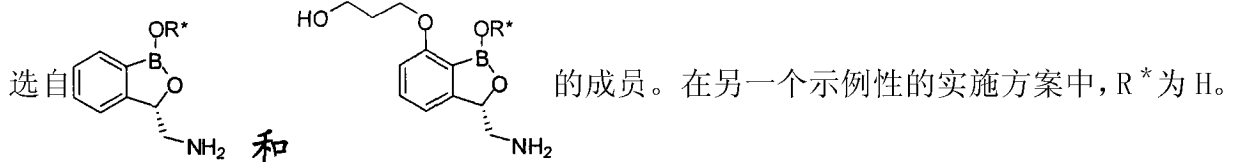
[0461] 在示例性的实施方案中,疾病与肺炎枝原体有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为选自支气管炎和行走肺炎的成员。在示例性的实施方案中,疾病与解脲脲原体 (*Ureaplasma urealyticum*) 有关。在另一个示例性的实施方案中,疾病为尿道炎。在另一个示例性的实施方案中,疾病为肾盂肾炎。在另一个示例性的实施方案中,疾病为腹内感染。在另一个示例性的实施方案中,疾病为发热嗜中性白血球减少症。在另一个示例性的实施方案中,疾病为骨盆感染。在另一个示例性的实施方案中,疾病为菌血症。在另一个示例性的实施方案中,疾病为败血症。

[0462] 在示例性的实施方案中,所施用的化合物具有选自

[0463]



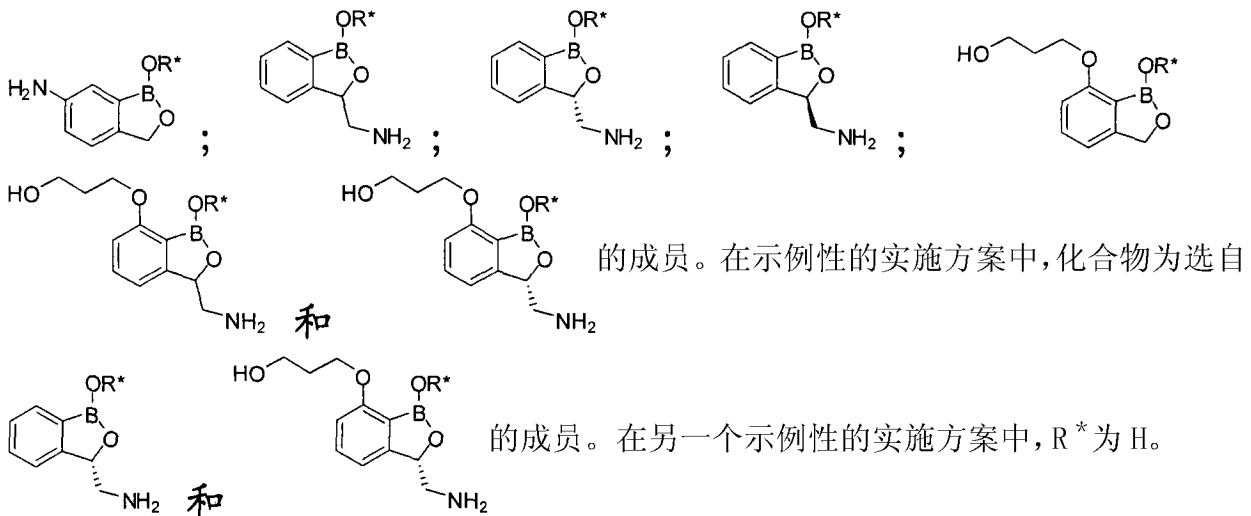
成员的结构。在示例性的实施方案中,化合物为



[0464] VIII. b) 治疗或预防指甲和 / 或甲周疾病的方法

[0465] 另一方面, 本发明提供一种治疗或预防指甲和 / 或甲周疾病的方法。所述方法包括向动物施用足以治疗或预防所述疾病的治疗有效量的本发明的化合物或药物制剂。在另一个示例性的实施方案中, 所述方法包括在选自皮肤、指甲、毛发、蹄、爪和指甲、毛发、蹄和爪周围的皮肤的成员的位置上施用本发明的化合物或药物制剂。在另一个示例性的实施方案中, 化合物为选自

[0466]



[0467] VIII. b) 1) 甲霉菌病

[0468] 甲霉菌病是由酵母、皮肤真菌或其他霉菌所引起的指甲疾病, 且代表所有指甲病症的大约 50%。脚指甲感染构成大约 80% 的甲霉菌病发生率, 而约 20% 的病例感染手指。皮肤真菌为指甲面侵入, 特别是脚指甲的甲霉菌病的最常见原因。由皮肤真菌引起的甲霉菌病被称为甲癣。红色发癣菌目前是最经常分离的皮肤真菌, 然后为须发癣菌。末梢指甲下甲霉菌病为甲癣的最常见形式, 且通过甲床 (在指甲的自由末梢端下方的变厚表皮) 进入主要位点且即进展, 以包括甲床和指甲面。褪色、甲松动和指甲下碎屑的积累和指甲面营养不良表征该疾病。疾病会不利地影响其受害者的生活质量, 且受治疗者的疾病范围包括从难看指甲和对鞋类不舒适至包括继发性细菌感染的更严重并发症。

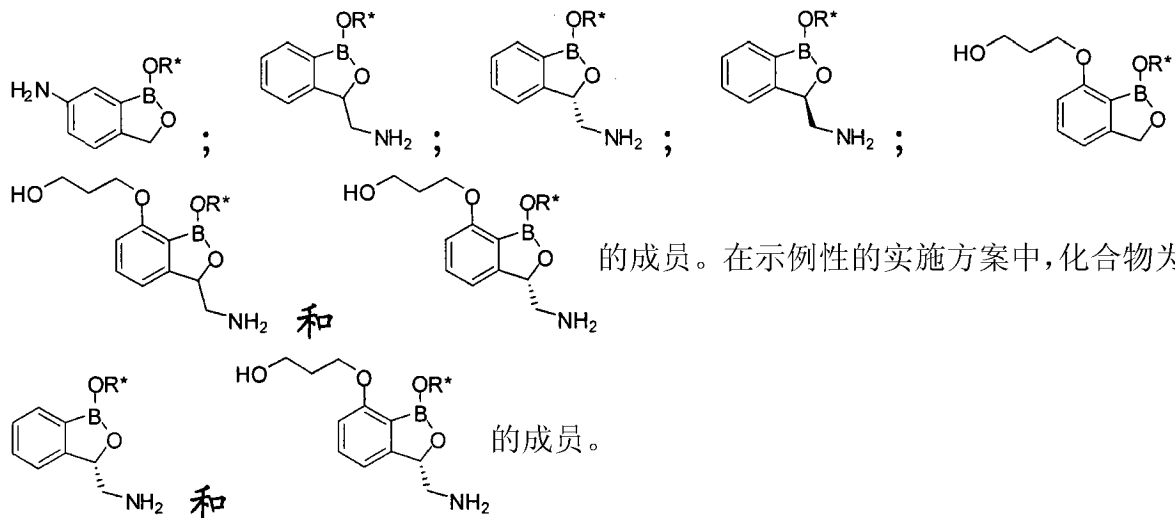
[0469] 已知用于治疗真菌感染的许多方法, 包括口服和局部使用抗生素 (例如制霉菌素和两性霉素 B), 咪唑抗真菌剂, 诸如咪康唑、克霉唑、氟康唑、益康唑和硫康唑, 以及非咪唑真菌剂, 诸如烯丙基胺衍生物特比萘芬和萘替芬和布替萘芬。

[0470] 但是, 已证实甲霉菌病对于大部份治疗具有抗药性。指甲真菌感染留置在通过常规局部治疗难以进入的区域中, 且抗真菌药物不能够容易地渗透指甲面, 以到达指甲下的感染位置。因此, 甲霉菌病通常通过口服施用抗真菌药物来治疗; 但是, 这显然是不期望的, 这是由这种药物的副作用, 特别是由更加强效的抗真菌药物诸如伊曲康唑和酮康唑引起的副作用的可能性所致。治疗甲霉菌病的可选方法通过用局部活性抗真菌剂治疗前, 移除指

甲；这种治疗方法同样地是不期望的。全身性抗霉菌剂需要长期使用，且具有显著的副作用的可能性。局部药剂通常具有极少效益，主要是因为抗真菌剂不良地渗透进入和通过指甲物质。

[0471] 在示例性的实施方案中，本发明提供一种治疗或预防甲霉菌病的方法。所述方法包括向动物施用足以治疗或预防甲霉菌病的治疗有效量的本发明的化合物。在另一个示例性的实施方案中，所述方法包括在选自皮肤、指甲、毛发、蹄、爪，以及指甲、毛发、蹄和爪周围的皮肤的成员的位置上施用本发明的化合物。在另一个示例性的实施方案中，动物为人。在另一个示例性的实施方案中，本发明化合物为本文中所述的化合物。在另一个示例性的实施方案中，化合物为选自

[0472]



的成员。在示例性的实施方案中，化合物为选自

[0473] VIII. b) 2) 其他指甲和甲周疾病

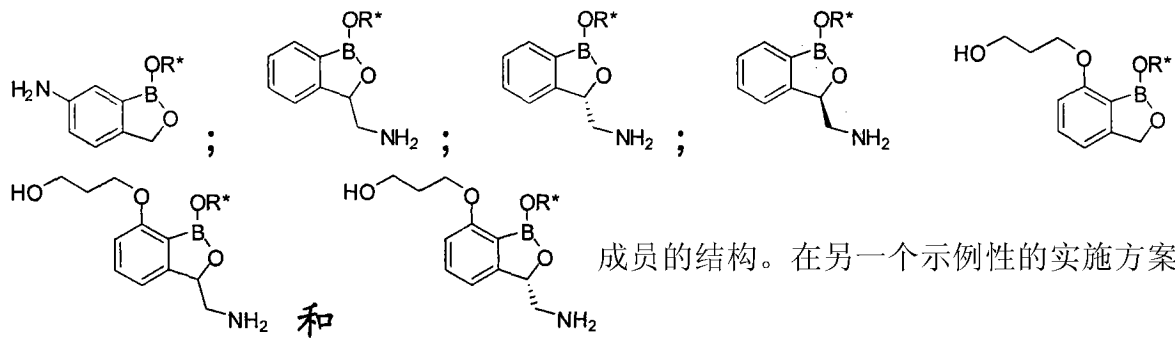
[0474] 在示例性的实施方案中，本发明提供一种在动物中治疗或预防指甲或甲周疾病的方法。所述方法包括向该动物施用治疗有效量的本发明的化合物，由此治疗或预防指甲或甲周疾病。在示例性的实施方案中，指甲或甲周疾病为选自以下的成员：chloronychia、paronychias、类丹毒、脆甲症、淋病、游泳池肉芽肿、游走性幼虫、麻风、Orf 小瘤、挤奶人结节、疱疹性指头炎、急性细菌甲周炎、慢性甲周炎、孢子丝菌病、梅毒、疣状皮肤结核、土勒病、沙蚤脓疹、甲周和指甲下疣、带状疱疹、指甲营养不良（指甲粗糙脆裂）和对指甲具有影响的皮肤病，所述皮肤病诸如牛皮癣、脓疱牛皮癣、簇状秃发、脓疱不全角化、接触性皮肤病、赖透氏综合征、银屑病样肢端皮肤病、扁平苔癣、在指甲中的自发性萎缩、光泽苔藓、线状苔藓、炎性线性疣表皮痣（ILVEN）、秃发、天疱疮、大疱型类天疱疮、后天大疱性表皮松懈、Darier 病、毛发红糠疹、掌足角皮病、接触性湿疹、多型性红斑、疥疮、Bazex 综合征、全身性硬皮病、全身性红斑狼疮、慢性红斑狼疮和皮炎。

[0475] 用于指甲和甲周应用的本发明的化合物和药物制剂还发现可应用于美容用品领域中，特别是用于治疗指甲的不整齐、凹甲、Beau 线条、纵向背脊、向内生长的指甲。

[0476] 在示例性的实施方案中，疾病为皮肤、指甲、毛发、爪或蹄、毛发、耳和眼的疾病，且为选自孢子丝菌病、霉菌病角膜炎、蔓延眼霉菌病、内源眼霉菌病、肺叶霉菌病、足菌病、毛干结节病、花斑糠疹、体癣、股癣、足癣、须癣、发癣、黑癣、耳霉菌病、黄癣、产色霉菌病和迭白癣的成员。在示例性的实施方案中，用于治疗这些疾病的化合物为本发明的化合物。在

另一个示例性的实施方案中,本发明化合物具有选自

[0477]



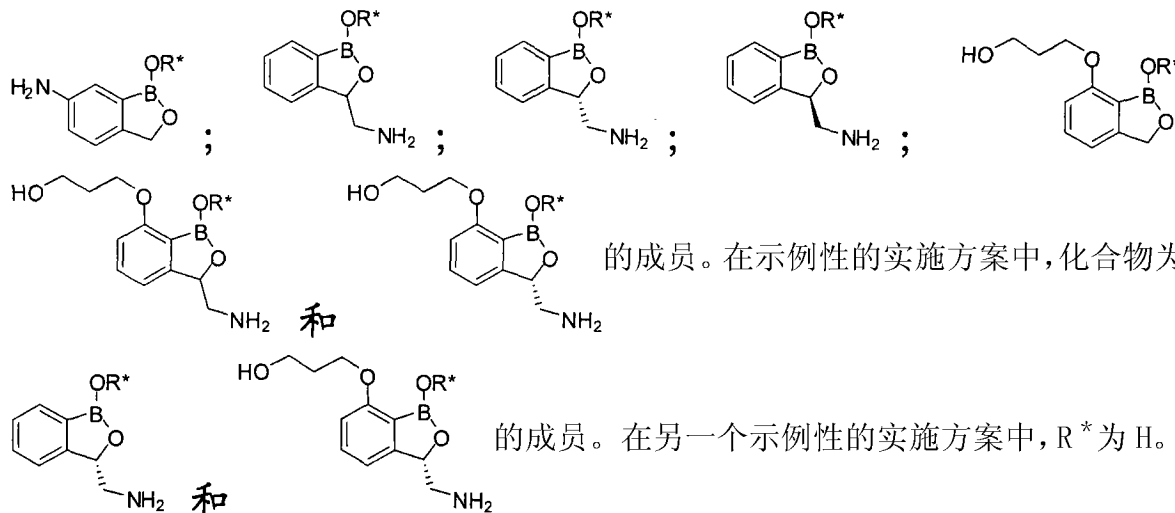
成员的结构。在另一个示例性的实施方案中, R

\* 为 H。

[0478] VIII. c) 治疗涉及病毒的疾病的方法

[0479] 本发明的化合物可用于治疗涉及病毒(诸如人)的疾病。在示例性的实施方案中,疾病为选自 A-B-C 型肝炎、黄热病、呼吸道合胞、流行性感、AIDS、单纯疱疹、水痘、带状疱疹和 Epstein-Barr 病的成员。在另一个示例性的实施方案中,化合物为选自

[0480]



的成员。在示例性的实施方案中,化合物为选自

的成员。在另一个示例性的实施方案中, R\* 为 H。

[0481] VIII. d) 治疗涉及寄生物的疾病的方法

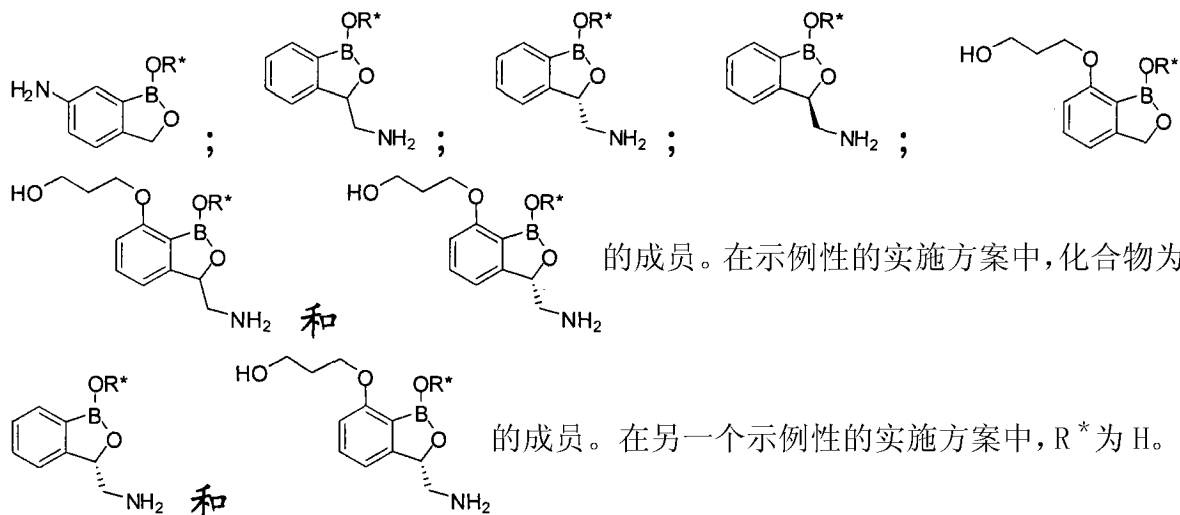
[0482] 本发明的化合物可用于治疗涉及寄生物(诸如人)疾病。在示例性的实施方案中,疾病为选自疟疾、Chagas 病、利什曼病、非洲睡眠病(非洲人类锥虫病)、梨形虫病、毒浆体病、阿米巴病和隐孢子虫病的成员。

[0483] 在根据上文所提出的本发明的任何方法中,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。编辑结构域由涉及校读的氨基酰基 tRNA 合成酶的一部份编码。优选地由与亮氨酰 -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,具有对比的至少保守残基的 DNA 部份编码编辑结构域。合成酶更优地选自自由以下组成的组:已知具有编辑位点或结构域的缬氨酰 -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(参见,关于 Ile, RS Baldwin, A. N. 和 Berg, P. (1966) J. Biol. Chem. 241, 839-845 以及 Eldred, E. W. 和 Schimmel, P. R. (1972) J. Biol. Chem. 247, 2961-2964; 关于 Val, RS, Fersht, A. R. 和 Kaethner, M. M. (1976)



Biochemistry. 15(15), 3342-3346; 关于 Leu, RS, English, S. 等人, (1986) Nucleic Acids Research. 14(19), 7529-7539; 关于 Ala, RS, Tsui, W. C. 和 Fersht, A. R. (1981) Nucleic Acids Research. 9, 7529-7539; 关于 Pro, RS, Beuning, P. J. 和 Musier-Forsyth, K. (2000) PNAS. 97(16), 8916-8920; 关于 Thr, RS, Sankaranarayanan, R. 等人, (2000) Nat. Struct. Biol. 7, 461-465 以及 Musier-Forsyth, K. 和 Beuning, P. J. (2000) Nat. Struct. Biol. 7, 435-436; 关于 PheRS, Yarus, M. (1972) PNAS. 69, 1915-1919, 以及关于 LysRS, Jakubowski, H. (1997) Biochemistry. 36, 11077-11085)。在另一个示例性的实施方案中, 本发明化合物为选自

[0484]



的成员。在示例性的实施方案中, 化合物为选自

的成员。在另一个示例性的实施方案中,  $R^*$  为 H。

#### [0485] IX. 指甲渗透的方法

[0486] 认为活性剂通过蹄或指甲面的不良渗透和 / 或过度结合至角蛋白 (指甲和毛发中的主要蛋白质), 是 8% 环吡酮 (ciclopirox) w/w 在市售漆和已于临床试验中失败的其他局部治疗中的较差功效的原因。在甲霉菌病的轻微病例中, 致病真菌仅留置在指甲面上。在中等至严重病例中, 致病真菌证实存在于指甲面和甲床中。如果感染从指甲面清除, 但未从甲床清除, 则真菌病原体可再感染指甲面。因此, 为有效地治疗甲霉菌病, 感染必须从指甲面和甲床根除。为此, 活性剂必须基本上渗透和散布在整个指甲面和甲床。

[0487] 已认为, 为使活性剂散布在整个受感染的区域后, 活性剂是有效的, 其必须对真菌病原体具有生物利用度, 且不能如此紧密地结合至角蛋白, 以致药物不能够抑制生长或杀死会感染的真菌。

[0488] 指甲面的形态学的了解显示促进指甲面的渗透的活性剂的某些物理化学性质。所需的物理化学性质描述于整个申请中。本发明的测试化合物能够渗透指甲面, 还具有针对红色发癣菌和须癣发癣菌和其他物种的活性。此外, 测试的化合物在 5% 角蛋白粉末存在下, 还有具针对红色发癣菌的活性。

[0489] 在示例性的实施方案中, 本发明提供一种杀死存在于人类指甲单位中的微生物或抑制其生长的方法, 其中该人类指甲单位包括指甲面。所述方法包括使指甲面的背层与本发明的化合物在足以使所述化合物渗透所述指甲面的条件下接触, 所述化合物能够渗透指甲面, 运行经过指甲面至所述指甲面下方的甲床, 并接触所述微生物。在这一实施方案中, 化合物具有约 100Da 和约 200Da 之间的分子量, 约 1.0 和约 2.6 之间 log P 值的, 大于约



物具有约 -0.5 至约 2.5 的 log P 值。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有约 -0.5 至约 1.5 的 log P 值。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有约 0.5 至约 2.5 的 log P 值。在另一个示例性的实施方案中,化合物具有约 1.0 至约 2.5 的 log P 值。在又一个示例性的实施方案中,化合物具有 1.9 或 2.3 的 log P 值。

[0496] 本发明还包括具有低于 2.5 的 log P 值,具有低于 200Da 的分子量,且仍然能够渗透指甲面的化合物。

[0497] 在本发明的一个实施方案中,化合物具有于辛醇饱和水中的约 0.1mg/mL 至 1g/mL 之间的水溶性。在本发明的一个实施方案中,化合物具有 0.1mg/mL 和 100mg/mL 之间的水溶性。在本发明的另一个实施方案中,化合物具有从约 0.1mg/mL 至 10mg/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中,化合物具有从约 0.1mg/mL 至 1mg/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中,化合物具有从约 5mg/mL 至 1g/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中,化合物具有从约 10mg/mL 至 500g/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中,化合物具有从约 80mg/mL 至 250mg/mL 的水溶性。

[0498] 在示例性的实施方案中,本发明提供具有选自上文范围的 log P 值,具有选自上文范围的分子量,且仍然能够渗透指甲面的化合物。

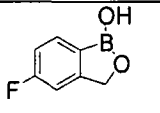
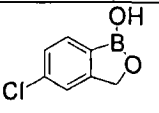
[0499] 在示例性的实施方案中,本发明提供具有选自上文范围的分子量,具有选自上文范围的水溶性,且仍然能够渗透指甲面的化合物。

[0500] 在示例性的实施方案中,本发明提供具有选自上文范围的 log P,具有选自上文范围的水溶性,且仍然能够渗透指甲面的化合物。

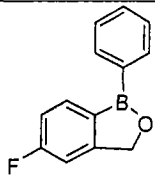
[0501] 在示例性的实施方案中,本发明提供具有选自上文范围的分子量,具有选自上文范围的 log P,和具有选自上文范围的水溶性,且仍然能够渗透指甲面的化合物。

[0502] 活性成分对指甲的渗透可受制剂的极性影响。但是,不认为制剂的极性具有与一些其他因素相同的对指甲渗透的影响,所述其他因素诸如活性成分的分子量或 log P。制剂中渗透加强剂的存在,当与未含有渗透加强剂的类似制剂比较时,可能增加活性剂的渗透。

[0503] 具有最佳的物理化学性质的分子的一些实例示于下表中。

[0504]	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
[0505]	血浆蛋白结合(%):	66	83
	Log P:	1.9	2.3
	水溶性( $\mu\text{g/mL}$ ):	>100	>100

[0506] 以下化合物 3 为分子量与环吡酮类似,且与环吡酮类似地较差地渗透指甲面的化合物的实例。

[0507] 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
cLog P:	3.55
水溶性( $\mu\text{g/mL}$ ):	未测定

[0508] 在一个优选的实施方案中,包含本发明的化合物的局部制剂具有低于 200Da 的总分子量,具有低于 2.5 的 Log P,和在 5%角蛋白存在下基本未改变的针对红色发癣菌的最低抑制浓度。

[0509] 化合物的功效系数(定义为通量除以 MIC)还告知本领域技术人员关于化合物是否可有效杀死微生物,抑制微生物的生长,或治疗由存在于人类指甲单位中的微生物所引起疾病,其中该人类指甲单位包括指甲面。所述方法包括:使指甲面的背层与本发明的化合物在足以使所述化合物渗透所述指甲面并治疗所述疾病的条件下接触,所述化合物能够渗透指甲面,运行经过指甲面至该指甲面下方的甲床,和接触所述微生物,其中所述化合物具有高于 10 的功效系数。

[0510] 在示例性的实施方案中,化合物具有约 10 和约 1000 之间的功效系数。在示例性的实施方案中,化合物具有约 30 和约 100 之间的功效系数。在示例性的实施方案中,化合物具有约 100 和约 500 之间的功效系数。在示例性的实施方案中,化合物具有约 25 和约 200 之间的功效系数。

[0511] 在本发明的这一方面中所提供的方法可用于指甲和蹄的渗透,以及指甲和甲周症状的治疗。

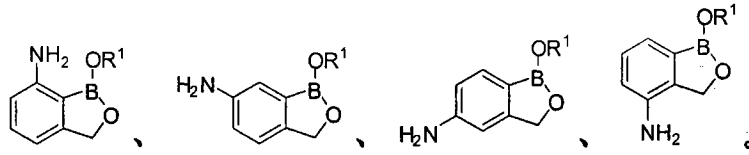
#### [0512] X. 药物制剂

[0513] 另一方面,本发明为一种药物制剂,其包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 本发明的化合物。另一方面,所述药物制剂包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 根据本文中所述的式的化合物。另一方面,所述药物制剂包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 本文中所述的化合物或其盐、前药、水合物或溶剂合物或其组合。另一方面,所述药物制剂包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 本文中所述的化合物或其盐、水合物或溶剂合物或其组合。另一方面,所述药物制剂包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 本文中所述的化合物或其盐、水合物或溶剂合物。另一方面,所述药物制剂包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 本文中所述化合物的盐。在示例性的实施方案中,所述盐为药学上可接受的盐。另一方面,所述药物制剂包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 本文中所述的化合物的前药。另一方面,所述药物制剂包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和 (b) 本文中所述的化合物。在示例性的实施方案中,所述药物制剂为单位剂型。在示例性的实施方案中,所

述药物制剂为单一单位剂型。

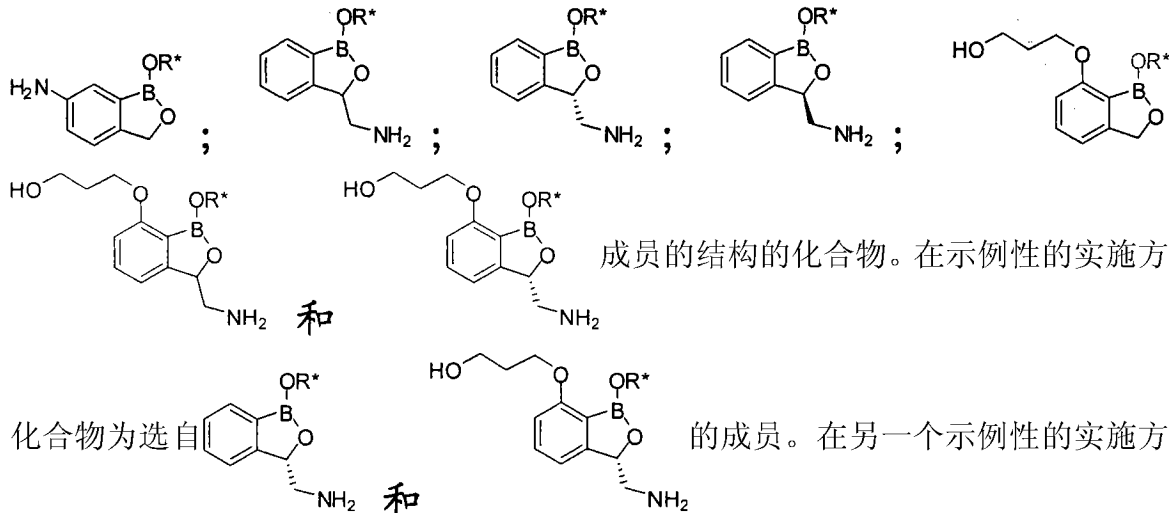
[0514] 在另一个示例性的实施方案中,本发明为一种药物制剂,其包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和(b) 具有选自以下成员的结构化合物:

[0515]



[0516] 在另一个示例性的实施方案中,本发明为一种药物制剂,其包含:(a) 药学上可接受的赋形剂;和(b) 具有选自

[0517]



R\* 为 H。

[0518] 本发明的药物制剂可采取适合所选择的施用途径的多种形式。本领域技术人员将知晓用于制备掺有本文中所述的化合物的无毒性药物制剂的多种合成方法。本领域技术人员将知晓可用于制备本发明的化合物的溶剂合物的许多种无毒性的药学上可接受的溶剂,诸如水、乙醇、丙二醇、矿物油、植物油和二甲基亚砜(DMSO)。

[0519] 可以口服、局部、肠胃外、通过吸入或喷雾或直肠施用单位剂型的含有常规无毒性的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的本发明的药物制剂。应进一步理解,最佳的施用方法可以是方法的组合。特别优选以丸剂、胶囊、酞剂、糖浆、糖锭、锭剂或其类似剂型的形式口服施用。如本文所用,术语肠胃外,包括皮下注射,皮内、血管内(例如静脉内)、肌内、脊椎、鞘内注射或类似的注射或输注技术。在示例性的实施方案中,口服施用本发明的药物制剂。在示例性的实施方案中,静脉内施用本发明的药物制剂。

[0520] 含有本发明的化合物的药物制剂优选为适合口服使用的形式,诸如为片剂、锭剂、糖锭、水悬浮液或油悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊,或糖浆或酞剂。

[0521] 预期口服使用的组合物,可根据本领域已知的用于制备药物制剂的任何方法来制备,且这种组合物可含有选自由增甜剂、调味剂、着色剂和防腐剂组成的组的一种或多种药剂,以提供药学上讲究的且可口的制剂。片剂可含有活性成分与适用于制备片剂的无毒性药学上可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;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。片剂可以是未包衣的，或其可通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，并因此提供经历较长时间的持续作用。例如，可采用时间延迟物质，诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0522] 用于口服使用的制剂还可提供为明胶硬胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或提供为明胶软胶囊，其中活性成分与水或油介质，例如花生油、液态石蜡或橄榄油混合。

[0523] 水悬浮液含有活性物质与适用于制备水悬浮液的赋形剂的混合物。这种赋形剂为悬浮剂，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、黄耆胶和阿拉伯树胶；和分散剂或润湿剂，其可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或氧化烯与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物，例如十七氧化乙烯鲸蜡醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，诸如聚氧化乙烯单油酸山梨醇酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种增甜剂，诸如蔗糖或糖精。

[0524] 可通过使活性成分悬浮于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或悬浮于矿物油诸如液态石蜡中来配制油悬浮液。油悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入诸如上文所提出的增甜剂，和调味剂以提供可口的口服制剂。可通过加入抗氧化剂诸如抗坏血酸保存这些组合物。

[0525] 适用于通过加入水制成水悬浮液的可分散粉末和颗粒，提供活性成分与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。适当分散剂或润湿剂和悬浮剂的实例为已于上文提出的那些。还可存在其他赋形剂，例如增甜剂、调味剂和着色剂。

[0526] 本发明的药物制剂还可为水包油乳剂和油包水乳剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液态石蜡或其混合物。适当乳化剂可以是天然存在的树脂，例如阿拉伯胶或黄耆胶；天然纯在的磷脂，例如大豆、卵磷脂和衍生自脂肪酸和己糖醇的酯或偏酯；酐，例如脱水山梨糖醇单油酸酯；和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可含有增甜剂和调味剂。

[0527] 糖浆和酏剂可用增甜剂配制，所述增甜剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。这种制剂还可含有和润剂、防腐剂以及调味剂和着色剂。药物制剂可为无菌可注射水悬浮液或油悬浮液的形式。可使用已于上文提出的那些适当的分散剂或润湿剂和悬浮剂，根据已知技术配制该悬浮液。无菌可注射制剂还可以是，在无毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如为 1,3-丁二醇的溶液。水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液属于可采用的可接受的媒介物和溶剂。此外，通常采用无菌不挥发油作为溶剂或悬浮介质。对该目的而言，可采用任何温和的不挥发油，包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，已发现脂肪酸，诸如油酸可用于可注射剂的制备。

[0528] 本发明的组合物还可以例如用于药物直肠施用的栓剂的形式施用。这些组合物可通过将药物和适当的无刺激性的赋形剂混合而制成，该赋形剂在一般温度下为固体，但在直肠温度下为液体，因此将在直肠中溶化以释放药物。这种物质为可可豆脂和聚乙二醇。

[0529] 可选地，可肠胃外施用在无菌介质中的组合物。根据所使用的媒介物和浓度，药物

可悬浮或溶解于媒介物中。佐剂,诸如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂,可有利地溶解于媒介物中。

[0530] 为了对非人的动物施用,可将含有治疗化合物的组合物加入到动物饲料或饮用水中。还可合宜地将其配制成动物饲料和饮用水产物,以致动物可在其膳食中服用适当量的化合物。可进一步合宜地将化合物提供于组合物中,作为用于加入到饲料或饮用水中的预混合物。还可添加该组合物作为人的食物或饮料补充物。

[0531] 每天约 5mg 至约 250mg/ 每千克体重,而更优选为每天约 25mg 至约 150mg/ 每千克体重的医嘱剂量水平,可用于治疗上文指出的症状。可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量将依据被治疗的症状和特定的施用模式而改变。剂量单位形式通常含有约 1mg 至约 500mg 之间的活性成分。

[0532] 给药频率还可依据所使用的化合物和所治疗的特定疾病而改变。但是,对于大部份病症的治疗,优选每日 4 次或更少的剂量方案。但是,应理解,任何特定患者的具体剂量水平将依据多种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄速率、药物组合和经受治疗的特定疾病的严重性。

[0533] 本发明的优选化合物将具有所需的药理学性质,其包括但不限于口服生物利用度、低毒性、低血清蛋白结合和所需的体外和体内半衰期。用于治疗 CNS 病症的化合物对血脑屏障的渗透是必要的,而经常优选用于治疗外周病症的低脑部水平的化合物。

[0534] 测定可用于预测这些所需的药理学性质。用于预测生物利用度的测定包括跨人肠细胞单层,包括 Caco-2 细胞单层的运输。对培养肝的细胞的毒性,可用于预测化合物毒性。可由静脉内接受化合物的实验室动物的脑部水平预测化合物对人的血脑屏障的渗透。

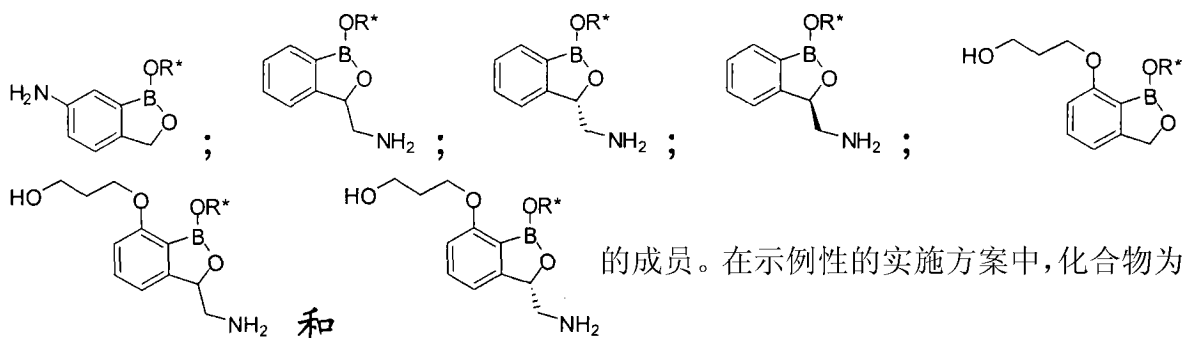
[0535] 可由白蛋白结合测定预测血清蛋白结合。这种测定描述于 Oravcova 等人的综述 (Chromatography B(1996) 第 677 卷,第 1-27 页) 中。

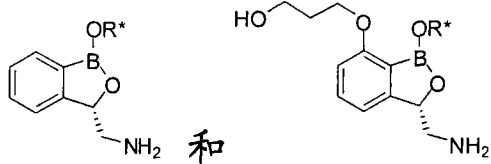
[0536] 化合物半衰期与化合物的给药频率成反比。可由如由 Kuhnz 和 Gieschen 所描述的微粒体半衰期的测定预测化合物的体外半衰期 (Drug Metabolism and Disposition, (1998) 第 26 卷,第 1120-1127 页)。

[0537] 用于治疗所需的组合物的量,不仅随着所选择的特定化合物而改变,而且随着施用途径、被治疗症状的性质和患者的年龄和症状而改变,且最终由负责医师或临床医生判断。

[0538] 在示例性的实施方案中,药物制剂赋形剂包括乙醇,且药物制剂化合物为选自

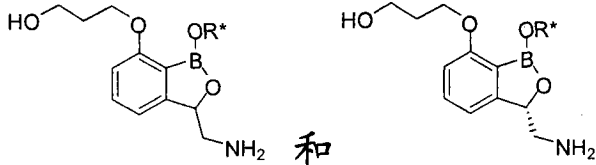
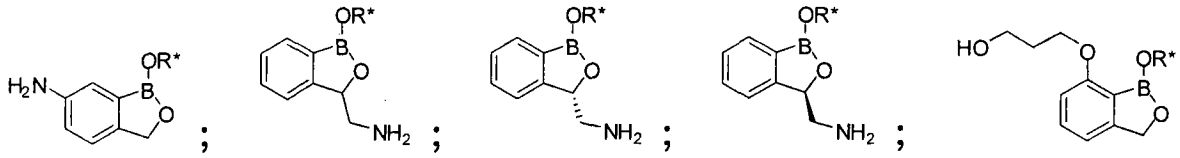
[0539]



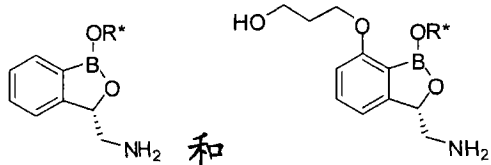


的成员。在另一个示例性的实施方案中，R\*为H。在另

一个示例性的实施方案中，药物制剂赋形剂包括丙二醇，且药物制剂化合物为选自  
[0540]



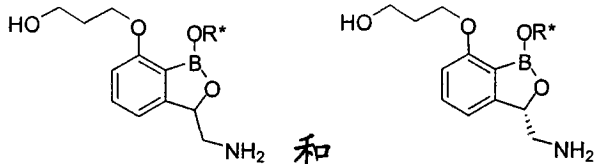
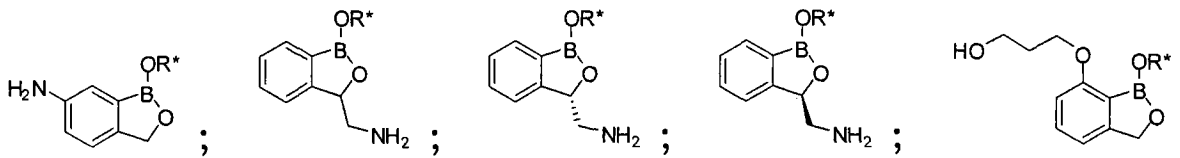
的成员。在示例性的实施方案中，化合物为选自



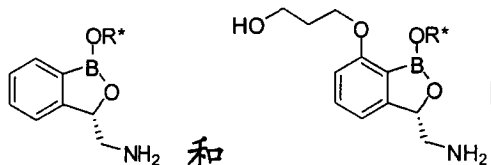
的成员。在另一个示例性的实施方案中，R\*为H。在示

例性的实施方案中，药物制剂包含：丙二醇：乙醇约1：4，具有1：10重量/体积的化合物，其为选自

[0541]



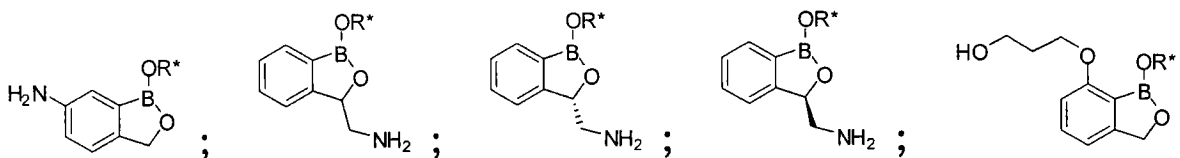
的成员。在示例性的实施方案中，化合物为选自



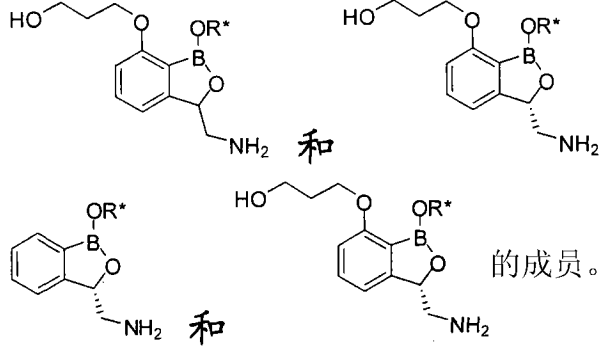
的成员。在另一个示例性的实施方案中，R\*为H。在示

例性的实施方案中，药物制剂包含：约70%乙醇；约20%聚（乙烯基甲基醚-交替-顺丁烯二酸单丁酯）；约10%化合物，其为选自

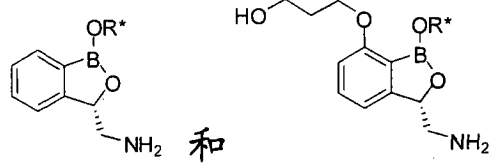
[0542]







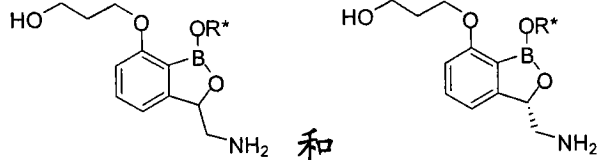
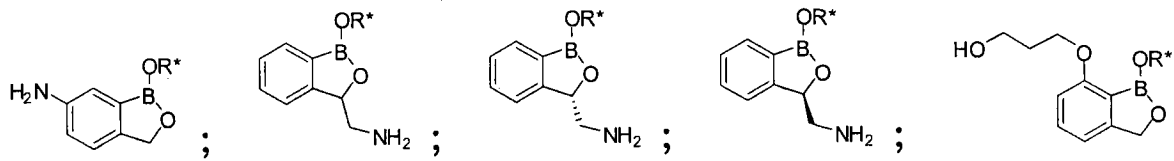
的成员。在示例性的实施方案中,化合物为选自



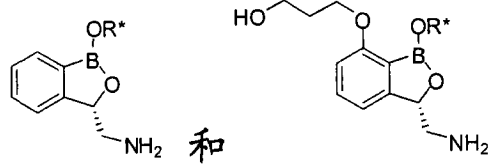
的成员。在另一个示例性的实施方案中, R\* 为 H。在示

例性的实施方案中, 药物制剂包含: 约 56% 乙醇; 约 14% 水; 约 15% 聚(甲基丙烯酸 2-羟乙酯); 约 5% 癸二酸二丁酯; 约 10% 化合物, 其为选自

[0543]



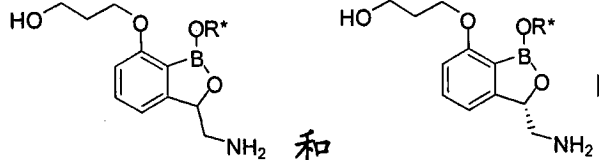
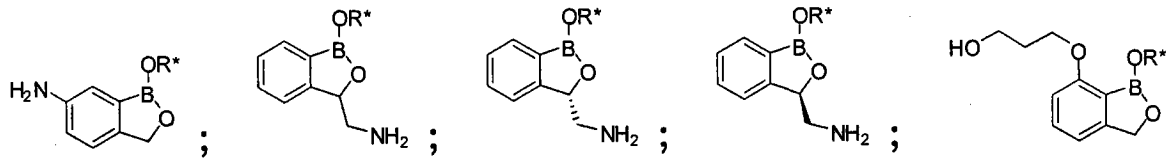
的成员。在示例性的实施方案中,化合物为选自



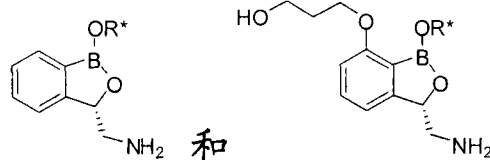
的成员。在另一个示例性的实施方案中, R\* 为 H。在示

例性的实施方案中, 药物制剂包含: 约 55% 乙醇; 约 15% 醋酸乙酯; 约 15% 聚(醋酸乙烯酯); 约 5% 癸二酸二丁酯; 约 10% 化合物, 其为选自

[0544]

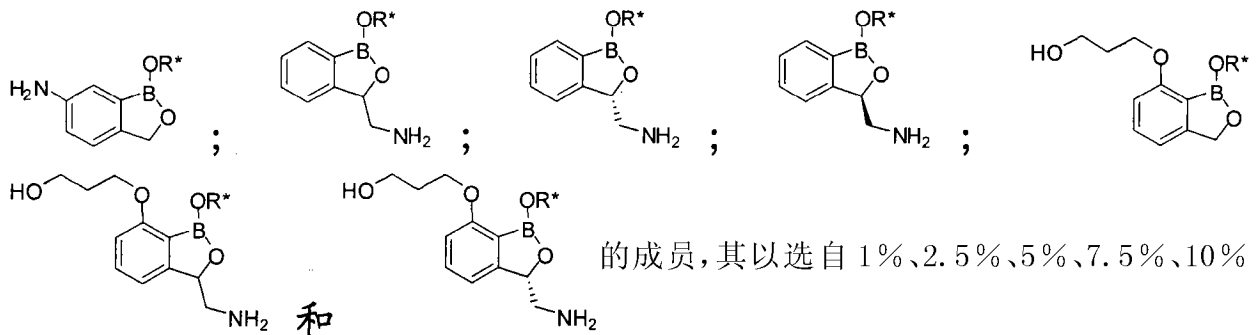


的成员。在示例性的实施方案中,化合物为选自



的成员。在另一个示例性的实施方案中, R\* 为 H。在另

一个示例性的实施方案中, 化合物为选自

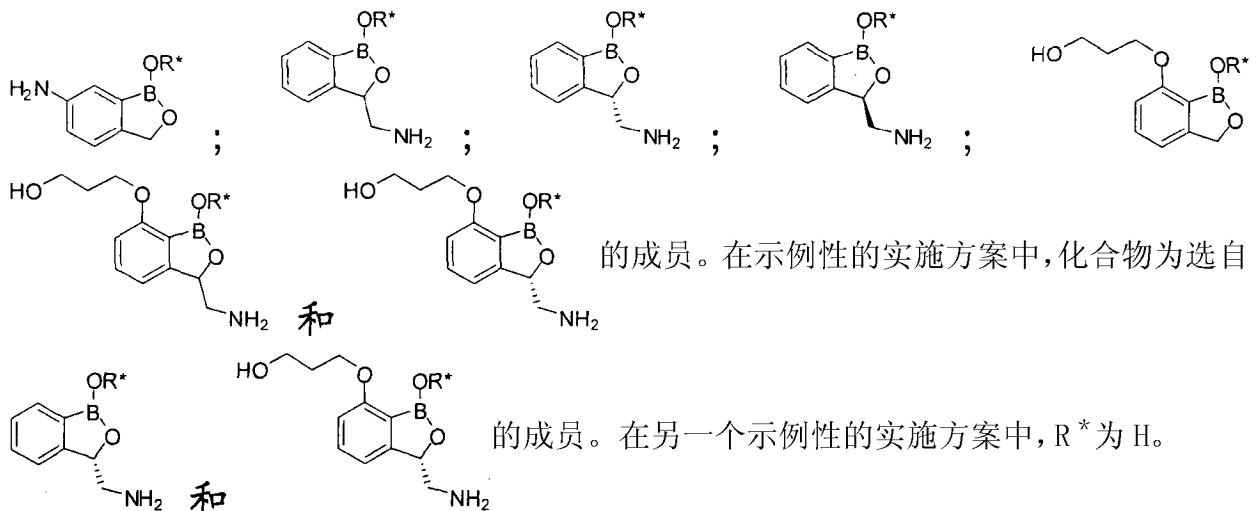


和 15% w/v 成员的浓度存在于药物制剂中。在另一个示例性的实施方案中，药物制剂为漆。

[0545] 在示例性的实施方案中，药物制剂赋形剂包括乙醇，且药物制剂化合物为本文中所述的化合物。在另一个示例性的实施方案中，药物制剂赋形剂包括丙二醇，且药物制剂化合物为本文中所述的化合物。在示例性的实施方案中，药物制剂包含：约 20% 丙二醇；约 70% 乙醇；约 10% 本文中所述的化合物。在示例性的实施方案中，药物制剂包含：约 70% 乙醇；约 20% 聚（乙烯基甲基醚-交替-顺丁烯二酸单丁酯）；约 10% 本文中所述的化合物。在示例性的实施方案中，药物制剂包含：约 56% 乙醇；约 14% 水；约 15% 聚（甲基丙烯酸 2-羟乙酯）；约 5% 癸二酸二丁酯；约 10% 本文中所述的化合物。在示例性的实施方案中，药物制剂包含：约 55% 乙醇；约 15% 醋酸乙酯；约 15% 聚（醋酸乙烯酯）；约 5% 癸二酸二丁酯；约 10% 本文中所述的化合物。在另一个示例性的实施方案中，本文中所述的化合物以选自 1%、2.5%、5%、7.5%、10% 和 15% w/v 成员的浓度存在于药物制剂中。在另一个示例性的实施方案中，药物制剂为漆。

[0546] X. a) 局部制剂

[0547] 在一个优选的实施方案中，可通过局部应用本文中所述的化合物来使用本发明的方法。在另一个示例性的实施方案中，化合物为选自



[0548] 本发明的组合物包含流体或半固体媒介物，其可包括但不限于聚合体、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、润肤剂、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是重要的，因其主要负责溶解药物。尽管将不良溶剂加入到制剂中，最佳溶剂或混合溶剂系统还能够保持溶液中药物的临床相关水平。可用于本发明的局部组合物可制成许多种产物类型。这些类型包括但不限于洗剂、乳膏、凝胶、棒状物、喷雾剂、软膏、糊剂、泡沫物、泡沫乳胶和清洁剂。这些产物类型可包括

数种类型的载体系统,包括但不限于粒子、纳米粒子和脂质体。必要时,可加入崩解剂,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,诸如藻酸钠。关于配制和施用的技术,可参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿: 药物科学与实践), 同上。可选择制剂,以使向身内所需靶位点的递送最大化。

[0549] 洗剂为施用至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄表面而无需摩擦的制剂,通常为液体或半液体制剂,细分固体、蜡质或液体分散于其中。洗剂通常含有产生较好的分散液的悬浮剂以及化合物,其用于定位并保持活性剂与皮肤、指甲、毛发、爪或蹄接触,例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或类似物质。

[0550] 根据本发明的含有递送的活性剂的乳膏为粘稠液体或半固体的水包油或油包水乳剂。乳膏基质为可水洗的,并含有油相、乳化剂和水相。油相一般由石蜡油或脂肪醇,诸如鲸蜡醇或硬脂醇组成;尽管不是必须的,但水相的体积经常超过油相,且通常含有保湿剂。在乳膏制剂中的乳化剂,如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿: 药物科学与实践), 同上所解释,通常为非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性表面活性剂。

[0551] 凝胶制剂还可连同本发明一起使用。如局部药物制剂领域的技术人员所理解,凝胶为半固体。单相凝胶含有基本均匀地分布于整个载体液体中的有机高分子,所述载体液体通常为水溶液,但还可以是溶剂或溶剂混合物。

[0552] 为半固体制剂的软膏通常基于石蜡油或其他石油衍生物。如本领域技术人员所理解,使用的特定软膏基质为以下基质,该基质提供选择用于特定制剂的活性剂的最佳递送,且优选地,还提供其他所需的特征,例如润肤或类似特征。与其他载体或媒介物一样,软膏基质应为惰性、稳定、无刺激性和无过敏性。如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿: 药物科学与实践), 第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), 第1399-1404页中所解释,软膏基质可被分类成四个种类: 油质基质; 可乳化基质; 乳剂基质; 和水溶性基质。油质软膏基质包括例如植物油、获自动物的脂肪和获自石油的半固体烃类。可乳化软膏基质,还称为吸收性软膏基质,含有极少的水或无水,且包括例如硫酸羟基甘油三硬脂酸酯、无水羊毛脂和亲水性石蜡油。乳剂软膏基质为油包水 (W/O) 乳剂或水包油 (O/W) 乳剂,且包括例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。优选水溶性软膏基质由不同分子量的聚乙二醇制备; 关于进一步信息,可再一次参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿: 药物科学与实践)。

[0553] 本发明的可使用制剂还包括喷雾剂。喷雾剂通常提供在水溶液和/或醇溶液中的活性剂,其可被雾化于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄上,以供传输。这种喷雾剂包括经配制以在递送后在施用位置处提供浓缩的活性剂溶液的那些喷雾剂,例如喷雾溶液可主要由醇或其他类似挥发性液体组成,其中可溶解药物或活性剂。当递送至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄时,载体蒸发,在施用位置处留下浓缩的活性剂。

[0554] 局部药物组合物还可包含适当固体或凝胶相载体。这种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、明胶和聚合体,诸如聚乙二醇。

[0555] 局部药物组合物还可包含适当乳化剂,其指增强或促进混合和悬浮水包油或油包水的药剂。本文所用的乳化剂可由单一乳化剂组成,或可以是非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性表面活性剂或两种或更多种这种表面活性剂

的混合物;优选非离子乳化剂或阴离子用于此处。这种表面活性剂描述于由 McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N. J. 07452, USA 出版的“McCutcheon's Detergent and Emulsifiers (McCutcheon 清洁剂和乳化剂)”, 北美版, 1980 年刊中。

[0556] 优选高分子量的醇用于此处, 诸如鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、硬脂醇、乳化蜡、单硬脂酸甘油酯。其他实例为双硬脂酸乙二醇酯、脱水山梨醇三硬脂酸酯、单硬脂酸丙二醇酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯 (SPAN 60)、单月桂酸二乙二醇酯、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)、聚氧化乙烯月桂基醚 (BRIJ 30)、聚氧化乙烯 (2) 硬脂基醚 (BRIJ 72)、聚氧化乙烯 (21) 硬脂基醚 (BRIJ 721)、聚氧化乙烯单硬脂酸酯 (Myrj 45)、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯 (TWEEN 60)、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯 (TWEEN 80)、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯 (TWEEN 20) 和油酸钠。胆固醇和胆固醇衍生物也可用于外部使用的乳剂中, 并促进 w/o 乳剂。

[0557] 尤其适合的非离子性乳化剂为具有对于 w/o 系统为约 3 至 6, 而对于 o/w 系统为 8 至 18 的亲水物-亲脂物平衡 (HLB) 的乳化剂, 如按照由 Kenneth Lissant 编辑, 由 Dekker, New York, N. Y. 出版, Paul L. Lindner 的“Emulsions and Emulsion (乳剂和乳化)”, 1974, 第 188-190 页中所述的方法测定。更优选产生具有约 8 至约 18 的 HLB 的系统的一种或多种非离子性表面活性剂用于此处。

[0558] 这种非离子性乳化剂的实例包括但不限于“BRIJ 72”, 聚氧化乙烯 (2) 硬脂基醚的商标名, 具有 4.9 的 HLB; “BRIJ 721”, 聚氧化乙烯 (21) 硬脂基醚的商标名, 具有 15.5 的 HLB; “Brij 30”, 聚氧化乙烯月桂基醚的商标名, 具有 9.7 的 HLB; “Polawax”, 乳化蜡的商标名, 具有 8.0 的 HLB; “Span 60”, 脱水山梨糖醇单硬脂酸酯的商标名, 具有 4.7 的 HLB; “Crodesta F-160”, 为蔗糖硬脂酸酯的商标名, 具有 14.5 的 HLB。所有这些物质均可得自 Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals 和 BASF。当本发明的局部制剂含有至少一种乳化剂时, 各乳化剂以约 0.5 至约 2.5 重量%, 优选 0.5 至 2.0%, 更优选 1.0% 或 1.8% 的量存在。乳化剂优选包括硬脂醇醚 21 (约 1.8%) 和硬脂醇醚 2 (约 1.0%) 的混合物。

[0559] 局部药物组合物还可包含适当的润肤剂。润肤剂为用于防止或减轻干燥, 以及用于保护皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的物质。可使用的润肤剂包括但不限于鲸蜡醇、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂醇以及类似的润肤剂。许多种适当润肤剂为已知的, 且可使用于本文中。参见, 例如 Sagarin, Cosmetics, Science and Technology (美容用品、科学和技术), 第 2 版, 第 1 卷, 第 32-43 页 (1972), 和 1990 年 4 月 24 日颁予 Deckner 等人的美国专利号 4, 919, 934, 该两者均通过引用其整体在此并入。这些物质可得自 Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ)。

[0560] 当本发明的局部制剂含有至少一种润肤剂时, 各润肤剂以约 0.1 至 15%, 优选 0.1 至约 3.0, 更优选 0.5、1.0 或 2.5 重量% 的量存在。润肤剂优选为 1/5/2 比例的鲸蜡醇、肉豆蔻酸异丙酯和硬脂醇的混合物。润肤剂还可以是 1/2 比例的鲸蜡醇和硬脂醇的混合物。

[0561] 局部药物组合物还可包含适当抗氧化剂, 其为已知会抑制氧化作用的物质。适合根据本发明使用的抗氧化剂包括但不限于丁基羟基甲苯、抗坏血酸、抗坏血酸钠、抗坏血酸钙、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基甲苯醚、2, 4, 5-三羟基苯丁酮、4-羟甲基-2, 6-二叔丁基

苯酚、异抗坏血酸、愈创树脂、没食子酸丙酯、硫代二丙酸、硫代二丙酸二月桂基酯、叔丁基氢醌和诸如维生素 E 的生育酚,以及类似抗氧化剂,包括这些化合物的药学上可接受盐和酯。抗氧化剂优选为丁基羟基甲苯、丁基羟基甲苯醚、没食子酸丙酯、抗坏血酸,其药学上可接受的盐或酯,或其混合物。抗氧化剂最优选为丁基羟基甲苯。这些物质可得自 Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ)。

[0562] 当本发明的局部制剂含有至少一种抗氧化剂时,存在的抗氧化剂的总量为约 0.001 至 0.5 重量%,优选 0.05 至约 0.5 重量%,更有选 0.1%。

[0563] 局部药物组合物还可包含适当防腐剂。防腐剂为加入到药物制剂中以用作抗微生物剂的化合物。杀藻胺、苜索铵、氯己啶、苯酚、间甲酚、苄醇、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、苯甲酸和其各种混合物属于本领域已知的在肠胃外制剂中是有效的且可接受的防腐剂。参见,例如 Wallhausser, K. -H., *Develop. Biol. Standard*, 24 :9-28(1974) (S. Krager Basel)。防腐剂优选地选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯及其混合物。这些物质可得自 Inolex Chemical Co(Philadelphia, PA) 或 Spectrum Chemicals。

[0564] 当本发明的局部制剂含有至少一种防腐剂时,存在的防腐剂的总量为约 0.01 至约 0.5 重量%,优选约 0.1 至 0.5%,更佳为约 0.03 至约 0.15。防腐剂优选为 5/1 比例的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的混合物。当醇作为防腐剂使用时,气量通常为 15 至 20%。

[0565] 局部药物组合物还可包含适当螯合剂,以与不能横越脂质双层的金属阳离子形成复合物。适当螯合剂的实例包括乙二胺四醋酸 (EDTA)、乙二醇-双( $\beta$ -氨基乙醚)-N, N, N', N' -四醋酸 (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' -四醋酸四钾盐 (QUIN-2)。螯合剂优选为 EDTA 和柠檬酸。这些物质可得自 Spectrum Chemicals。

[0566] 当本发明的局部制剂含有至少一种螯合剂时,存在的螯合剂的总量为按重量计约 0.005%至 2.0%,优选约 0.05%至约 0.5 重量%,更优选按重量计为约 0.1%。

[0567] 局部药物组合物还可包含用于将制剂的 pH 值调节至药学上可接受的范围内的适当的中和剂。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、柠檬酸和醋酸。这种物质可得自 Spectrum Chemicals (Gardena, CA)。

[0568] 当本发明的局部制剂含有至少一种中和剂时,存在的中和剂的总量为约 0.1 重量%至约 10 重量%,优选 0.1 重量%至约 5.0 重量%,而更优选约 1.0 重量%。一般以使制剂到达所需 pH 所需要的任何量加入中和剂。

[0569] 局部药物组合物还可包含适当的增粘剂。这些组分为能够通过药剂与聚合体的相互作用,而增加含聚合体的溶液的粘度的可扩散化合物。CARBOPOL ULTREZ 10 可作为增粘剂使用。这些物质可得自 Noveon Chemicals, Cleveland, OH。

[0570] 当本发明的局部制剂含有至少一种增粘剂时,存在的增粘剂的总量为按重量计约 0.25%至约 5.0%,优选按重量计约 0.25%至约 1.0%,且更优选按重量计约 0.4%至约 0.6%。

[0571] 局部药物组合物还可包含适当的指甲渗透增强剂。指甲渗透增强剂的实例包括硫醇化合物、亚硫酸盐和亚硫酸氢盐、角质溶解剂和表面活性剂。适用于本发明中的指甲渗透

增强剂更详细地描述于 Malhotra 等人, J. Pharm. Sci., 91 :2,312-323(2002) 中,其通过引用其整体在此并入。

[0572] 局部药物组合物还可包含一种或多种适当溶剂。任何固体物质(溶质)溶解于任何液体物质(溶剂)中的能力依赖于溶质和溶剂的物理性质。当溶质和溶剂具有类似物理性质时,溶质在溶剂中的溶解度为最大。这产生了“类似相溶”的传统理解。一种极端的溶剂可表征为非极性亲脂性油,然而另一极端为极性亲水性溶剂。油性溶剂通过 Van derWals 相互作用溶解其他非极性物质,而水和其他亲水性溶剂会通过离子相互作用、偶极相互作用或氢键相互作用溶解极性物质。所有溶剂均可沿着连续图谱列出,从最低极性,即烃类,诸如癸烷,至最具极性溶剂(其为水)。溶质在具有相等极性的溶剂中将具有其最大溶解度。因此,对于在水中具有最低溶解度的药物,较低极性的溶剂将提供改善的溶解度,且具有几乎与溶质相等的极性的溶剂提供最大的溶解度。大部份药物具有中间极性,且因此在溶剂,诸如丙二醇或乙醇中经历最大的溶解度,所述溶剂的极性明显比水小。如果药物在丙二醇(例如 8% (w/w)) 中的溶解度比在水(例如 0.1% (w/w)) 中大,则与纯丙二醇比较,将水加入至丙二醇中应降低溶剂混合物的药物溶解度的最高量。与优越溶剂中的最大溶解度比较,将不良溶剂加入至优越溶剂中将降低混合物的最大溶解度。

[0573] 当化合物掺入局部制剂中时,活性成分在制剂中的浓度受可活性组分在所选择的溶剂和/或载体中的溶解度限制。非亲脂性药物通常在药学上可接受的溶剂和/或载体中显示出极低的溶解度。例如,本发明中的一些化合物在水中的溶解度低于 0.00025% 重量/重量。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低于约 2% 重量/重量。在本发明的一个实施方案中,二乙二醇单乙醚(DGME)为用于溶解本发明的化合物的溶剂。认为可使用于该制剂中的本发明的化合物在 DGME 中具有约 10% 重量/重量至约 25% 重量/重量的溶解度。在另一个实施方案中,DGME 水共溶剂系统用于溶解本发明化合物。当加入水时,DGME 的溶剂能力会下降;但是,可设计 DGME/水共溶剂系统以保持约 0.1% 至约 5% 重量/重量活性成分的所需浓度。活性组分优选地以约 0.5% 至约 3% 重量/重量,且更优选约 1% 重量/重量存在于如此施用的局部制剂中。由于 DGME 比水不易挥发,故当施用,局部制剂蒸发,活性剂在乳膏制剂中变得更加可溶。这种增加的溶解度降低因药物沉淀于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄表面上所造成的生物利用率降低的可能性。

[0574] 液体形式,诸如适合局部施用或适合美容应用的洗剂,可包含具有缓冲剂、悬浮剂和分散剂、增稠剂、渗透增强剂以及类似药剂的适当的水媒介物或非水媒介物。诸如乳膏或糊剂或其类似物的固体形式可包含,例如任何下列成分,水、油、与表面活性剂作为基质的醇或油脂、诸如聚乙二醇的聚合体、增稠剂,固体以及类似成分。液体或固体制剂可包括增强的递送工艺,诸如脂质体、微粒体、微海绵以及类似物。

[0575] 此外,可使用持续释放系统,诸如含有治疗剂的固体疏水性聚合体的半透性基质递送化合物。已确定多种持续释放物质,且为本领域技术人员所公知。

[0576] 根据本发明的实践的局部治疗方案包括在施用位置处,每日一至数次将组合物直接施用至皮肤、指甲、毛发、爪或蹄。

[0577] 本发明的制剂可用以治疗、改善或预防与细菌感染、痤疮、炎症以及类似疾病相关的症状或病征。

[0578] 在示例性的实施方案中,药物制剂包含简单溶液。在示例性的实施方案中,简单溶

液包括醇。在示例性的实施方案中,简单溶液包括醇和水。在示例性的实施方案中,醇为乙醇、乙二醇、丙醇、聚丙二醇、异丙醇或丁醇。在另一个示例性的实施方案中,简单溶液为选自约 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%乙醇的成员。

[0579] 在示例性的实施方案中,药物制剂为漆。请关于漆的制备的更多信息,参见 Remington, 同上。

[0580] 在示例性的实施方案中,化合物以约 0.5%至约 15%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 0.1%至约 12.5%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 1%至约 10%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 1%至约 5%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 0.5%至约 5%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 0.5%至约 7.5%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 5%至约 7.5%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 2%至约 8%的浓度存在于所述药物制剂中。在示例性的实施方案中,化合物以约 4%至约 9%的浓度存在于所述药物制剂中。

#### [0581] X. b) 其他活性剂

[0582] 以下为可加入到本发明的局部药物制剂中的美容用剂和药用剂的实例。下列药剂为已知化合物,且易于商业获得。

[0583] 消炎剂包括但不限于没药醇、曼秀雷敦、氨苯砜、芦荟、氢化可的松及类似消炎剂。

[0584] 维生素包括但不限于维生素B、维生素E、维生素A、维生素D以及类似维生素,和维生素衍生物,诸如他扎罗汀、卡泊三烯、维甲酸、阿达帕林及类似衍生物。

[0585] 抗衰老剂包括但不限于尼克酰胺、视黄醇和类视黄醇衍生物、AHA、抗坏血酸、硫辛酸、辅酶 Q 10、 $\beta$  羟酸、水杨酸、铜结合肽、二甲氨基乙基 (DAEA) 及类似药剂。

[0586] 防晒剂和 / 或晒伤舒解剂 (sunburn relief agent) 包括但不限于 PABA、荷荷芭、芦荟、帕地马酯 O、甲氧基肉桂酸酯、盐酸普沙胺 (proxamine)、利多卡因及类似药剂。无阳光晒黑剂 (Sunless tanning agent) 包括但不限于二羟基丙酮 (DHA)。

[0587] 牛皮癣治疗剂和 / 或痤疮治疗剂包括但不限于水杨酸、过氧化苯甲酰、煤焦油、一硫化硒、氧化锌、吡啶硫酮 (锌和 / 或钠)、他扎罗汀、卡泊三烯、维甲酸、阿达帕林及类似药剂。

[0588] 有效控制或改善角质化作用的药剂包括但不限于:维甲酸、他扎罗汀和阿达帕林。

[0589] 局部施用包含本发明的化合物 / 活性剂和任选地这些其他药剂中的至少一种的组合物。在初期应用中,这导致本发明化合物和任何其他活性剂作用于并治疗皮肤、指甲、毛发、爪或蹄。

[0590] 可选地,局部施用的活性剂的任一种还可通过透皮途径全身地递送。

[0591] 在这种组合物中,其他的美容上或药学上有效的药剂,诸如消炎剂、维生素、抗衰老剂、防晒剂和 / 或痤疮治疗剂,例如,经常为较少组分 (按重量计从约 0.001%至约 20%,或优选地按重量计约 0.01%至约 10%),而其余部分为有助于形成所需剂型的各种媒介物

或载体和加工助剂。

[0592] X. c) 测试

[0593] 用于本文中所述药物制剂的优选化合物具有某些药理学性质。这种性质包括但不限于低毒性、低血清蛋白结合和所需的体外和体内半衰期。测定可用于预测这些所需的药理学性质。用于预测生物利用度的测定包括跨人肠细胞单层,包括 Caco-2 细胞单层的运输。可由白蛋白结合测定预测血清蛋白结合。这种测定描述于 Oravcova 等人的综述 (1996, J. Chromat. B677 :1-27) 中。化合物半衰期与化合物的给药频率成反比。可由如由 Kuhnz 和 Gieschen 所描述的脂质体半衰期的测定预测化合物的体外半衰期 (Drug Metabolism and Disposition, (1998) 第 26 卷,第 1120-1127 页)。

[0594] 可在细胞培养物或实验动物中,通过标准医药程序测定这种化合物的毒性和治疗功效,例如测定 LD<sub>50</sub>(达 50%群体致死的剂量)和 ED<sub>50</sub>(在 50%群体中治疗有效的剂量)。毒性与疗效之间的剂量比为治疗指数,且其可以 LD<sub>50</sub>与 ED<sub>50</sub>之间的比例表示。优选显示高治疗指数的化合物。得自这些细胞培养物测定和动物研究的数据,可用于配制用于人类的一系列剂量。这种化合物的剂量优选地属于一系列的循环浓度,其包括具有极少或无毒性的 ED<sub>50</sub>。剂量可在此范围内根据采用的单位剂型和所使用的施用途径而改变。正确制剂、施用途径和剂量可由各个医生依据患者的症状来选择(参见,例如 Fingl 等人,1975,“The Pharmacological Basis of Therapeutics(治疗的药理学基础)”,第 1 章,第 1 页)。

[0595] X. d) 施用

[0596] 对于本发明的方法中所使用的任何化合物,由本文中所公开的细胞培养物测定最初估计治疗有效剂量。例如,剂量可在动物模式中配制,以实现包括在细胞培养物中确定的 EC<sub>50</sub>(50%增加的有效剂量)的循环浓度范围,所述 EC<sub>50</sub>即实现细菌细胞生长的半数最大抑制的测试化合物的浓度。这种信息可用于更精确地测定可用于人的剂量。

[0597] 一般而言,通过充当类似作用的药剂的任何被接受的施用模式以治疗上或美容上有效的量施用,通过本文中所述的方法,并由本文中所述的中间物所制备的化合物。但是,应理解,任何特定患者的具体剂量水平将依据多种因素,包括所采用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄速率、药物组合、经受治疗的特定疾病的严重性和处方医师的判断。可一天一次或两次,或至多一天 3 或 4 次施用药物。

[0598] 剂量和间隔可个别地调整,以提供足以保持细菌细胞生长抑制效应的活性部份的血浆水平。全身性施用的一般患者剂量范围为 0.1 至 1000mg/天,优选 1-500mg/天,更优选 10-200mg/天,甚至更优选 100-200mg/天。依据患者体表面积陈述,一般剂量范围为 50-91mg/m<sup>2</sup>/天。

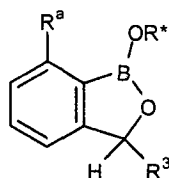
[0599] 制剂中的化合物的量可在本领域技术人员所采用的全范围内改变。通常,根据重量百分比(重量%)计,制剂将含有占总制剂约 0.01-10 重量%的药物,其中其余部分为一种或多种适当的药物赋形剂。化合物优选以约 0.1-3.0 重量%,更优选约 1.0 重量%的水平存在。

[0600] 以下,本文归纳了示例性的实施方案。

[0601] 在示例性的实施方案中,本发明提供了具有根据下式的结构的化合物或其盐:

[0602]

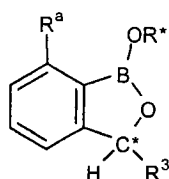




[0603] 其中  $R^*$  为选自 H 和负电荷的成员； $R^3$  为选自 H、氰基、取代的或未取代的硝基烃基和取代的或未取代的氨基烃基的成员； $R^a$  为选自 H 和  $-YR^5$  的成员；其中 Y 为选自 O 和 S 的成员； $R^5$  为选自 H、取代的或未取代的烃基和取代的或未取代的杂烃基的成员；条件是  $R^a$  和  $R^3$  不能都为 H；条件是  $R^a$  和  $R^*$  与它们所连接的原子一起任选地组合以形成 6- 至 10- 元取代的或未取代的杂环烃基环；且条件是当  $R^3$  为 H 时， $R^a$  不具有选自以下成员的结构：未取代的苯氧基、 $-OCH_2COOH$ 、甲氧基、乙氧基，条件是当  $R^a$  为 H 时， $R^3$  不为氰基。

[0604] 在示例性的实施方案中，根据以上段落，具有根据下式的结构：

[0605]



[0606] 其中  $C^*$  为碳原子，条件是当  $R^3$  不为 H 时， $C^*$  为具有选自 (R) 和 (S) 成员的构型的立构中心。

[0607] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^3$  为  $-(CR^{20}R^{21})_nNR^{22}R^{23}$ ，其中 n 为选自 1 至 10 的整数；每个  $R^{20}$  和每个  $R^{21}$  为独立地选自 H、 $R^{26}$ 、 $OR^{26}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ 、 $SR^{26}$ 、 $-S(O)R^{26}$ 、 $-S(O)_2R^{26}$ 、 $-S(O)_2NR^{26}R^{27}$ 、 $-C(O)R^{27}$ 、 $-C(O)OR_{27}$ 、 $-C(O)NR^{26}R^{27}$  的成员； $R^{22}$  和  $R^{23}$  为独立地选自 H、 $-S(O)R^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$ 、 $-C(O)R^{28}$ 、 $-C(O)OR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、硝基、卤素、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员；其中每个  $R^{26}$ 、每个  $R^{27}$ 、每个  $R^{28}$  和每个  $R^{29}$  为独立地选自 H、硝基、卤素、氰基、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。

[0608] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，n 为选自 1 至 5 的整数。

[0609] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，n 为 1。

[0610] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{20}$  为取代的或未取代的烃基。

[0611] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{20}$  为未取代的烃基。

[0612] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{20}$  为  $C_1-C_4$  未取代的烃基。

[0613] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{20}$  为甲基。

[0614] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{21}$  为 H。

[0615] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{23}$  为 H。

[0616] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^3$  为选自氰基和  $-CH_2NO_2$  的成员。

[0617] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{22}$  为选自  $-C(O)R^{28}$  和  $-C(O)$

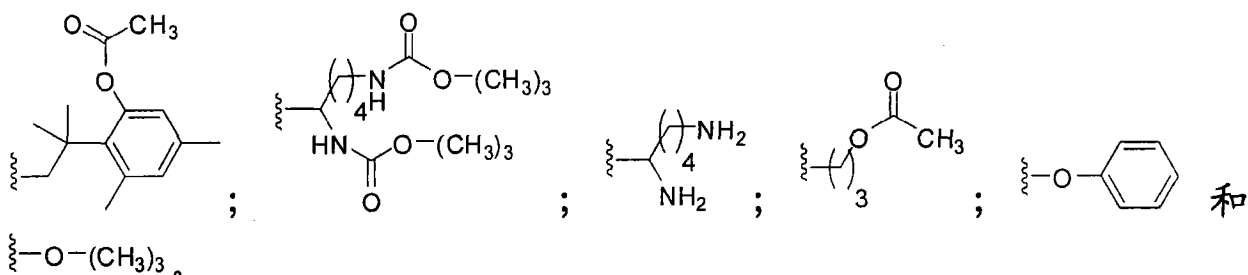
OR<sup>28</sup> 的成员。

[0618] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,R<sup>28</sup>为选自取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基和取代的或未取代的芳基的成员。

[0619] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,R<sup>28</sup>为选自-(CR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>)<sub>m</sub>R<sup>32</sup>的成员,其中R<sup>32</sup>为选自取代的或未取代的芳基、-NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>和OR<sup>33</sup>的成员,其中m为选自0至10的整数;每个R<sup>33</sup>和每个R<sup>34</sup>为独立地选自H、硝基、卤素、氰基、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。

[0620] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,R<sup>28</sup>为选自以下的成员

[0621]



[0622] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,R<sup>5</sup>为:
$$:R^{12}-\left(\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ R^{11} \end{array}\right)_a$$
其中

a为选自1至10的成员;每个R<sup>10</sup>和每个R<sup>11</sup>为选自H、取代的或未取代的烃基、OH和NH<sub>2</sub>的成员;R<sup>12</sup>为选自H、R<sup>7</sup>、卤素、氰基、脒基、OR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、SR<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>的成员;其中每个R<sup>7</sup>和每个R<sup>8</sup>为独立地选自H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。

[0623] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,a为选自1至5的整数。

[0624] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,a为选自2至4的整数。

[0625] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,每个R<sup>10</sup>和每个R<sup>11</sup>为选自H、取代的或未取代的烃基、OH和NH<sub>2</sub>的成员。

[0626] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,每个R<sup>10</sup>和每个R<sup>11</sup>为选自H、羟基烃基和NH<sub>2</sub>的成员。

[0627] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,至少一个R<sup>10</sup>或R<sup>11</sup>为选自羟基烃基和NH<sub>2</sub>的成员。

[0628] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,每个R<sup>10</sup>和每个R<sup>11</sup>为H。

[0629] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,R<sup>12</sup>为选自H、氰基、脒基、-N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、OR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>的成员;每个R<sup>7</sup>和每个R<sup>8</sup>为独立地选自H、取代的或未取代的烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代的或未取代的环烃基、取代的或未取代的杂环烃基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员。

[0630] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,每个R<sup>7</sup>和每个R<sup>8</sup>为独立地选自H、-C(O)R<sup>9</sup>、-C(O)NHR<sup>9</sup>、取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烃基、取代的或未取代的杂烃基、取代

的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基的成员；其中  $R^9$  为取代的或未取代的  $C_1-C_4$  烷基。

[0631] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，选自  $R^7$  和  $R^8$  的至少一个成员为独立地选自  $-C(O)R^9$  和  $-C(O)NHR^9$  的成员；其中  $R^9$  为取代的或未取代的  $C_1-C_4$  烷基。

[0632] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^{12}$  为选自  $OH$ 、 $NH_2$ 、甲基、乙基、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、氰基、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、4-(甲氧基)苯基、苄基、 $-NHC(O)OCH_2Ph$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$  和  $-C(NH_2)(NH)$  的成员。

[0633] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，当  $R^{12}$  包括  $OR^7$  时，所述  $R^7$  包括羟基保护基；且当  $R^{12}$  包括  $NR^7R^8$  时，所述  $R^7$  或  $R^8$  中的至少一个包括氨基保护基。

[0634] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^3$  为选自  $H$ 、 $-CH_2NH_2$  和  $-CH_2NO_2$  的成员；且  $R^{12}$  为选自  $OH$ 、 $NH_2$ 、甲基、乙基、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、氰基、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、4-(甲氧基)苯基、苄基、 $-NHC(O)OCH_2Ph$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$  和  $-C(NH_2)(NH)$  的成员。

[0635] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个， $R^3$  为选自  $H$ 、 $-CH_2NH_2$  和  $-CH_2NO_2$  的成员；且  $R^a$  为选自  $H$ 、 $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3OH$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CN$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NHCH_3$ 、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_4OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3C(O)OH$ 、 $-O(CH_2)_4NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$ 、 $-OCH_2Ph$  (4-甲氧基)、 $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3C(NH_2)(NH)$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-OCH_2C(O)OH$  和  $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$  的成员。

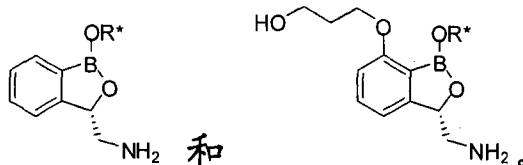
[0636] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，当  $R^3$  为  $H$  时， $R^a$  为选自  $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CN$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NHCH_3$ 、 $-O(CH_2)_4OH$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3C(O)OH$ 、 $-O(CH_2)_4NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$ 、 $-OCH_2Ph$  (4-甲氧基)、 $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$  和  $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$  的成员；当  $R^3$  为  $-CH_2NH_2$  时， $R^a$  为选自  $H$ 、 $-O(CH_2)_3OH$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_4NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NH_2$  的成员；且当  $R^3$  为  $-CH_2NO_2$  时， $R^a$  为选自  $-O(CH_2)_3CN$  和  $-OCH_2CH_3$  的成员。

[0637] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，当  $R^3$  为  $H$  时， $R^a$  为选自  $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CN$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NHCH_3$ 、 $-O(CH_2)_4OH$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3C(O)OH$ 、 $-O(CH_2)_4NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$  的成员；当  $R^3$  为  $-CH_2NH_2$  时， $R^a$  为选自  $H$ 、 $-O(CH_2)_3OH$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-OCH_3$  的成员。

[0638] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，当  $R^3$  为  $H$  时， $R^a$  为选自  $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3CN$ 、 $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3NHCH_3$  的成员；且当  $R^3$  为  $-CH_2NH_2$  时， $R^a$  为选自  $H$ 、 $-O(CH_2)_3OH$  和  $-OCH_2CH_3$  的成员。

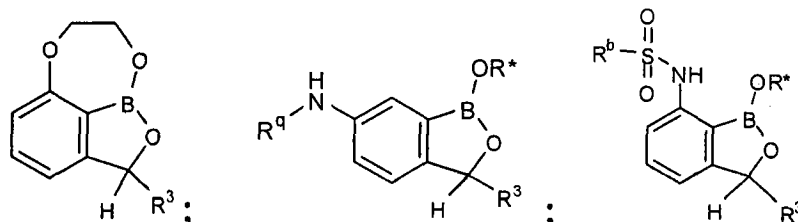
[0639] 在示例性的实施方案中，根据以上段落中的任何一个，结构为选自以下的成员

[0640]



[0641] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明一种化合物或其盐,所述化合物具有根据选自以下成员的下式的结构:

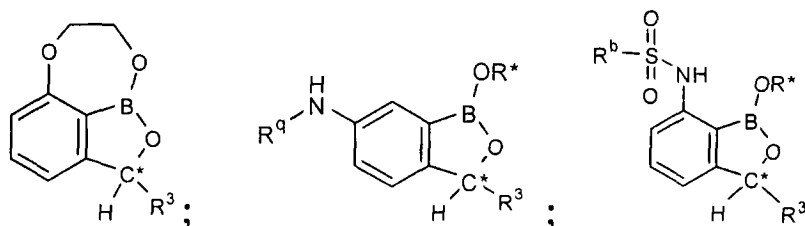
[0642]



[0643]  $R^*$  为选自 H 和负电荷的成员;  $R^a$  为选自 H 和  $-\text{SO}_2-\text{R}^b$  的成员;  $R^b$  为选自未取代的苯基和未取代的吡啶基的成员;  $R^3$  为选自 H、氰基、取代的或未取代的硝基烷基和取代的或未取代的氨基烷基的成员。

[0644] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,具有根据选自以下成员的结构式:

[0645]



[0646] 其中  $C^*$  为碳原子;条件是当  $R^3$  不为 H 时,  $C^*$  为具有为选自 (R) 和 (S) 的成员的构型的立构中心。

[0647] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,  $R^3$  为选自 H、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  和  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  的成员。

[0648] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,  $R^*$  为 H。

[0649] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,  $R^3$  不为 H,且所述  $C^*$  立构中心以 (S) 构型存在。

[0650] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,其中  $R^3$  为  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0651] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述烃基为选自直链烃基和支链烃基的成员,且其中所述杂烃基为选自直链杂烃基和支链杂烃基的成员。

[0652] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种组合物,其包括:a) 本文描述的化合物的第一立体异构体,其中  $R^3$  不为 H;b) 所述第一立体异构体的至少一种其他立体异构体;其中所述第一立体异构体以相对于所述至少一种其他立体异构体的至少 80% 的对映体过量存在。

[0653] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述对映体过量为至少 92%。

[0654] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述第一立体异构体的  $C^*$

立构中心以 (S) 构型存在。

[0655] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,  $R^3$  为  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0656] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种包括本文描述的化合物的组合物,其中  $R^3$  不为 H,且所述  $C^*$  立构中心以 (S) 构型存在,且所述组合物基本不含所述化合物的对映体。

[0657] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种包括本文描述的化合物的组合物,其中所述组合物基本不含所述化合物的对映体。

[0658] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种组合物,其包括本文描述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种其他治疗活性剂。

[0659] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述混合物是单位剂型。

[0660] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种药物制剂,其包括:a) 本文描述的化合物或其药学上可接受的盐;和 b) 药学上可接受的赋形剂。

[0661] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述药物制剂为单位剂型。

[0662] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种抑制酶的方法,其包括:使所述酶与本文描述的化合物接触,由此抑制所述酶。

[0663] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种抑制酶的方法,其包括:使所述酶与本文描述的药物制剂接触,由此抑制所述酶。

[0664] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述酶为包括编辑结构域的 t-RNA 合成酶。

[0665] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述酶为亮氨酸 t-RNA 合成酶。

[0666] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种杀死微生物和/或防止微生物生长的方法,其包括:使所述微生物与有效量的本文描述的化合物接触,由此杀死所述微生物和/或防止所述微生物生长。

[0667] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种杀死微生物和/或防止微生物生长的方法,其包括:使所述微生物与有效量的本文描述的药物制剂接触,由此杀死所述微生物和/或防止所述微生物生长。

[0668] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述微生物为细菌。

[0669] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种治疗和/或预防动物的疾病的方法,其包括:向所述动物施用治疗有效量的本文描述的化合物,或其药学上可接受的盐,由此治疗和/或预防所述疾病。

[0670] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,本发明提供了一种治疗和/或预防动物的疾病的方法,其包括:向所述动物施用治疗有效量的本文描述的药物制剂,或其药学上可接受的盐,由此治疗和/或预防所述疾病。

[0671] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述疾病为肺炎。

[0672] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述动物为人。

[0673] 在示例性的实施方案中,根据以上段落中的任何一个,所述盐为药学上可接受的盐。

[0674] 本发明通过下文的实施例进一步说明。实施例并不意定义或限制本发明的范围。

## 实施例

[0675] 所使用的全部溶剂均为商业上可得的,并无需进一步纯化而使用。反应通常使用无水溶剂,在 N<sub>2</sub> 的惰性气氛下操作。

[0676] 对于质子在 400MHz、对于碳 -13 在 100MHz 和对于氟 -19 在 376MHz 下,在装有 Varian 400ATB PFG 探针,具有 Oxford AS400 光谱仪的 Varian 300MercuryPlus 工作站上记录 <sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C 和 <sup>19</sup>F NMR 光谱。所有氘化溶剂通常均含有 0.03% 至 0.05% v/v 四甲基硅烷,其作为参考信号使用(对于 <sup>1</sup>H 和 <sup>13</sup>C,均设定在 δ 0.00 下)。

[0677] 如果商业上可得,则化合物使用 ChemDraw 7.0 或其目录名称命名。

[0678] 120°C 下,在由 Alliance 2795(LC) 和 Waters Micromass ZQ 检测器组成的 Waters MS 上记录质谱。该质谱仪装有以正或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在 m/z = 100-1000 之间,以 0.3 秒的扫描时间扫描。

[0679] 对 C、H 和 N 组成的元素分析使用 Costech 仪器元素燃烧系统 ECS4010,以 100mL/分钟(14psi)的氦流量、氧 20mL/分钟(10psi)、空气 25psi 和 50mL/分钟的涤气进行。所报告的分析为两次操作的平均。

[0680] HPLC 分析在具有 Waters 717Plus 自动取样器和 Waters 2996 光二极管阵列检测器的 Water 600 控制器系统上进行。所使用的管柱为 ACE C<sub>18</sub>, 5 μm, 4.6x 150 毫米。应用线性梯度,在 95% A(A:在水中的 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) 下开始,并在 90% B(B:MeCN) 下终止,历经 6 分钟,然后保持在 90% B 下,直到 10 分钟标示为止。然后,使柱在 3 分钟内再次平衡至 95 : 5,且总操作时间为 20 分钟。柱温为室温,且流速为 1.0mL/分钟。二极管阵列检测器扫描 200-400nm。对于需要基线扣除的高纯度试样,应用线性梯度,在 99% A(A:在水中的 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) 下开始,并在 90% B(B:MeCN) 下终止,历经 15 分钟。然后,使柱在 3 分钟内再次平衡至 99% A,且总操作时间为 23 分钟。柱温为室温,且流速为 1.0mL/分钟。二极管阵列检测器扫描 200-400nm。在要被测定纯度的试样前,立即操作空白 MeOH 试样:然后将其扣除,以获得基线扣除色谱图。

[0681] 薄层色谱法(TLC)在 Mancheray-Nagel 的 **Alugram®** (硅胶 60F<sub>254</sub>) 上进行,且通常使用 UV 以显示点。其他显像方法也用于一些实例中。在这些实例中,TLC 板用碘(通过加入大约 1 克 I<sub>2</sub> 至 10 克硅胶中,并充分混合而产生)、香草醛(通过使约 1 克香草醛溶解于 100mL 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中而产生)、高锰酸钾(通过使 1.5 克 KMnO<sub>4</sub> 和 10 克 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶解于 1.25mL NaOH 和 200mL H<sub>2</sub>O 中而产生)、茛三酮(可购自 Aldrich) 或魔术染料(Magic Stain)(通过在 450mL H<sub>2</sub>O 和 50mL 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中充分混合 25 克 (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> · 4H<sub>2</sub>O、5g (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(IV)(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> 而产生)展色,以显示化合物。通常使用 Silicycle 的 40-63 μm(230-400 网目)硅胶,按照类似 Still 等人公开的技术进行快速色谱。用于快速色谱或薄层色谱(TLC)的典型溶剂为 CHCl<sub>3</sub>/MeOH、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、EtOAc/MeOH 和己烷/EtOAc 的混合物。在 **Biotage®** 上,使用 Biotage C<sub>18</sub> 药筒和 H<sub>2</sub>O/MeOH 梯度(通常自 5% MeOH/H<sub>2</sub>O 至 90% MeOH/H<sub>2</sub>O 洗脱)进行反相快速色谱。

[0682] 在使用 Waters 2487 二极管阵列的 Waters 制备型 LC 4000 系统上,或在 Waters LC 模组 1plus 上进行制备型色谱。所使用的柱为 Waters x Terra 制备型 C<sub>18</sub>, 5 μm, 30x 100mm、Phenomenex Luna C<sub>18</sub>, 5 μm, 21.6x 250mm, 或 Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>, 5 μm, 100x

30mm。使用具有 MeCN/H<sub>2</sub>O (含有 0.1% TFA、0.1% AcOH、0.1% HCO<sub>2</sub>H 或 0.1% NH<sub>4</sub>OAc 的水) 的狭窄梯度, 以在大约 20mL/ 分钟的流速和 20-30 分钟之间的总操作时间下洗脱化合物。

[0683] 关于对映体过量测定, 例如 A2 和 A49, 在使用 Waters 717+ 自动取样器和 Waters 996 光二极管阵列检测器的 Waters 600 控制器和多溶剂传输系统上进行手性 HPLC 分析, 使用 Crownpak CR(+) 柱, 用 85 : 15pH 1 高氯酸在 H<sub>2</sub>O/MeOH 中的流动相洗脱。通过将 16.3g 70% 高氯酸加入到 1L 蒸馏 H<sub>2</sub>O 中产生 pH 1 高氯酸。

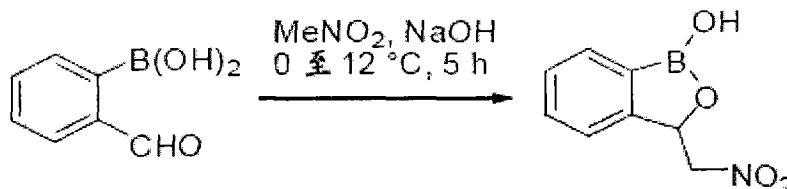
[0684] 所使用的起始物质可得自商业来源, 或根据文献程序制备, 并具有根据所报道的那些程序的实验数据。例如, 6-氨基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇 (C50) 可根据美国专利公布 US20060234981 和 US20070155699 中所述的方法合成。

[0685] 实施例 1

[0686] 盐酸 3-氨基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇) (A1)

[0687] 3-硝基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇

[0688]



[0689] 10°C 下, 将 2-甲酰基苯基硼酸 (3g, 20.0mmol) 加入到氢氧化钠 (850mg, 1.05 当量) 在 10mL 水中的溶液内。将硝基甲烷 (1.1mL, 1 当量) 加入到该悬浮液中, 然后升至室温, 并搅拌。30 分钟后, 使反应在冰浴中冷却, 并用 3M HCl 酸化。过滤白色沉淀物, 并空气干燥成 3.2g (82.9%) 3-(硝基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇。

[0690] 熔点 122-127 °C。<sup>1</sup>H NMR 300MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48(s, 1H), 7.71-7.74(d, J = 6.9Hz, 1H), 7.47-7.54(m, 2H) 7.39(t, J = 7.65Hz, 1H) 5.73-7.78(dd, J = 2.7, J = 9.0Hz, 1H), 5.30-5.35(dd, J = 3.0, J = 13.5Hz, 1H), 4.52-4.59(dd, J = 13.5, J = 9.3Hz, 1H)。MS ESI(-) 192[M-H]。

[0691]



[0692] 使用 10% 钯 / 碳的盐酸 3-氨基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇) (A1) 合成

[0693] 使 3-(硝基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇 (0.5g, 2.59mmol) 溶于无水乙醇中, 并以 N<sub>2</sub> 冲洗。加入催化量的 10% 钯 / 碳, 并将反应混合物通过气瓶以 H<sub>2</sub> 冲洗 3x。在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌 24 小时, 然后经过硅藻土过滤, 加入 2mL 水, 并在真空中浓缩成灰色固体。将该物质溶于最少量的无水乙醇中, 以浓盐酸中和, 然后加入醚, 以使标题化合物沉淀, 为白色固体。空气干燥成 295mg (57.1%)。

[0694] 熔点 201-205 °C。<sup>1</sup>H NMR 300MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59(bs, 1H), 8.33(bs, 3H), 7.81-7.83(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.35-7.50(m, 3H), 5.34-5.37(d, J = 10.2Hz, 1H), 3.46(m,

1H), 2.71 (m, 1H)。MS ESI (-) 162 [M-H], ESI (+) 164 [M+H]。

[0695] 使用 Raney 镍的盐酸 3-氨基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A1) 的合成

[0696] 向 3-(硝基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇 (965mg, 5mmol) 在乙醇 (30mL) 中的溶液内, 加入氨 (在乙醇中 2M 溶液, 18mL, 36mmol) 和 Raney2800 镍 (1/3 茶匙水中的浆液)。使反应混合物在 45 气氛下, 在室温下接受氢化 2 小时。经过硅藻土过滤所形成的混合物, 并使滤液在真空中浓缩, 产生粗胺。使胺溶于二氧六环 (10mL) 中, 并加入 HCl (4M, 在二氧六环中, 5mL, 20mmol)。1 小时后, 使该悬浮液浓缩, 且所形成的固体用己烷, 然后用醚洗涤, 产生盐酸 3-(氨基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇 (917mg, 4.6mmol, 92% 产率), 为白色固体。

[0697] 盐酸 3-(氨基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇的重结晶

[0698] 使盐酸 3-(氨基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇 (1.0g) 溶于热水 (3mL) 中, 然后加入热乙腈 (约 25 至 30mL), 直到留下乳状悬浮液。使乳状溶液冷却至室温, 其中再加入 70-80mL 乙腈。30 分钟后, 滤出绒毛状白色悬浮液, 并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤, 以产生 680mg 纯盐酸 3-(氨基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇。

[0699] 使用氢氧化钡的盐酸 3-氨基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A1) 的合成

[0700] 使 3-(硝基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇 (25g, 130mmol) 溶于醋酸中, 并置于 500mL 帕尔烧瓶中。加入 4g 20 重量% 氢氧化钡 / 碳, 并将反应混合物以 H<sub>2</sub> 气体冲洗 3x。装入 50psi H<sub>2</sub>, 并振荡 36 小时, 然后过滤去除催化剂, 并在真空中蒸发。将该残留物溶于 100mL 二氯甲烷中, 且以 50mL 在二氧六环中的 4M HCl 酸化, 使粗盐酸盐沉淀。加入 30mL 甲基叔丁基醚, 使残留产物沉淀。在 60°C 下, 使粗制物通过溶于 1 : 2H<sub>2</sub>O/ACN 中, 然后加入 ACN, 直到达到饱和点来重结晶。冷却至室温, 产生 13g 盐酸 3-(氨基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇, 为微细白色结晶 (50.3%)。

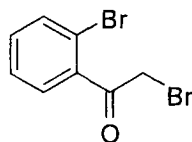
[0701] 关于选择催化剂的考量

[0702] 3-(硝基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1(3H)-醇的合成可在多种氢化条件下完成。以 10% Pd/C 在气瓶下的催化氢化作用为高度可变的, 而在一些情况中为失败的。一般而言, 较高氢压力为驱动还原完成所必须的。已发现, 硝基部分与硼原子形成复合物, 并推测这会使还原成胺复杂化。使用氨作为共溶剂破坏这种复合物, 且促进在大气压或高压下的还原。使用 Raney 镍作为催化剂具有显著地加速反应时间的优点, 但其具有高度自燃性, 而必须保持潮湿以避免火灾危险。大规模 (25g) 的还原已在帕尔装置中, 使用氢氧化钡催化剂和醋酸作为溶剂来完成。该方法提供良好产率, 且冲击了 Raney 镍的速度和钡 / 碳的易于使用间的平衡。

[0703] 盐酸 (R)-3-氨基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A60) 2-溴-1-(2-溴苯基) 乙酮

[0704]





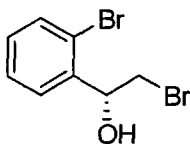
1

[0705] 参考文献 -Chem. Pharm. Bull., 1992, 40 (5), 1170-1176。室温下, 将溴 (12.6mL, 0.246mol, 1.0 当量) 缓慢加入到乙醚 (250mL) 中的 2'-溴苯乙酮 (48.9g, 0.246mol, 1.0 当量) 内, 并搅拌 2 小时。加入水 (500mL), 并将反应混合物搅拌, 直到橙色褪色。分离各相, 且以乙醚 (3x 250mL) 萃取水层。将合并的有机相以盐水 (250mL) 洗涤, 以  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 以获得 (1), 为橘色油状物 (65g, 95%)。

[0706] TLC(20%  $Et_2O$  : 石油醚)  $R_f = 0.61$ ;  $\delta_H$  (300MHz,  $CDCl_3$ ) 7.62(1H, dd,  $J = 7.7, 1.2$ Hz), 7.49-7.31(3H, m), 4.49(2H, s)。

[0707] (R)-2-溴-1-(2-溴苯基)乙醇

[0708]



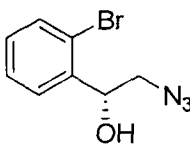
2

[0709] 将 (R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷 (10.3mL, 1.0M, 在甲苯中, 10.3mmol, 0.11 当量) 加入到搅拌的 (1) (26.0g, 93.5mmol, 1.0 当量) 的 THF (250mL) 溶液内。使反应混合物冷却至  $-10^\circ C$ , 其中加入  $BH_3 \cdot THF$  (112mL, 1.0M, 在 THF 中, 112.3mmol, 1.20 当量), 历经 4 小时。将反应混合物在  $-10^\circ C$  下再搅拌 45 分钟, 然后加入甲醇 (130mL)。使反应混合物在减压下浓缩。使所形成的残留物经受快速柱色谱 (10%  $Et_2O$  : 石油醚), 以提供产物 (2), 为淡黄色油状物 (25.1g, 96%)。

[0710] TLC(10%  $Et_2O$  : 石油醚)  $R_f = 0.20$ ;  $\delta_H$  (300MHz,  $CDCl_3$ ) 7.40(1H, d,  $J = 7.78$ Hz), 7.32(1H, d,  $J = 7.9$ Hz), 7.15(1H, t,  $J = 7.5$ Hz), 6.97(1H, t,  $J = 7.6$ Hz), 5.05(1H, td,  $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.56(1H, dd,  $J = 10.5, 2.6$ Hz), 3.20(1H, dd,  $J = 10.5, 8.8$ Hz), 3.01-2.92(1H, m)。

[0711] (R)-2-叠氮-1-(2-溴苯基)乙醇

[0712]



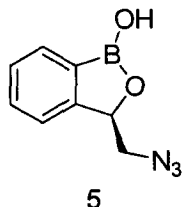
4

[0713] 参考文献 -Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 3633-3639。室温下, 将叠氮化钠 (3.5g, 54.4mmol, 1.05 当量) 加入到 (2) (14.5g, 51.8mmol, 1.00 当量) 在 DMF (55mL) 中的溶液内。然后, 将反应混合物加热至  $80^\circ C$ , 历经 24 小时。加入水 (150mL), 然后, 以乙醚 (3x 150mL) 萃取该溶液。将合并的有机相以盐水 (50mL) 洗涤, 以  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。使残留物经受快速柱色谱 (15%  $Et_2O$  : 石油醚), 以产生 (4), 为黄色油状物 (9.5g,

76%)。

[0714] TLC(15% Et<sub>2</sub>O : 石油醚) R<sub>f</sub> = 0.36 ; δ<sub>H</sub>(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.64(1H, dd, J = 7.8, 1.4Hz), 7.56(1H, dd, J = 7.9, 1.1Hz), 7.40(1H, dt, J = 7.6, 0.8Hz), 7.21(1H, dt, J = 7.7, 1.7Hz), 5.28(1H, d, J = 8.0Hz), 3.60(1H, dd, J = 12.7, 2.8Hz), 3.37(1H, dd, J = 12.7, 8.2Hz), 2.68(1H, bs).

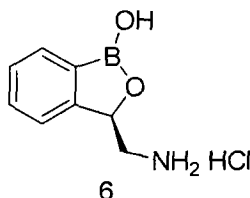
[0715]



[0716] 向(4) (9.3g, 38.4mmol, 1.00 当量) 在甲苯 (300mL) 中的溶液内, 加入硼酸三异丙酯 (13.3mL, 57.6mmol, 1.50 当量)。反应烧瓶具有连接的 Dean 和 Stark 冷凝器, 并使反应混合物回流, 以移除大约 300mL 液体。使暗色反应混合物冷却至室温, 其中加入 THF (250mL), 然后冷却至 -78°C。-78°C 下, 将正丁基锂 (17.7mL, 2.5M, 在己烷中, 44.2mmol, 1.15 当量) 滴加至反应混合物中, 然后在该温度下搅拌 30 分钟。然后, 使反应混合物升至室温, 其中, 将其搅拌 3 小时, 然后用 6M HCl (30mL) 淬灭。使反应混合物在减压下浓缩, 并使所形成的残留物经受快速柱色谱 (20% Et<sub>2</sub>O : 石油醚至 30% Et<sub>2</sub>O : 石油醚), 以获得产物 (5), 为粘稠黄色油状物 (4.9g, 67%)。

[0717] TLC(40% Et<sub>2</sub>O : 石油醚) R<sub>f</sub> = 0.47 ; δ<sub>H</sub>(300MHz, DMSO) 9.39(1H, s), 7.74(1H, d, J = 7.1Hz), 7.47(2H, s), 7.43-7.33(1H, m), 5.35(1H, dd, J = 5.8, 2.8Hz), 3.83(1H, dd, J = 13.1, 2.9Hz), 3.49(1H, dd, J = 13.1, 6.2Hz)。

[0718]



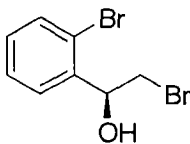
[0719] 向(5) (2.75g, 14.6mmol, 1.0 当量) 在甲醇 (150mL) 中的溶液内, 加入三苯基膦 (3.82g, 14.6mmol, 1.0 当量), 并将其在室温下搅拌 3 小时。加入浓 HCl (7.0mL), 并将反应混合物再搅拌 2 小时, 然后在减压下浓缩至干。加入二氯甲烷, 且将其以 2M HCl (5x 10mL) 萃取。以二氯甲烷 (10mL) 洗涤合并的水层, 然后在减压下浓缩。然后, 使残留物在热水 / 乙腈 (每克化合物 3mL 水 / 50-80mL 乙腈) 中重结晶, 以获得产物 (6), 为白色固体 (1.2g, 41%)。

[0720] 熔点 224-228°C; [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -47.5° (c 1.9, H<sub>2</sub>O); δ<sub>H</sub>(300MHz, DMSO+D<sub>2</sub>O) 7.76(1H, d, J = 7.0Hz), 7.58-7.36(3H, m), 5.31(1H, d, J = 9.0Hz), 3.47(1H, d, J = 13.2Hz), 2.73(1H, dd, J = 12.8, 10.0Hz); δ<sub>C</sub>(75.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) 131.67, 131.22, 128.63, 122.05, 77.06, 44.11; HRMS (ESI): C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BNO<sub>2</sub> [M+CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 的计算值 178.1039, 实测值 178.1036。

[0721] 盐酸 (S)-3-氨基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1-醇 (A2)

[0722] (S)-2-溴-1-(2-溴苯基)乙醇

[0723]



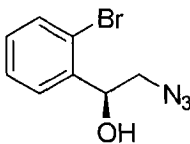
7

[0724] 将 (S)-(-)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷 (15.8mL, 1.0M 在甲苯中, 15.8mmol, 0.11 当量) 加入到搅拌的 (1) (40.0g, 143mmol, 1.0 当量) 的 THF (400mL) 溶液内。使反应混合物冷却至  $-10^{\circ}\text{C}$ , 其中加入  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (172mL, 1.0M, 在 THF 中, 172mmol, 1.20 当量), 历经 4 小时。将反应混合物在  $-10^{\circ}\text{C}$  下再搅拌 45 分钟, 然后加入甲醇 (180mL)。使反应混合物在减压下浓缩。使所形成的残留物经受快速柱色谱 (10%  $\text{Et}_2\text{O}$  : 石油醚), 以提供产物 (7), 为无色油状物 (37.3g, 93%)。

[0725] TLC (10%  $\text{Et}_2\text{O}$  : 石油醚)  $R_f = 0.25$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.62 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, dt,  $J = 7.6, 0.9\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.5\text{Hz}$ ), 5.26 (1H, td,  $J = 8.8, 3.0\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, dd,  $J = 10.5, 2.8\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J = 10.5, 8.9\text{Hz}$ ), 2.89-2.84 (1H, m).

[0726] (S)-2-叠氮-1-(2-溴苯基)乙醇

[0727]

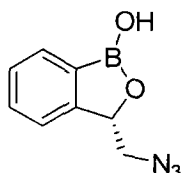


8

[0728] 参考文献-Tetrahedron:Asymmetry2005, 16, 3633-3639。室温下, 将叠氮化钠 (9.7g, 149.5mmol, 1.2 当量) 加入到 (7) (35.0g, 124.5mmol, 1.0 当量) 在 DMF (140mL) 中的溶液内。然后, 将反应混合物加热至  $80^{\circ}\text{C}$ , 历经 24 小时。加入水 (450mL), 然后, 将该溶液以乙醚 (3x 500mL) 萃取。以盐水 (100mL) 洗涤合并的有机相, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。使残留物经受快速柱色谱 (15%  $\text{Et}_2\text{O}$  : 石油醚), 以产生 (8), 为橘色油状物 (24.3g, 80%)。

[0729] TLC (10%  $\text{Et}_2\text{O}$  : 石油醚)  $R_f = 0.18$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.60 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.1\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, dt,  $J = 7.6, 0.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$ ), 5.28-5.19 (1H, m), 3.55 (1H, dd,  $J = 12.7, 2.8\text{Hz}$ ), 3.33 (1H, dd,  $J = 12.7, 8.2\text{Hz}$ ), 2.94 (1H, d,  $J = 3.5\text{Hz}$ ).

[0730]



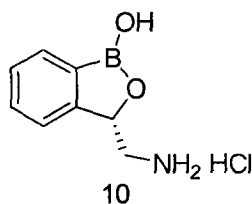
9

[0731] 向 (8) (23g, 94.6mmol, 1.00 当量) 在甲苯 (460mL) 中的溶液内, 加入硼酸三异丙酯 (32mL, 142.0mmol, 1.50 当量)。反应烧瓶具有连接的 Dean 和 Stark 冷凝器, 并使反应混合物回流, 以移除大约 450mL 液体。使暗色反应混合物冷却至室温, 其中加入 THF (400mL),

然后冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,将正丁基锂 (43.5mL, 2.5M, 在己烷中, 108.8mmol, 1.15 当量) 滴加至反应混合物中, 然后在该温度下搅拌 30 分钟。然后, 使反应混合物升至室温, 其中, 将其搅拌 3 小时, 然后用 6M HCl (70mL) 淬灭。使反应混合物在减压下浓缩, 和使所形成的残留物接受快速柱色谱 (20% Et<sub>2</sub>O : 石油醚至 30% Et<sub>2</sub>O : 石油醚), 获得产物 (9), 为粘稠橘色油 (6.1g, 34%)。

[0732] TLC(30% Et<sub>2</sub>O : 石油醚)  $R_f = 0.34$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz, DMSO) 9.39 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.52-7.43 (2H, m), 7.43-7.33 (1H, m), 5.35 (1H, dd,  $J = 5.8, 2.8\text{Hz}$ ), 3.83 (1H, dd,  $J = 13.1, 2.8\text{Hz}$ ), 3.49 (1H, dd,  $J = 13.1, 6.2\text{Hz}$ )。

[0733]



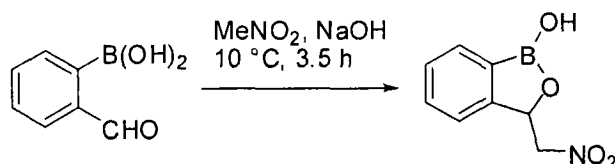
[0734] 向叠氮化物 (9) (1.0g, 5.3mmol, 1.0 当量) 在乙腈 (50mL) 中的溶液内, 加入三苯基膦 (2.7g, 10.5mmol, 2.0 当量), 然后加入浓 HCl (1mL, 10.5mmol, 2.0 当量)。将橙色溶液搅拌 18 小时, 然后过滤。沉淀以二氯甲烷洗涤, 以产生产物 (10), 为白色固体 (680mg, 65%)。

[0735] 熔点  $227-230^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +48.6^{\circ}$  ( $c$  2.0, H<sub>2</sub>O);  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz, DMSO+D<sub>2</sub>O) 7.76 (1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.57-7.35 (3H, m), 5.31 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 3.47 (1H, d,  $J = 13.4\text{Hz}$ ), 2.72 (1H, dd,  $J = 12.8, 9.9\text{Hz}$ );  $\delta_{\text{C}}$  (75.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) 152.39, 131.63, 131.23, 128.59, 122.07, 77.09, 44.11; HRMS (ESI): C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 的计算值 164.0882, 实测值 164.0868。

[0736] 盐酸 (S)-3-氨基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1-醇 (A2) 的可选合成

[0737] 3-硝基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1-醇

[0738]



[0739]  $10^{\circ}\text{C}$ 下, 将 2-甲酰基苯基硼酸 (25g, 0.167mol) 加入到冷却的氢氧化钠 (7.0g, 0.175mol, 1.05 当量) 的 83mL 水溶液内。将硝基甲烷 (10.17g, 1 当量) 加入到该溶液中, 然后, 升至室温, 并搅拌。将该混合物搅拌 3.5 小时。然后, 使反应物在冰浴中冷却, 并以 3M HCl 酸化至 pH 值为 2。收集白色沉淀物, 并过滤, 以水洗涤, 并空气干燥, 以获得 28g (87%) 3-(硝基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇 (灰白色固体)。

[0740] 使用氢氧化钾的盐酸 3-氨基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1-醇 (A1) 的合成

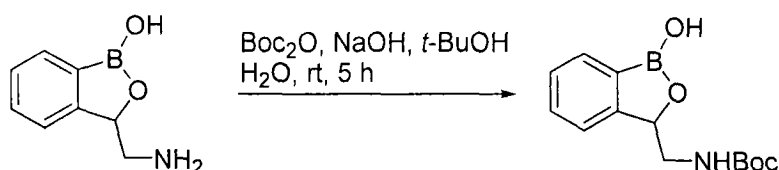
[0741]



[0742] 使 3-(硝基甲基) 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)- 醇 (20g, 103mmol) 溶于冰醋酸 (200mL) 中, 并置于 500mL 帕尔烧瓶中。烧瓶用  $N_2$  吹扫 20 分钟。加入 4.2g 20 重量% 氢氧化钡 / 碳 (Pearlman 催化剂), 并将反应混合物以氢冲洗 3x, 且在 45-55psi 下氢化 36 小时。使混合物经过硅藻土过滤, 以移除催化剂。然后, 使醋酸溶剂在真空和 40-50°C 下蒸发, 留下粗制油状物。使粗制油状物溶于 250mL 二氯甲烷中, 并冷却至 0-5°C。然后, HCl 气体通过溶液鼓泡 25 分钟。加入醚 (150mL), 以使黄色固体再沉淀物, 随后, 将其过滤, 以醚洗涤, 并旋转蒸发至干燥。获得 7.8g 黄色固体 (37%)。

[0743] (1-羟基 -1,3-二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -3-基甲基)- 胺甲酸叔丁酯 (Boc-A1)

[0744]



[0745] 室温下, 使粗胺 (7.4g, 0.037mol) 悬浮于 40mL 叔丁醇中。加入 50mL 水中的 KOH (5.4g, 0.82mol)。使该悬浮液在冰浴中冷却, 然后分批加入固体  $BOC_2O$  (8.51g, 0.039mol), 历经 10 分钟。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。然后加入 150mL 二氯甲烷。然后, 分离所形成的有机层, 且水层以 100mL 二氯甲烷萃取两次。合并萃取液, 以  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 并蒸发。通过快速硅胶色谱, 使用二氯甲烷 / 甲醇 95 : 5 纯化, 产生 4.4g (45% 产率)。

[0746]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.20 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.00 (t,  $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 6.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.45-3.29 (m, 1H), 3.05 (ddd,  $J = 13.7, 6.6, 6.2$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI) :  $m/z = 262$  (M-1, 负); HPLC 纯度 : 99.20% (MaxPlot 200-400nm);  $C_{13}H_{18}BNO_4$  的分析计算值 : C 59.35%; H 6.90%; N 5.32%。实测值, % : C 59.37%; H 7.14%; N 5.58%。

[0747] (S)-(1-羟基 -1,3-二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -3-基甲基)- 氨基甲酸叔丁酯 (BocA2)

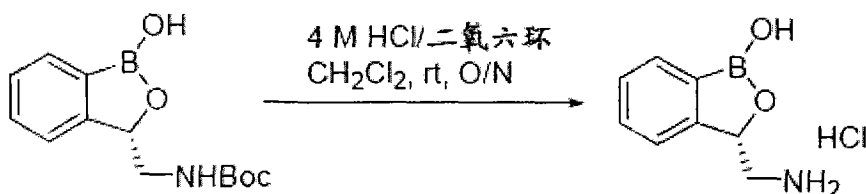
[0748]



[0749] 25°C 下, 使 2.1g BocA1 经手性 HPLC, 使用 CHIRALPAK AY 柱, 和 10% 乙醇 / 己烷作为洗脱液拆分。UV 检测在 265nm 下监控。收集两种吸收峰 (BocA2 和 BocA60), 并蒸发成黄色油状物。使用 CHIRALPAK AY 4.6mm ID x 250mm 分析柱和相同流动相的收集的级分的分析显示 BocA2 [910mg (86.7% 产率)] 具有保留时间为 3.998 分钟和 99.8% ee。BocA60 [600mg (57.1% 产率)] 具有保留时间为 4.889 分钟和 97.5% ee。

[0750] 盐酸 (S)-3-氨基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇) (A2)

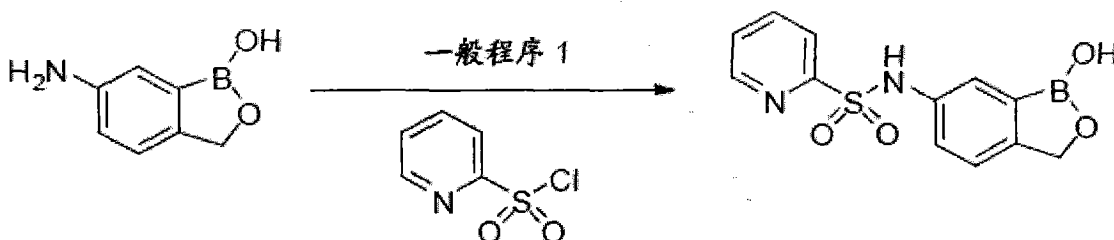
[0751]



[0752] 使 BocA2 (910mg) 溶于 EtOAc (200mL) 中, 以浓 HCl 处理, 并超声 3 小时, 直到沉淀物开始形成。使反应物冷却至 -10℃ 过夜, 然后过滤。收集灰白色固体, 并空气干燥成 340mg。使该物质在乙腈水溶液中重结晶, 以在干燥后产生 242mg 白色固体。

[0753] 熔点 214-216 °C ; <sup>1</sup>H NMR 300MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (bs, 1H), 8.33 (bs, 3H), 7.81-7.83 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 5.34-5.37 (d, J = 10.2Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.71 (m, 1H); MS ESI(-) 162[M-H], ESI(+) 164[M+H]; [α]<sub>D</sub><sup>31</sup> = +71.0° (c 2.0, H<sub>2</sub>O) [绝对构型 (S)]

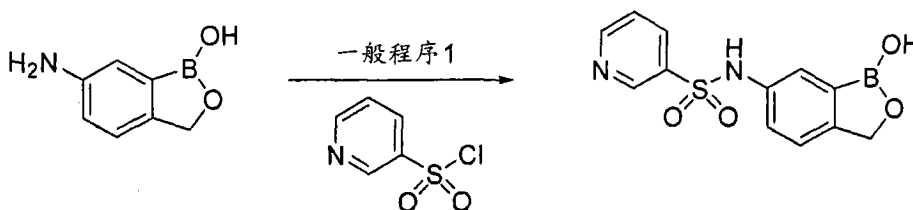
[0754] 吡啶-2-磺酸 (1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-6-基)-酰胺 (A3)  
[0755]



[0756] 一般程序 1 : C50 (0.843g, 5.66mmol), MeCN (20mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.13g, 22.6mmol) 和吡啶-2-磺酰氯 (1.21g, 5.66mmol)。使反应以 NMM (0.249mL, 22.6mmol) 重新开始, 以消耗所有 C50。纯化: 从酸性 H<sub>2</sub>O 中沉淀。A3 被分离成淡乳白色固体; 产量 462mg (28%)。

[0757] 熔点 252-255 °C ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.50 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.70 (ddd, J = 4.7, 2.0, 1.2Hz, 1H), 8.03 (td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.8, 4.7, 1.2Hz, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.87 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 291 (M+1, 正); HPLC 纯度: 95.63% (MaxPlot 200-400nm), 95.50% (220nm), 95.02% (254nm); C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 的分析计算值: C 49.68%; H 3.82%; N 9.66%。实测值: C 50.13%; H 3.89%; N 9.88%。

[0758] 吡啶-3-磺酸 (1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-6-基)-酰胺 (A4)  
[0759]



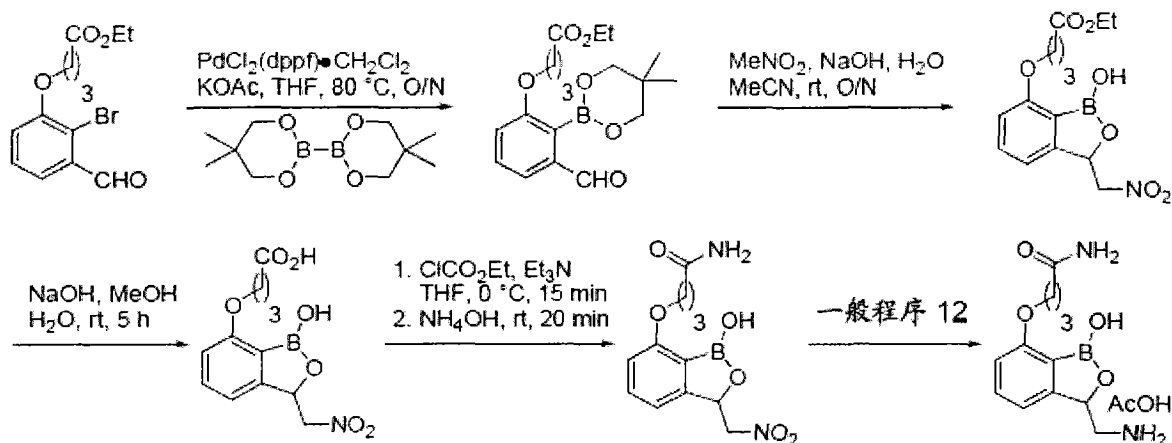
[0760] 一般程序 1 : C50 (0.800g, 5.37mmol), MeCN (30mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.13g, 22.6mmol) 和吡啶-3-磺酰氯 (1.21g, 5.66mmol)。反应以 NMM (0.249mL, 22.6mmol) 重新开始, 以消耗所有 C50。纯化: 从 H<sub>2</sub>O 中沉淀, 快速色谱 (95 : 5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), 然后从 H<sub>2</sub>O 中沉淀。A4 被分离成淡黄色固体; 产量 343mg (22%)。

[0761] 熔点 197-199 °C ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H),

8.56(dd,  $J = 2.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.77(dd,  $J = 5.1, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07(ddd,  $J = 8.2, 2.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59(ddd,  $J = 8.2, 5.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29(dd,  $J = 8.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18(dd,  $J = 8.2, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.89(s, 2H); MS(ESI)  $m/z = 291$  (M+1, 正); HPLC 纯度: 98.87% (MaxPlot 200-400nm), 98.30% (220nm), 97.33% (254nm);  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$  的分析计算值: C 48.68%; H 3.97%; N 9.46%。实测值: C 48.76%; H 3.83%; N 9.89%。

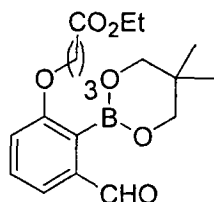
[0762] 4-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酰胺醋酸盐 (A5)

[0763]



[0764] 4-[2-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼己环-2-基)-3-甲酰基苯氧基]-丁酸乙酯

[0765]

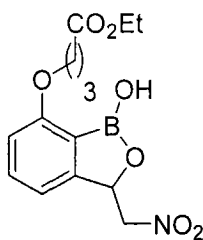


[0766] 将 4-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-丁酸乙酯 (5.50g, 17.5mmol), 双(新戊基葡萄糖酸基)二硼 (6.80g, 30.1mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.30g, 1.79mmol) 和 KOAc (5.30g, 54.1mmol) 在无水 THF (600mL) 中的混合物加热, 并在  $\text{N}_2$  气氛下, 在  $80^\circ\text{C}$  (浴温) 下搅拌过夜。然后, 使混合物经过硅藻土过滤, 并在真空中浓缩至大约原体积的四分之一。通过过滤分离所形成的沉淀。将沉淀以 THF 和 EtOAc 洗涤, 且合并的滤液在真空中浓缩, 以获得油状残留物, 将其直接用于下一反应, 无需进一步纯化。

[0767]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.95(s, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.09-7.07(m, 1H), 4.14(q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.53(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.19-2.07(m, 2H), 1.32-1.22(m, 3H), 0.98(s, 6H).

[0768] 4-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酸乙酯

[0769]

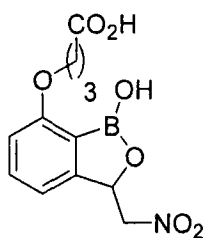


[0770] 室温下,将MeNO<sub>2</sub>(1.3mL,25mmol)滴加至搅拌的粗4-[2-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼己环-2-基)-3-甲酰基苯氧基]-丁酸甲酯(9.4g)、NaOH(1.0g,25mmol)和H<sub>2</sub>O(35mL)在MeCN(90mL)中的溶液内。将混合物在室温下搅拌过夜,然后使用4M HCl酸化(pH 2)。真空移除THF,并以EtOAc萃取水层。将有机层以盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),并在真空中浓缩。使残留物通过快速色谱纯化(10%至30% EtOAc在己烷中),以获得标题化合物,为黄色油状物:产量2.52g(2步总计45%)。

[0771] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.04(s, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.07-7.05(m, 1H), 6.88-6.86(m, 1H), 5.87(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.69(dd, J = 9.2, 2.5Hz, 1H), 5.29(dd, J = 13.3, 2.7Hz, 1H), 4.14-3.94(m, 5H), 2.55-2.44(m, 2H), 2.02-1.88(m, 2H), 1.16(t, J = 7.2Hz, 3H); MS(ESI)m/z = 322(M-1, 负)。

[0772] 4-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酸

[0773]



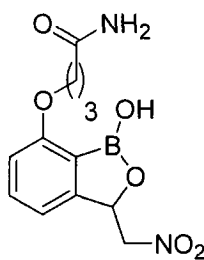
[0774] 将4-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酸乙酯(2.51g,7.78mmol)、10% NaOH(17mL)和1:1MeOH/H<sub>2</sub>O(70mL)的混合物在室温下搅拌5小时。真空移除MeOH,并使用2MHCl将残留水层酸化至pH 1。然后以EtOAc萃取水层。将有机部分以盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),并在真空中浓缩,以获得标题化合物,为淡黄色泡沫物:产量1.85g(81%)。

[0775] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.08(bs, 1H), 9.01(bs, 1H), 7.46-7.41(m, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 6.89-6.87(m, 1H), 5.70(dd, J = 7.0, 2.3Hz, 1H), 5.30(dd, J = 13.3, 2.3Hz, 1H), 4.55(dd, J = 13.6, 4.2Hz, 1H), 4.03(t, J = 6.6Hz, 2H), 2.40(t, J = 7.5Hz, 2H), 1.95-1.89(m, 2H); MS(ESI)m/z = 296(M+1, 正)。

[0776] 4-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酰胺

[0777]



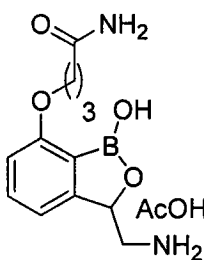


[0778] 0°C (浴温)下,将氯甲酸乙酯(80 μL, 0.83mmol)滴加至 Et<sub>3</sub>N(0.35mL, 4.7mmol)和 4-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酸(111mg, 0.38mmol)在 THF(4mL)中的溶液内。将混合物在 0°C (浴温)下搅拌 15 分钟,然后在 0°C (浴温)下,滴加 28% NH<sub>4</sub>OH(0.5mL)。使混合物升至室温,历经 20 分钟。通过过滤分离沉淀物,并以 THF 和 H<sub>2</sub>O 洗涤,以获得标题化合物,为淡黄色固体:产量 52mg(45%)。

[0779] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.43-7.39(m, 1H), 7.33(bs, 1H), 7.04-7.02(m, 1H), 6.86-6.84(m, 1H), 6.61(bs, 1H), 5.67(d, J = 9.0Hz, 1H), 5.26(dd, J = 13.7, 2.7Hz, 1H), 4.52(dd, J = 13.5, 9.2Hz, 1H), 4.00(t, J = 6.2Hz, 2H), 2.22(t, J = 7.0Hz, 2H), 1.93-1.90(m, 2H); MS(ESI)m/z = 295(M+1, 正)。

[0780] 4-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酰胺醋酸盐(A5)

[0781]

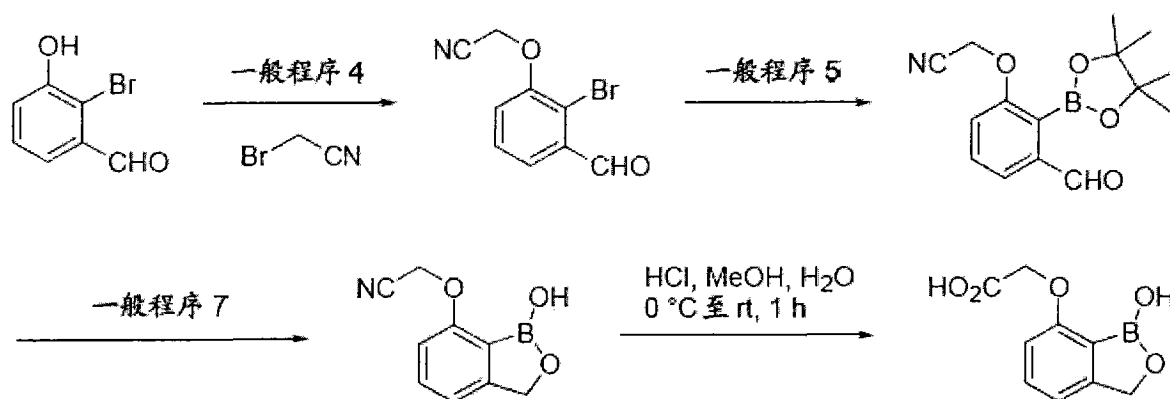


[0782] 使 4-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酰胺(50mg, 0.17mmol)、Raney Ni (~20mg)、EtOH 中的 2MNH<sub>3</sub>(1mL) 和 EtOH(100mL) 的混合物,在室温和 H<sub>2</sub>(42psi) 气氛下振荡 4.5 小时。经过硅藻土垫过滤混合物,并使滤液在真空中浓缩。将 MeOH 中的 3N HCl(1mL) 立即加入到残留物中,并使所形成的混合物在真空中浓缩。然后,使残留物通过制备型 HPLC(AcOH) 纯化。标题化合物被分离成白色冻干物:产量 5mg(11%)。

[0783] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O+HCl) δ (ppm): 8.14(bs, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 6.90-6.88(m, 1H), 5.27(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.04-4.01(m, 2H), 2.81-2.76(m, 1H), 2.25(t, J = 7.0Hz, 2H), 1.98-1.94(m, 2H); MS(ESI)m/z = 265(M+1, 正)。

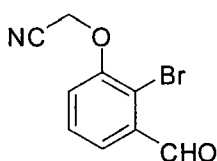
[0784] (1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-醋酸(A6)

[0785]



[0786] (2-溴-3-甲酰基苯氧基)-乙腈

[0787]

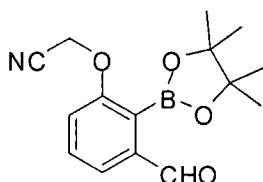


[0788] 一般程序 4 : 2-溴-3-羟基-苯甲醛 (20.1g, 0.10mol), BrCH<sub>2</sub>CN (8.7mL, 0.13mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.73g, 0.15mol) 和 DMF (60mL)。纯化 : 在 EtOAc 中沉淀以获得标题化合物, 为白色结晶 (16.2g), 浓缩滤液, 并使残留物通过快速色谱 (EtOAc/己烷 1 : 3) 纯化, 以获得另外 3.68g : 产量 19.88g (83%)。

[0789] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 10.41 (s, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 1H), 4.91 (s, 2H)。

[0790] 3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-乙腈

[0791]

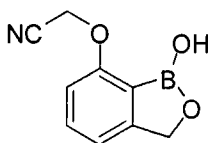


[0792] 一般程序 5 : (2-溴-3-甲酰基苯氧基)-乙腈 (14.4g, 60.0mmol)、B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (30.47g, 0.12mol)、KOAc (17.68g, 0.18mol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.51g, 4.8mmol) 和 二氧六环 (150mL)。纯化 : 快速色谱 (20%, 然后为 40% EtOAc 在己烷中), 以获得标题化合物, 为淡黄色固体 : 产量 11.38g (66%)。

[0793] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 9.97 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.47 (s, 12H)。

[0794] 1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-乙腈

[0795]



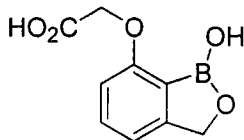
[0796] 一般程序 7 : 3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基)-乙腈 (1.02g, 4.0mmol)、NaBH<sub>4</sub> (182mg, 4.8mmol) 和 MeOH (10mL)。纯化 : 快速色谱 (2%

MeOH 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中)。标题化合物被分离成白色固体 :产量 260mg (34%)。

[0797]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :9.11 (s, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (s, 2H), 4.97 (s, 2H) ;MS (ESI) :m/z = 188 (M-1, 负)。

[0798] (1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-醋酸 (A6)

[0799]

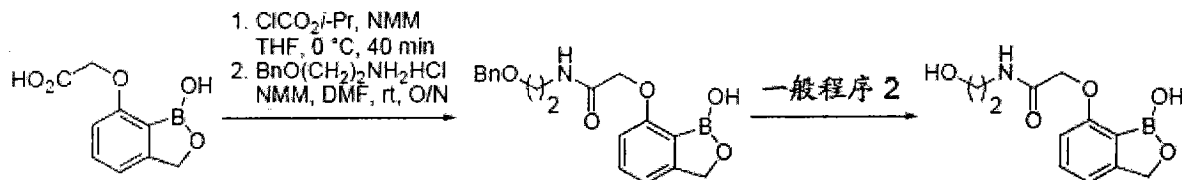


[0800]  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下,使  $\text{HCl}$  (气体) 鼓泡通过 1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-乙腈 (132mg, 0.67mmol) 在 4 : 1MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (25mL) 中的溶液,历经 5 分钟。将反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下搅拌 10 分钟,然后在室温下搅拌 1 小时。真空移除 MeOH,并使用饱和  $\text{NaHCO}_3$  将水层调节至 pH 6。通过过滤分离所形成的沉淀物,并以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤,以获得 A6,为白色固体 :产量 105mg (76%)。

[0801] 熔点  $258-260^\circ\text{C}$  ; $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :7.35 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.40-4.00 (m, 3H) ;MS (ESI) :m/z = 207 (M-1, 负) ;HPLC 纯度 95.52% (MaxPlot) 和 92.77% (220nm)。

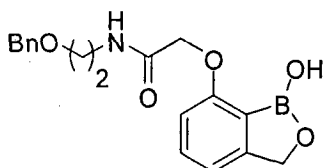
[0802] 2-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-N-(2-羟基-乙基)-乙酰胺 (A7)

[0803]



[0804] N-(2-苄氧基-乙基)-2-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-乙酰胺

[0805]



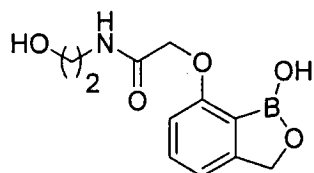
[0806]  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 和  $\text{N}_2$  下,将氯甲酸异丁酯 (250mg, 1.83mmol) 加入到 NMM (184mg, 1.82mmol) 和 A6 (190mg, 0.91mmol) 在无水 THF (10mL) 中的溶液内。将反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下搅拌 40 分钟。加入盐酸 2-苄氧基乙胺 (171mg, 0.91mmol) 和 NMM (92mg, 0.91mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物。将混合物在  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下搅拌 20 分钟,然后在室温下过夜。在真空中浓缩混合物,并使残留物溶于  $\text{EtOAc}$  (100mL) 中。有机层以  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 30mL), 然后以盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并在真空中浓缩,以获得标题化合物 :产量 260mg (84%)。

[0807]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.44 (m, 1H), 7.37-7.18 (m, 5H), 7.06-6.94 (m, 1H), 6.78-6.66 (m, 1H), 5.28 (bs, 1H), 5.03 (bs, 2H), 4.60 (bs, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.60 (bs,

4H).

[0808] 2-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-N-(2-羟基-乙基)-乙酰胺 (A7)

[0809]

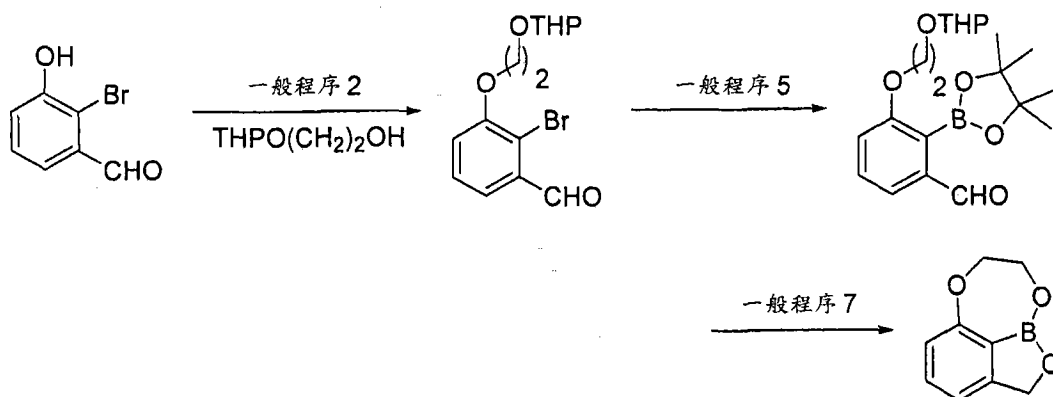


[0810] 一般程序 2 :N-(2-苄氧基-乙基)-2-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-乙酰胺 (0.26g, 0.76mmol)、冰 AcOH(20mL) 和 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50%湿重) (50mg)。纯化:制备型 HPLC (0.1% AcOH), 然后溶于 H<sub>2</sub>O (5mL)、MeOH (1mL) 和 2N HCl (2滴) 的混合物中, 过滤, 并冻干滤液: 产量 55mg (29%)。

[0811] 熔点 248-249 °C; <sup>1</sup>H NMR {400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O (0.01mL)} δ (ppm): 9.00 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.43 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.73 (t, J = 5.3Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.44 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.1Hz, 2H); MS (ESI) m/z = 250 (M-1, 负); HPLC 纯度: 98.14% (MaxPlot) 和 96.08% (220nm)。

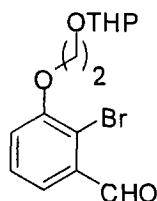
[0812] 7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂-苯并[cd]萘 (A8)

[0813]



[0814] 2-溴-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲醛

[0815]

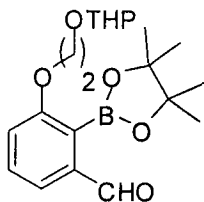


[0816] 一般程序 3 :2-溴-3-羟基-苯甲醛 (7.04g; 35mmol)、2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙醇 (5.0mL; 35mmol)、PPh<sub>3</sub> (9.18g; 35mmol)、无水 THF (200mL) 和 DIAD (6.9mL; 35mmol)。纯化:快速色谱 (己烷, 然后为 5% EtOAc/己烷): 产量 7.22g (66%)。

[0817] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.41 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H)。

[0818] 3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[0819]

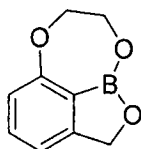


[0820] 一般程序 5 :2-溴-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲醛 (6.0g, 19mmol)、KOAc (5.65g, 57.5mmol)、 $B_2pin_2$  (6.35g, 25mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (0.70g, 0.96mmol) 和无水 DMF (70mL)。纯化:快速色谱(己烷, 然后为 30% EtOAc/己烷):产量 2.07g (29%)。

[0821]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) :9.92 (s, 1H), 7.53-7.33 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.17-3.71 (m, 2H), 3.59-3.38 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.43 (s, 12H), 1.40-1.29 (m, 2H)。

[0822] 7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂-苯并[cd]萘 (A8)

[0823]

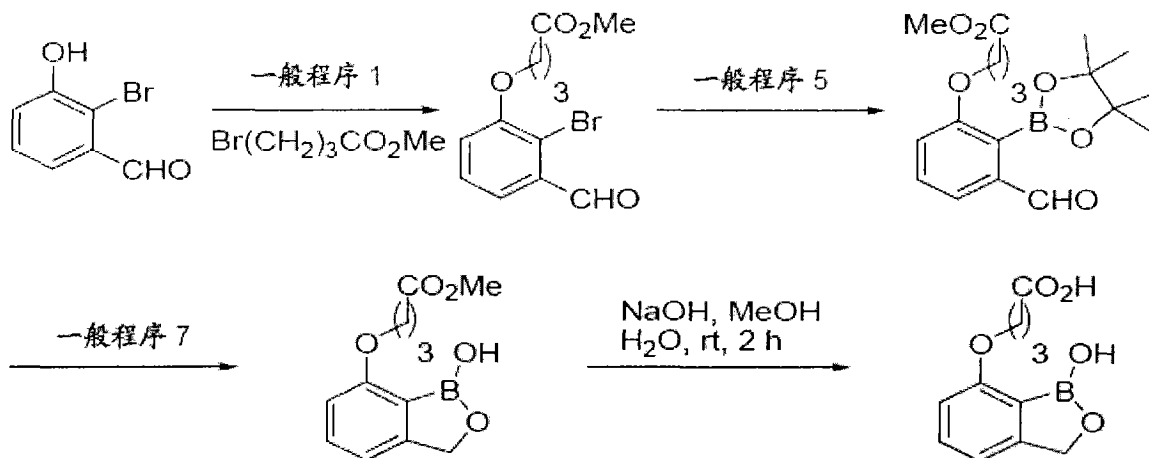


[0824] 一般程序 7 :3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (0.93g, 2.58mmol)、 $NaBH_4$  (195mg, 5.16mmol) 和无水 MeOH (5mL)。纯化:快速色谱 (20% EtOAc/己烷):产量 230mg (51%)。

[0825]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.40 (t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.62 (d,  $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.21 (d,  $J = 9.7$ Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z = 177$  (M+1, 正); HPLC 纯度 99.36% (MaxPlot) 和 95.84% (220nm)。

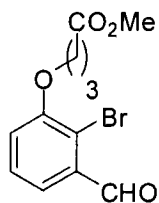
[0826] 4-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酸 (A9)

[0827]



[0828] 4-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-丁酸乙酯

[0829]

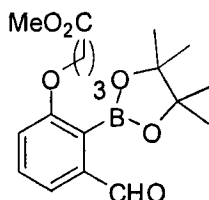


[0830] 一般程序 1 : 2- 溴 -3- 羟基 - 苯甲醛 (0.30g, 1.5mmol)、4- 溴丁酸乙酯 (0.30g, 1.5mmol)、 $K_2CO_3$  (0.42g, 3.0mmol) 和 DMF (5mL)。纯化 : 快速色谱 (2 : 8 EtOAc/ 己烷)。标题化合物被分离成红色液体 : 产量 0.23g (50%)。

[0831]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.44 (s, 1H) 7.52 (d,  $J = 7.8$ Hz, 1H) 7.36 (t,  $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.12 (d,  $J = 7.8$ Hz, 1H) 4.20-4.02 (m, 4H) 2.61 (m, 2H) 2.2 (dq,  $J = 6.8, 6.6$ Hz, 2H) 1.27 (t,  $J = 7.2$ Hz, 3H) ; MS (ESI)  $m/z = 317$  (M+1, 正)。

[0832] 3-[3- 甲酰基 -2-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧硼戊环 -2- 基) - 苯氧基] - 丙酸乙酯

[0833]

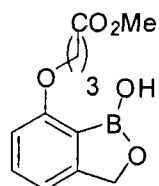


[0834] 一般程序 5 : 4-(2- 溴 -3- 甲酰基苯氧基) - 丁酸乙酯 (0.20g, 6.3mmol)、 $B_2pin_2$  (0.177g, 6.9mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (0.025g, 0.25mmol)、KOAc (0.185g, 18.9mmol) 和 1,4- 二氧六环 (5mL)。纯化 : 快速色谱 (1 : 5EtOAc/ 己烷)。标题化合物被分离成白色固体 : 产量 0.13g (57%)。

[0835]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.94 (s, 1H), 7.56-7.33 (m, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.14 (q,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.24-1.96 (m, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.25 (t,  $J = 7.0$ Hz, 3H) ; MS (ESI)  $m/z = 361$  (M-1, 负)。

[0836] 3-(1- 羟基 -1,3- 二氢 - 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -7- 基氧基) - 丙酸乙酯

[0837]

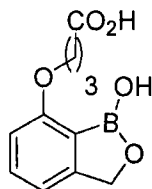


[0838] 一般程序 7 : 3-[3- 甲酰基 -2-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧硼戊环 -2- 基) - 苯氧基] - 丙酸乙酯 (2.2g, 6.0mmol)、 $NaBH_4$  (0.40g, 10mmol) 和 MeOH (25mL)。纯化 : 快速色谱 (1 : 10EtOAc/ 己烷)。标题化合物被分离成黄色液体 : 产量 0.6g (40%)。

[0839]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.7 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.11 (t,  $J = 6.7$ Hz, 4H), 2.46 (t,  $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.1$ Hz, 3H) ; MS (ESI)  $m/z = 296$  (M+1, 正)。

[0840] 3-(1- 羟基 -1,3- 二氢 - 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -7- 基氧基) - 丙酸 (A9)

[0841]

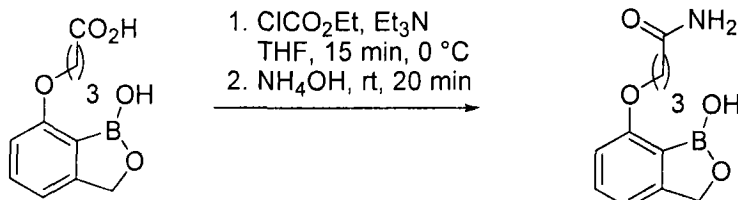


[0842] 0℃下,将10% NaOH(2mL)滴加至3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基-丙酸乙酯(0.20g,0.75mmol)在1:1MeOH/H<sub>2</sub>O(4mL)中的溶液。然后,使混合物升至室温,并搅拌2小时。然后真空移除MeOH,并加入H<sub>2</sub>O(3mL)。将混合物调节至pH 3,然后以EtOAc萃取。将有机相以H<sub>2</sub>O(5mL),然后以盐水(5mL)洗涤,干燥,并浓缩,以获得A9,为白色粉末:产量0.15g(85%)。

[0843] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11.35(s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.44(t, J = 7.1Hz, 1H), 6.96(d, J = 7.1Hz, 1H), 6.85(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.12(t, J = 7.0Hz, 2H), 2.36(t, J = 7.0Hz, 2H) 1.95-1.86(m, 2H); MS(ESI)m/z = 237(M+1, 正); HPLC纯度: 95.81% (MaxPlot 200-400nm), 95.20% (220nm)。

[0844] 4-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁酰胺 (A10)

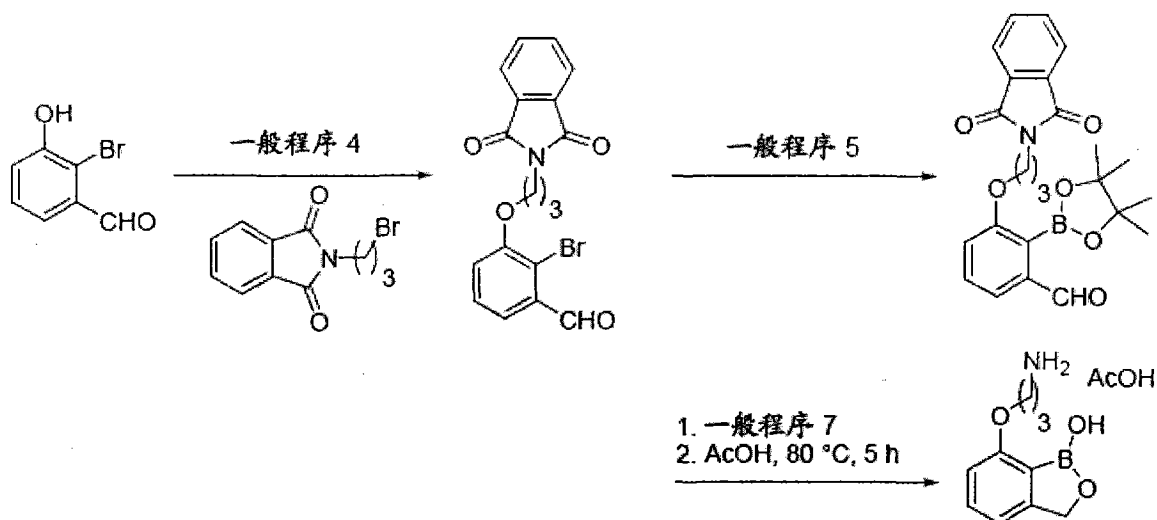
[0845]



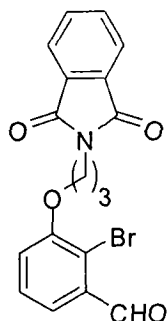
[0846] 0℃(浴温)下,将氯甲酸乙酯(80 μL, 0.84mmol)滴加至A9(105mg, 0.44mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.32mL, 2.3mmol)在无水THF(4mL)中的溶液。将溶液在0℃(浴温)下搅拌15分钟,然后加入28% NH<sub>4</sub>OH(0.5mL),引起白色沉淀物的形成。将该悬浮液在室温下再搅拌20分钟。通过过滤分离固体。然后溶于H<sub>2</sub>O中,并冻干,以获得A10(48mg, 46%),为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.40-7.36(m, 3H), 7.26(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.79-6.77(m, 1H), 4.89(s, 2H), 4.01(t, J = 6.3Hz, 2H), 2.22(t, J = 7.0Hz, 2H), 1.92-1.88(m, 2H); MS(ESI)m/z = 236(M+1, 正); HPLC纯度: 95.14% (MaxPlot200-400nm), 95.19% (220nm)。

[0847] 7-(3-氨基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇醋酸盐 (A11)

[0848]



[0849] 2-溴-3-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-丙氧基]-苯甲醛  
[0850]

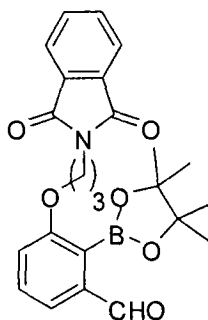


[0851] 一般程序 4: 2-溴-3-羟基-苯甲醛 (10.05g, 50.0mmol)、2-(3-溴-丙基)-异吡啶-1,3-二酮 (16.1g, 60.0mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (40.7g, 0.125mol) 和 DMF (100mL): 产量 13.93g (72%)。

[0852]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.89-7.73 (m, 4H), 7.46 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.16 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.11 (quin,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H); MS (ESI):  $m/z = 388$  (M+1, 正); HPLC 纯度: 94.74% (MaxPlot 200-400nm)、95.36% (220nm)、94.50% (254nm)。

[0853] 3-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-丙氧基]-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[0854]



[0855] 一般程序 5: 2-溴-3-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-丙氧基]-苯甲醛 (2.42g, 6.23mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (3.16g, 12.5mmol)、KOAc (1.85g, 18.7mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.137g, 0.187mmol) 和 DMSO (25mL)。纯化: 快速色谱 [3:1 至 2:1

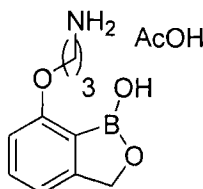


己烷/EtOAc(预吸附至硅胶上的试样 51g):产量 1.43g(53%)-一些频哪醇污染。使用化合物,无需进一步纯化。

[0856]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.90(s, 1H), 7.89-7.76(m, 4H), 7.63-7.46(m, 2H), 7.24(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.03(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.74(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.15-1.93(m, 2H), 1.34(s, 12H); MS(ESI):  $m/z = 436(\text{M}+1, \text{正})$ ; HPLC 纯度: 97.71% (MaxPlot 200-400nm)、97.49% (220nm)、98.20% (254nm)。

[0857] 7-(3-氨基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇醋酸盐(A11)

[0858]

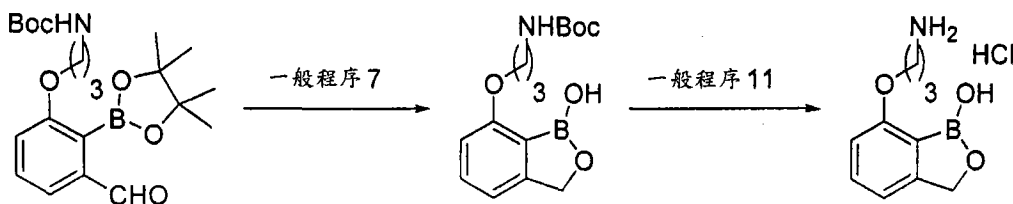


[0859] 一般程序 7: 3-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡唑-2-基)-丙氧基]-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛(1.77g, 4.07mmol)、 $\text{NaBH}_4$ (0.769g, 20.3mmol)、*i*-PrOH(37mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (6.2mL)。16小时后,缓慢加入 AcOH(4.3mL),并将混合物加热至  $80^\circ\text{C}$ (浴温),历经 5 小时。冷却至室温后,在真空中移除挥发性物质。加入 EtOH 和  $\text{Et}_2\text{O}$ ,并过滤混合物。在真空中浓缩滤液,并使残留物溶于  $\text{H}_2\text{O}$  中。将水层以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤,然后冻干。通过制备型 HPLC 纯化(0.1% AcOH),获得 A11,为白色冻干物:产量 0.140g(13%)。

[0860]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.22(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.66(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.81(s, 2H), 4.31(bs, 2H), 2.79(t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.91-1.82(m, 2H), 1.80(s, 3H); MS(ESI):  $m/z = 208(\text{M}+1, \text{正})$ ; HPLC 纯度: 99.19% (MaxPlot 200-400nm), 98.46% (220nm)。

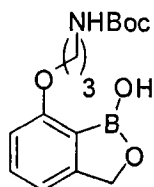
[0861] 7-(3-氨基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇盐酸盐(A11)

[0862]



[0863] [3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0864]

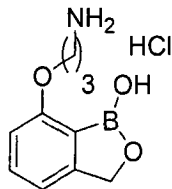


[0865] 一般程序 7: {3-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(3.38g, 8.33mmol)、无水 EtOH(65mL)和  $\text{NaBH}_4$ (0.451g, 11.9mmol)。纯化: 结晶(1:2EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ )。标题化合物被分离成白色固体:产量 1.18g(46%)。

[0866]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.65 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.9 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.8 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (s, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.16-3.01 (m, 2H), 1.83 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.37 (s, 9H)。

[0867] 盐酸 7-(3-氨基-丙氧基)-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1-醇 (A11)

[0868]

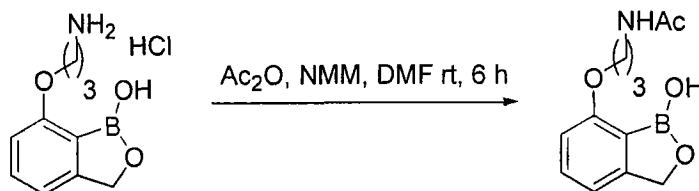


[0869] 一般程序 11: 将 [3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 1.6mmol) 和二氧六环中的 4N HCl (10mL) 在室温下搅拌过夜。纯化: 以 EtOAc 研磨。A11 被分离成白色固体: 产量 0.39g (98%)。

[0870]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.83 (bs, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.94 (s, 2H), 4.15 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.03 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.14-1.92 (m, 2H)。

[0871] N-[3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -7-基氧基)-丙基]-乙酰胺 (A12)

[0872]

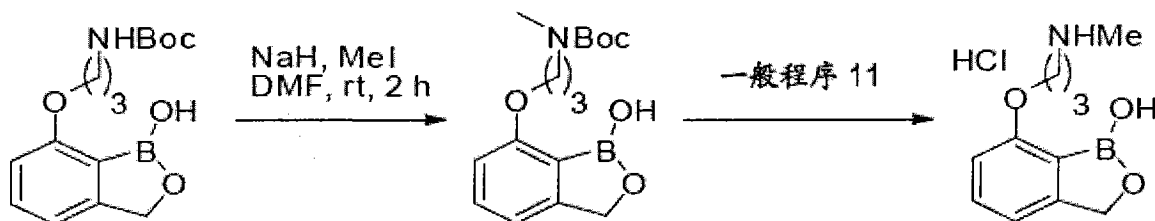


[0873]  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下, 将 NMM (0.114mL, 1.04mmol) 加入到 A11 (0.120g, 0.493mmol) 在 DMF (1.0mL) 中的溶液。1 小时后, 加入  $\text{Ac}_2\text{O}$  (56  $\mu\text{L}$ , 0.59mmol), 并使混合物升至室温, 并搅拌 6 小时。加入  $\text{H}_2\text{O}$  (5mL), 并且混合物以 EtOAc (50mL) 萃取。使用 2N HCl 将水层酸化至 pH 5, 并以 EtOAc (50mL) 萃取。将合并的有机部分以盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并在真空中浓缩。使残留物从 1 : 1EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  中沉淀, 以获得标题化合物, 为白色固体: 产量 45mg (37%)。

[0874]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.75 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.20 (q,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.79 (s, 3H); MS (ESI) :  $m/z = 248$  (M-1, 负); HPLC 纯度: 99.12% (MaxPlot 200-400nm), 97.88% (220nm)。

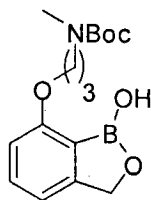
[0875] 盐酸 7-(3-甲氨基-丙氧基)-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1-醇 (A13)

[0876]



[0877] [3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[0878]

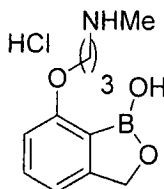


[0879] 0 °C 下, 将 NaH(60% 在矿物油中的分散体, 0.082g, 2.05mmol) 分批加入到 [3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.212g, 0.690mmol) 和 MeI (1.03mL, 2.07mmol) 在无水 DMF (5mL) 中的溶液。然后, 将反应物在室温下搅拌 2 小时。使混合物冷却至 0 °C, 使用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 酸化至 pH 6, 然后以 EtOAc 萃取。将有机部分干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱 (40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 以获得标题化合物, 为无色油状物; 产量 0.17g (77%)。

[0880] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) (旋转异构体的混合物) δ (ppm): 7.40 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.2Hz, 0.5H), 6.64 (d, J = 7.4Hz, 0.5H), 5.10 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.75 (t, J = 6.5Hz, 1H), 3.46 (bs, 1H), 3.06 (bs, 1H), 2.88 (s, 1.5H), 2.66 (bs, 1.5H), 2.00 (bs, 1H), 1.44 (d, J = 17.6Hz, 12H); MS (ESI): m/z = 322 (M+1, 正)。

[0881] 盐酸 7-(3-甲基氨基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A13)

[0882]

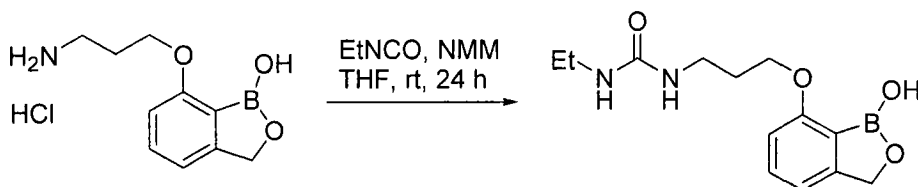


[0883] 一般程序 11: [3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (0.160g, 0.498mmol) 和 二氧六环中的 4N HCl (10mL)。A13 被分离成白色固体冻干物; 产量 90mg (70%)。

[0884] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.74 (bs, 2H), 7.44 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.10 (t, J = 6.1Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 222 (M+1, 正); HPLC 纯度: 99.52% (MaxPlot 200-400nm), 98.59% (220nm)。

[0885] 1-乙基-3-[3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-脲 (A14)

[0886]



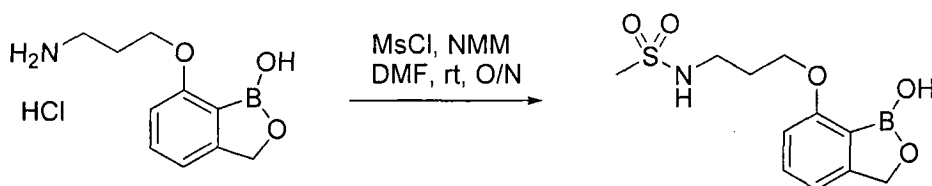
[0887] 室温下, 将异氰酸乙酯 (0.081mL, 1.04mmol) 加入到 NMM (0.170mL, 1.56mmol) 和

A11 (0.126g, 0.518mmol) 在 THF (5mL) 中的悬浮液。将混合物搅拌过夜, 然后加入 DMF (3mL)。然后, 将混浊溶液再搅拌 24 小时。使用 2N HCl 将混合物酸化至 ~ pH 4, 然后以 EtOAc 萃取。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并在真空中浓缩。残留物通过制备型 HPLC 纯化, 获得 A14, 为淡黄色固体: 产量 45mg (31%)。

[0888]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.80 (s, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.01–5.80 (m, 1H), 5.80–5.58 (m, 1H), 4.04 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.16 (q,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.07–2.91 (m, 2H), 1.91–1.72 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI):  $m/z = 279$  (M+1, 正); HPLC 纯度: 95.99% (MaxPlot200–400nm)、94.68% (220nm)。

[0889] N-[3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-甲烷磺酰胺 (A15)

[0890]

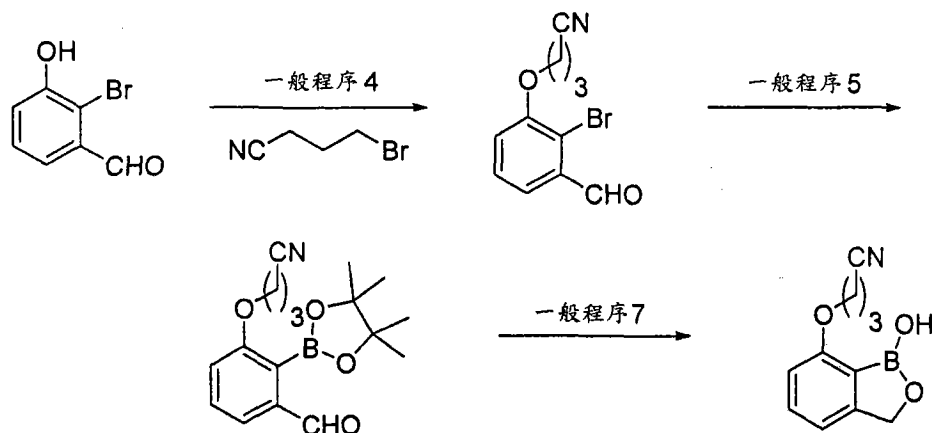


[0891] 室温下, 将 NMM (0.190mL, 1.75mmol) 加入到甲磺酰氯 (0.081mL, 1.05mmol) 和 A11 (0.170g, 0.700mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液。将混合物搅拌过夜, 然后加入  $\text{H}_2\text{O}$ , 并以 EtOAc 萃取混合物。有机层以盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱 (50% EtOAc/己烷, 然后为 5% MeOH/EtOAc) 纯化。残留物在 EtOAc 中结晶, 并以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤, 获得 A15, 为白色结晶: 产量 60mg (30%)。

[0892] 熔点 135–140  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.74 (s, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.92 (s, 2H), 4.09 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.14 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 2.89 (s, 3H), 1.99–1.84 (m, 2H); MS (ESI):  $m/z = 284$  (M-1, 负); HPLC 纯度: 98.27% (MaxPlot 200–400nm), 98.37% (220nm)。

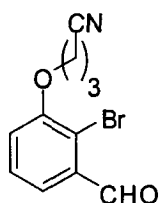
[0893] 4-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁腈 (A16)

[0894]



[0895] 4-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-丁腈

[0896]

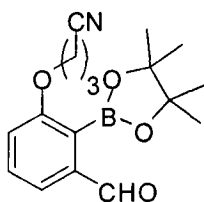


[0897] 一般程序 4:2-溴-3-羟基-苯甲醛 (5.0g, 25mmol)、4-溴-丁腈 (2.95mL, 29.8mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (12.15g, 37.30mmol) 和 DMF (50mL):产量 3.94g (59%)。

[0898]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.43 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.30-2.21 (m, 2H)。

[0899] 4-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丁腈

[0900]

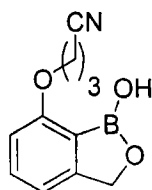


[0901] 一般程序 5:4-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-丁腈 (3.94g, 14.69mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (4.47g, 17.63mmol)、KOAc (5.76g, 58.76mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.537g, 0.73mmol) 和二氧六环 (100mL)。纯化:快速色谱 (20% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物:产量 1.4g (30%)。

[0902]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.96 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 12H)。

[0903] 4-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁腈 (A16)

[0904]

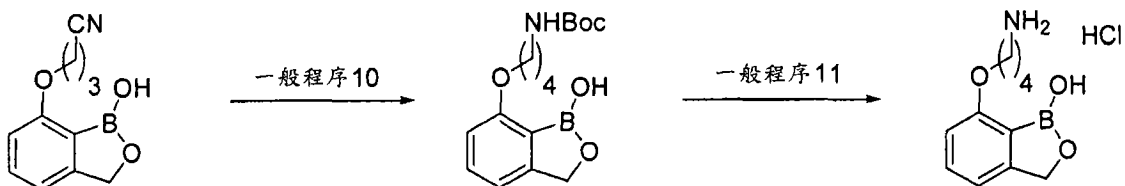


[0905] 一般程序 7:4-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丁腈 (1.40g, 4.44mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (219mg, 5.77mmol) 和 MeOH (10mL)。A16 被分离成淡橙色固体:产量 600mg (62%)。

[0906]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.69 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.90 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.13-1.91 (m, 2H); MS (ESI):  $m/z = 216$  (M-1, 负); HPLC 纯度: 99.37% (MaxPlot 200-400nm), 98.27% (220nm)。

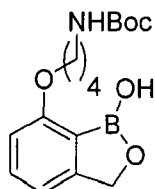
[0907] 盐酸 7-(4-氨基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A17)

[0908]



[0909] [4-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯

[0910]

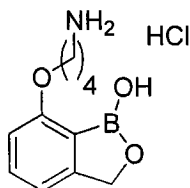


[0911] 一般程序 10 :MeOH(50mL) 中的 A16(600mg, 2.76mmol)、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (65mg, 0.276mmol)、 $\text{NaBH}_4$ (540mg, 19.32mmol) 和  $\text{Boc}_2\text{O}$ (1.20g, 5.52mmol)。纯化:快速色谱(30% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物;产量 200mg(22%)。

[0912]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.51-7.34(m, 1H), 7.02-6.84(m, 1H), 6.73(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.05(s, 2H), 4.13-3.99(m, 2H), 3.30-3.12(m, 2H), 1.97-1.77(m, 2H), 1.77-1.61(m, 2H), 1.45(s, 9H); MS(ESI) : $m/z = 320$ (M-1, 负)。

[0913] 盐酸 7-(4-氨基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A17)

[0914]

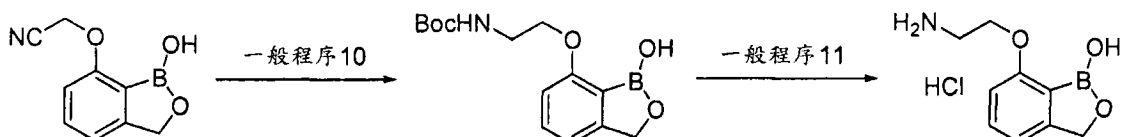


[0915] 一般程序 11 : [4-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.62mmol) 和  $\text{Et}_2\text{O}$  中的 1M HCl(4mL)。A17 被分离成白色固体;产量 72mg(45%)。

[0916] 熔点 140-141  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :8.74(s, 1H), 7.80(bs, 3H), 7.41(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.95(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.93(s, 2H), 4.11-3.99(m, 2H), 2.97-2.78(m, 2H), 1.95-1.52(m, 4H); MS(ESI) : $m/z = 222$ (M+1, 正); HPLC 纯度 :97.72% (MaxPlot 200-400nm), 96.62% (220nm)。

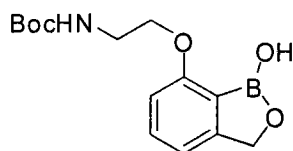
[0917] 盐酸 7-(2-氨基-乙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A18)

[0918]



[0919] [2-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0920]

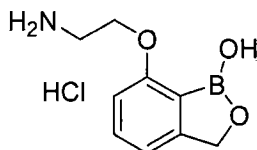


[0921] 一般程序 10 :MeOH(20mL) 中的 (1-羟基 -1,3-二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -7-基氧基) - 乙腈 (360mg, 1.90mmol)、NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O(90mg, 0.38mmol), NaBH<sub>4</sub>(505mg, 13.3mmol) 和 Boc<sub>2</sub>O(829mg, 3.8mmol)。纯化 :快速色谱 (30% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物 :产量 100mg(18%)。

[0922] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.32(s, 1H), 7.39(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.14(bs, 1H), 6.94(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.90(s, 2H), 3.99-3.82(m, 2H)。

[0923] 盐酸 7-(2-氨基 - 乙氧基) -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇 (A18)

[0924]

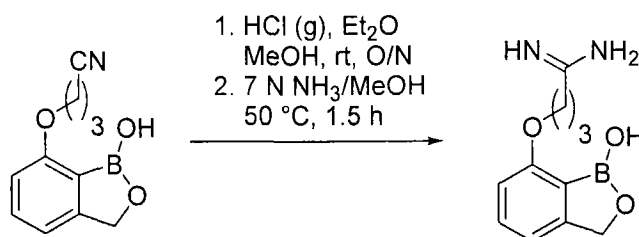


[0925] 一般程序 11 : [2-(1-羟基 -1,3-二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -7-基氧基) - 乙基] - 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.34mmol)、Et<sub>2</sub>O 中的 1M HCl(2mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)。A18 被分离成白色固体 :产量 58mg(74%)。

[0926] 熔点 217-218 °C ;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.65(bs, 1H), 8.08-7.97(m, 3H), 7.44(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.01(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.20(t, J = 3.90Hz, 2H), 3.26-3.20(m, 2H) ;MS(ESI) :m/z = 194(M+1, 正) ;HPLC 纯度 :97.69% (MaxPlot 200-400nm), 96.84% (220nm)。

[0927] 4-(1-羟基 -1,3-二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -7-基氧基) - 丁脒 (A19)

[0928]



[0929] 0 °C (浴温) 下,使 HCl(气体) 鼓泡通过 4-(1-羟基 -1,3-二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -7-基氧基) - 丁腈 (300mg, 1.38mmol) 在 MeOH(20mL) 和 Et<sub>2</sub>O(10mL) 中的溶液, 历经 1 小时。使混合物在密闭系统中留置过夜,然后在真空中浓缩,以获得标题化合物,为白色固体 :产量 310mg。将其使用于下一步骤,无需进一步纯化或表征。

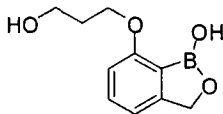
[0930] 将盐酸 4-(1-羟基 -1,3-二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -7-基氧基) - 丁酰亚胺酸甲酯 (310mg 粗制)、MeOH 中的 7M NH<sub>3</sub>(10mL) 和 MeOH(5mL) 的混合物,在密封管中加热至 50 °C (浴温),历经 1.5 小时。使混合物冷却,并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC 纯化 (0.1% NH<sub>4</sub>OH),获得 A19 :产量 35mg(2 步总计 11%)。

[0931] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ (ppm) :7.08(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.70(d, J = 7.0Hz, 1H), 6.62(d, J = 7.8Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 4.04(t, J = 5.5Hz, 2H), 2.73(t, J = 7.0Hz, 2H), 2.13(quin, J = 6.2Hz, 2H) ;MS(ESI) :m/z = 235(M+1, 正) ;HPLC 纯度 :86.89 %

(MaxPlot200-400nm), 86.19% (220nm).

[0932] 7-(3-羟基丙氧基)苯并[c][1,2]氧硼戊环-1(3H)-醇 [A20]

[0933]



[0934] 在 0℃和氮气氛下,向 2-溴-3-羟基苯甲醛 (5.18g, 25.0mmol) 和 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃 (5.1mL, 30mmol) 在 DMF (60mL) 中的溶液,加入氢化钠 (1.20g, 30.0mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。以水使反应淬灭,且以乙酸乙酯萃取混合物。将有机层以水洗涤两次并以盐水洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。减压下移除溶剂,并且残留物通过硅胶柱色谱 (9 : 1 至 3 : 1 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化,以获得 2-溴-3-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙氧基]苯甲醛 (8.75g 定量)。

[0935] 在 0℃下,向上述所得的化合物 (8.75g, 25.0mmol) 在甲醇 (60mL) 中的溶液,加入硼氢化钠 (475mg, 12.5mmol), 并将混合物搅拌 15 分钟。以丙酮和水使反应淬灭,且以乙酸乙酯萃取混合物。有机层以盐水洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。减压下移除溶剂。向残留物在二氯甲烷中的溶液 (100mL) 内,加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (3.40mL, 37.5mmol) 和樟脑磺酸 (116mg, 2mol%), 并将混合物在室温下搅拌过夜。加入碳酸钠 (1g), 并将混合物倒入氯仿和水中。以盐水洗涤有机层,并在无水硫酸钠上干燥。减压下移除溶剂,并且残留物通过硅胶柱色谱 (9 : 1 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化,以获得 2-(2-(2-溴-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃 (9.98g, 93%)。

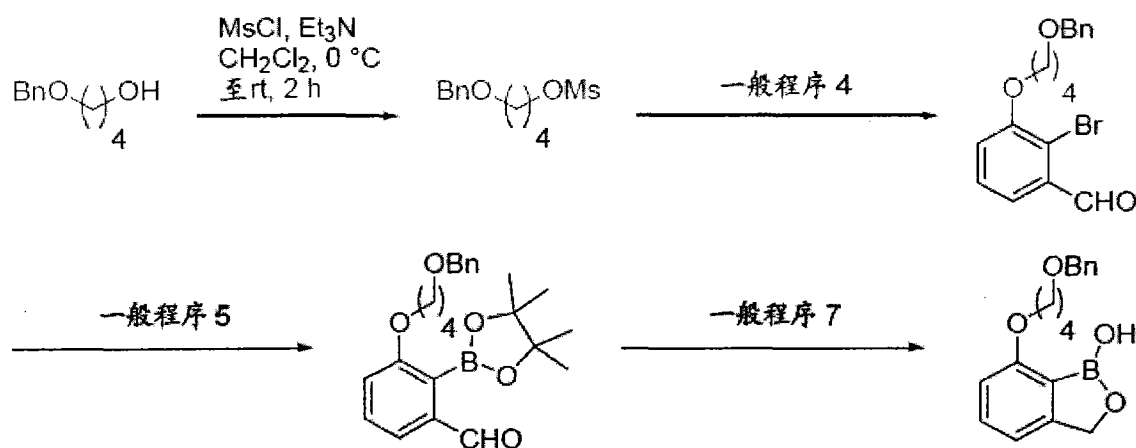
[0936] -78℃和氮气氛下,向上述所得的化合物 (9.98g, 23.3mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液,加入正丁基锂 (1.6mol/L, 在己烷中; 18mL) 和硼酸三异丙酯 (8.0mL, 35mmol), 并使混合物升至室温,且搅拌过夜。然后加入盐酸 (6mol/L, 10mL), 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物倒入乙酸乙酯和水中。以盐水洗涤有机层,并在无水硫酸钠上干燥。减压下移除溶剂,并且残留物通过硅胶柱色谱 (7 : 3 至 6 : 4 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化,以获得 7-(3-羟基丙氧基)苯并[c][1,2]氧硼戊环-1(3H)-醇 (2.06g, 43%)。

[0937]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) 1.84 (quin,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.07 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.89 (s, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 7.3$ , 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H).

[0938] 7-(4-苄氧基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A21)

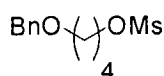
[0939]





[0940] 甲磺酸 4-苄氧基-丁酯

[0941]

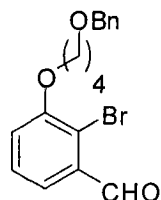


[0942] 0 °C (浴温) 下, 将 MsCl (2.48mL, 32.1mmol) 缓慢加入到 4-苄氧基-丁-1-醇 (5.26g, 29.2mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (6.1mL, 43mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用 H<sub>2</sub>O (100mL) 淬灭。水层以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩, 以获得标题化合物, 为无色液体: 产量 7.5g (99%)。

[0943] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.39-7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H)。

[0944] 3-(4-苄氧基-丁氧基)-2-溴-苯甲醛

[0945]

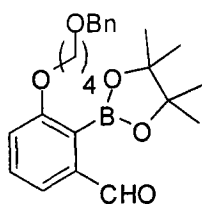


[0946] 一般程序 4 : 2-溴-3-羟基-苯甲醛 (4.86g, 24.2mmol)、甲磺酸 4-苄氧基-丁酯 (7.5g, 29mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.82g, 36.3mmol) 和 DMF (100mL)。标题化合物被分离成粘稠液体: 产量 6.4g (73%)。

[0947] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 10.44 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.09 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.2Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H)。

[0948] 3-(4-苄氧基-丁氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[0949]



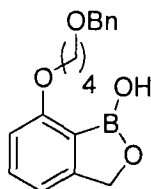
[0950] 一般程序 5 : 3-(4-苄氧基-丁氧基)-2-溴-苯甲醛 (6.4g, 17mmol)、

$B_2pin_2$  (8.94g, 35.2mmol)、KOAc (6.91g, 70.4mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_x$  (0.64g, 0.88mmol) 和二氧六环 (200mL)。纯化:快速色谱 (20% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物:产量 4.0g (55%)。

[0951]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.92 (s, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 7.04 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 (t,  $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.52 (t,  $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.44 (s, 12H)。

[0952] 7-(4-苄氧基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A21)

[0953]

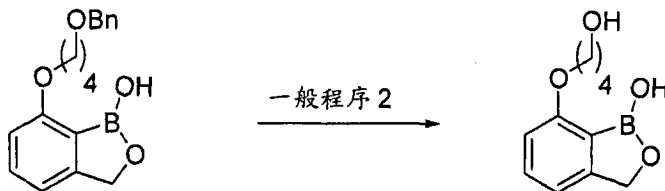


[0954] 一般程序 7: 3-(4-苄氧基-丁氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (2.0g, 4.8mmol)、 $NaBH_4$  (239mg, 6.3mmol) 和 MeOH (10mL)。纯化:快速色谱 (30% EtOAc 在己烷中):产量 650mg (43%)。

[0955]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.66 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 6H), 6.91 (d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (t,  $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.48 (t,  $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.85-1.61 (m, 4H); MS (ESI):  $m/z = 313$  (M+1, 正); HPLC 纯度: 93.49% (MaxPlot 200-400nm), 92.07% (220nm)。

[0956] 7-(4-羟基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A22)

[0957]

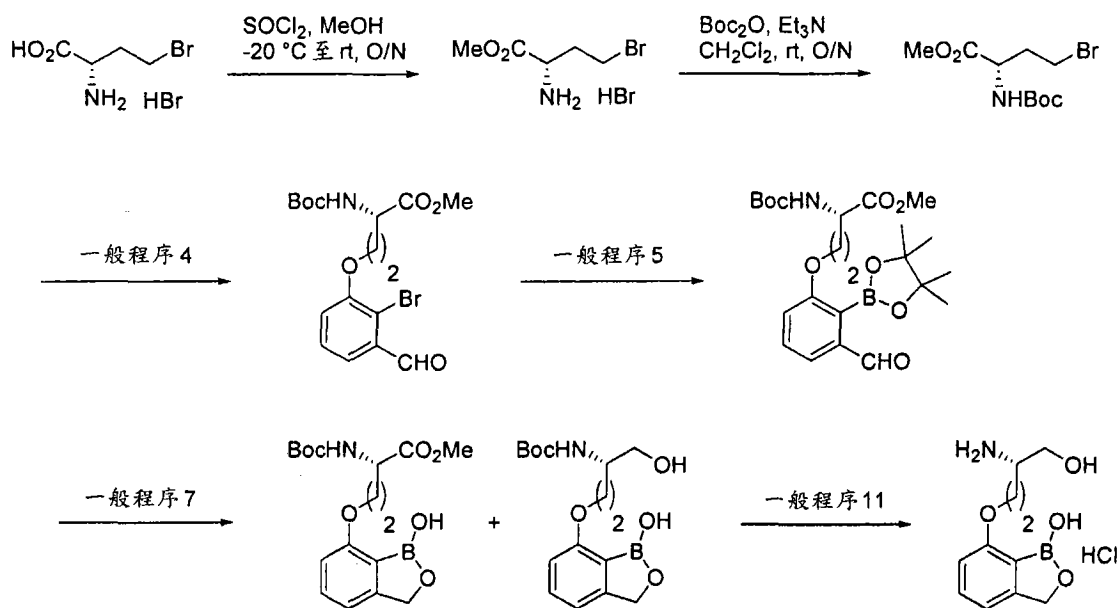


[0958] 一般程序 2:  $H_2$  (50psi)、A21 (600mg, 1.92mmol)、 $Pd(OH)_2$  (600mg) 和 AcOH (20mL)。纯化:快速色谱 (50% EtOAc 在己烷中)。A22 被分离成白色固体:产量 90mg (21%)。

[0959] 熔点 141-142  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.68 (bs, 1H), 7.52-7.29 (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.54-3.54 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H); MS (ESI):  $m/z = 221$  (M-1, 负); HPLC 纯度: 95.71% (MaxPlot 200-400nm), 93.02% (220nm)。

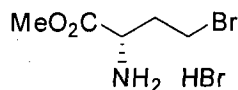
[0960] 盐酸 (3S)-7-(3-氨基-4-羟基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A23)

[0961]



[0962] (2S)-2-氨基-4-溴-丁酸甲酯氢溴酸盐

[0963]

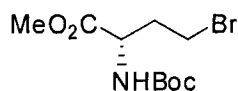


[0964]  $-20^\circ\text{C}$  (浴温) 下, 将  $\text{SOCl}_2$  (7.0mL) 缓慢加入到  $\text{MeOH}$  (100mL) 中, 并搅拌 30 分钟。然后加入 2-氨基-4-溴-丁酸氢溴酸盐 (5.0g, 19mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩, 获得标题化合物, 为粘稠液体, 其在静置后变成固体: 产量 5.2g (99%)。

[0965]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.57 (bs, 3H), 4.11 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.53 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 2H)。

[0966] (2S)-4-溴-2-叔丁氧羰基氨基-丁酸甲酯

[0967]

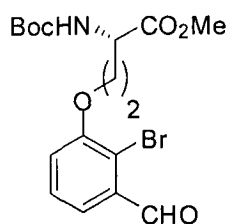


[0968] 室温下, 将  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.5mL, 47mmol) 加入到 2-氨基-4-溴-丁酸甲酯氢溴酸盐 (5.2g, 19mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 中的溶液, 然后加入  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4.09g, 18.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 淬灭。水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并在真空中浓缩。使残留物通过快速色谱 (20%  $\text{EtOAc}$  在己烷中) 纯化, 以获得标题化合物, 为无色液体: 产量 3.1g (56%)。

[0969]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.19-5.00 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0970] (2S)-4-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-2-叔丁氧羰基氨基-丁酸甲酯

[0971]

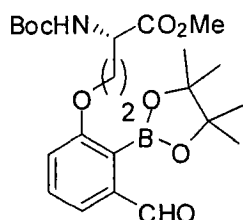


[0972] 一般程序 4 : 2- 溴 -3- 羟基 - 苯甲醛 (2.31g, 11.5mmol)、4- 溴 -2- 叔丁氧羰基氨基 - 丁酸甲酯 (3.1g, 10mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.11g, 15.7mmol) 和 DMF (100mL)。纯化 : 快速色谱 (20% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成粘稠液体 : 产量 3.01g (69%)

[0973]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.43 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 4.58 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.25-4.03 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.53-2.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0974] (2S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丁酸甲酯

[0975]

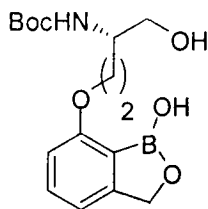


[0976] 一般程序 5 : 二氧六环 (50mL) 中的 (2S)-4-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-2-叔丁氧羰基氨基-丁酸甲酯 (3.01g, 7.23mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (3.67g, 14.5mmol)、KOAc (2.83g, 28.9mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.37g, 0.51mmol)。纯化 : 快速色谱 (10% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物 : 产量 1.2g (35%)。

[0977]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.96 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.32 (d,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.45 (s, 12H), 1.42 (s, 9H)。

[0978] (3S)-[3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-1-羟基-甲基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0979]



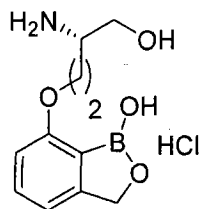
[0980] 一般程序 7 : (2S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丁酸甲酯 (1.10g, 2.3mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (113mg, 2.99mmol) 和 MeOH (25mL)。纯化 : 快速色谱 (10% -50% EtOAc/ 己烷) : 产量 70mg (9%)。

[0981]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.59 (bs, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (t,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H),

1. 82-1. 67(m, 1H), 1. 33(s, 9H); MS(ESI): m/z = 336(M-1, 负)。

[0982] 盐酸 (3S)-7-(3-氨基-4-羟基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇;

[0983]

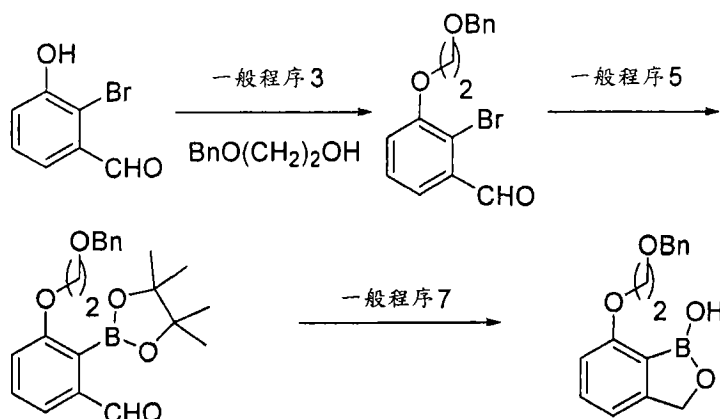


[0984] 一般程序 11: 在二氧六环中的 4N HCl(2mL) 中的 (3S)-[3-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-1-羟基-甲基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0. 21mmol)。A23 被分离成白色固体冻干物: 产量 35mg(61%)。

[0985]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8. 89(s, 1H), 7. 90(bs, 3H), 7. 42(t, J = 7. 8Hz, 1H), 6. 96(d, J = 7. 4Hz, 1H), 6. 82(d, J = 8. 2Hz, 1H), 5. 34(bs, 1H), 4. 92(s, 2H), 4. 24-4. 03(m, 2H), 3. 70-3. 60(m, 1H), 3. 57-3. 47(m, 1H), 2. 06-1. 94(m, 2H); MS(ESI): m/z = 238(M+1, 正); HPLC 纯度: 94. 91% (MaxPlot 200-400nm), 94. 63% (220nm)。

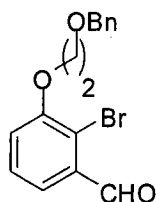
[0986] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A24)

[0987]



[0988] 3-(3-苄氧基-乙氧基)-2-溴-苯甲醛

[0989]

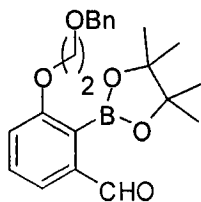


[0990] 一般程序 3: 2-溴-3-羟基-苯甲醛 (7. 0g, 35mmol)、2-苄氧基-乙醇 (5. 0mL, 35mmol)、 $\text{PPh}_3$  (9. 2g, 35mmol)、无水 THF(200mL) 和 DIAD(6. 9mL, 35mmol)。纯化: 快速色谱 (己烷, 然后为 5% EtOAc/ 己烷): 产量 7. 6g(65%)。

[0991]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10. 44(s, 1H), 7. 53(d, J = 7. 9Hz, 1H), 7. 44-7. 26(m, 6H), 7. 15(d, J = 7. 9Hz, 1H), 4. 70(s, 2H), 4. 26(t, J = 4. 7Hz, 2H), 3. 93(t, J = 4. 7Hz, 2H)。

[0992] 3-(3-苄氧基-乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[0993]

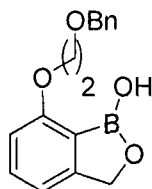


[0994] 一般程序 5 :3-(3-苄氧基-乙氧基)-2-溴-苯甲醛 (7.2g, 23mmol)、K0Ac (6.3g, 64mmol)、 $B_2pin_2$  (10.9g, 43mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (0.79g, 1.1mmol) 和无水 DMF (50mL)。纯化:快速色谱(己烷,然后为 30% EtOAc/己烷):产量 4.93g (60%)。

[0995]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.91 (s, 1H), 7.49-7.24 (m, 7H), 7.09 (d,  $J = 8.20$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.18 (t,  $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.84 (t,  $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.43 (s, 12H)。

[0996] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A24)

[0997]

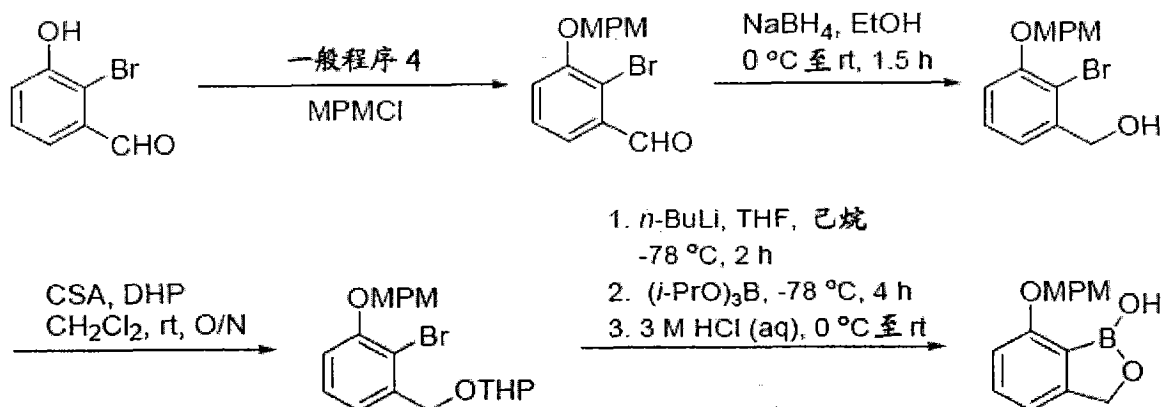


[0998] 一般程序 7 :3-(3-苄氧基-乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (0.76g, 2.0mmol)、 $NaBH_4$  (38mg, 1.0mmol) 和 MeOH (5mL)。纯化:快速色谱 (30% EtOAc 在己烷中):产量 0.55g (96%)。

[0999]  $^1H$  NMR {400MHz,  $DMSO-d_6+D_2O$  (0.01mL)}  $\delta$  (ppm): 8.80 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 6.97 (d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z = 283$  (M-1, 负); HPLC 纯度 96.23% (MaxPlot) 和 95.11% (220nm)。

[1000] 7-(4-甲氧基-苄氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A25)

[1001]



[1002] 2-溴-3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯甲醛

[1003]

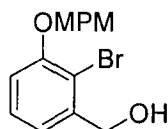


[1004] 一般程序 4 :2- 溴 -3- 羟基 - 苯甲醛 (1.0g, 7.2mmol)、 $K_2CO_3$  (1.09g, 7.95mmol)、1- 氯基甲基 -4- 甲氧基 - 苯 (1.03mL, 7.95mmol) 和 DMSO (14mL), 在 50°C (浴温) 下过夜。纯化:快速色谱 (25% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色固体:产量 1.59g (96%)。

[1005]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.42 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.84 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z = 323$  (M+1, 正)。

[1006] [2- 溴 -3-(4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯基] - 甲醇

[1007]

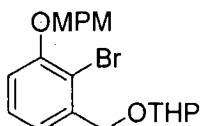


[1008] 0°C (浴温) 下, 将  $NaBH_4$  (0.38g, 10mmol) 加入到 2- 溴 -3-(4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯甲醛 (1.59g, 4.95mmol) 在 EtOH (15mL) 中的溶液。将混合物在 0°C (浴温) 下搅拌 1.5 小时, 然后在真空中浓缩。加入  $H_2O$  (10mL), 并以 EtOAc (2x 50mL) 萃取水层。将有机部分以盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 并在真空中浓缩, 以获得标题化合物, 为白色固体:产量 1.50g (94%)。

[1009]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40 (d,  $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.98-6.84 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (d,  $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.83 (bs, 3H)。

[1010] 2-[2- 溴 -3-(4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苄氧基] - 四氢 - 吡喃

[1011]

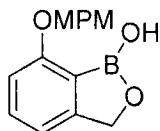


[1012] 将 DHP (0.67mL, 7.4mmol) 和 CSA (30mg, 0.12mmol) 加入到 [2- 溴 -3-(4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯基] - 甲醇 (2.0g, 6.1mmol) 在  $CH_2Cl_2$  (15mL) 中的溶液。将所形成的混合物在室温下搅拌过夜。加入 4Å 分子筛 (1.0g), 并将混合物搅拌 1 小时。加入饱和  $NaHCO_3$ , 并以  $CHCl_3$  (2x 50mL) 萃取混合物。将有机部分用  $H_2O$  (2x 25mL), 然后用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱 (25% EtOAc 在己烷中) 纯化, 以获得标题化合物, 为黄色油状物:产量 1.30g (96%)。

[1013]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40 (d,  $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.96-6.81 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.94-4.73 (m, 2H), 4.62 (d,  $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.12-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.42 (m, 1H), 1.99-1.44 (m, 6H)。

[1014] 7-(4- 甲氧基 - 苄氧基) -3H- 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -1- 醇 (A25)

[1015]

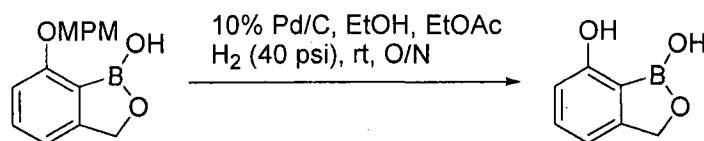


[1016]  $N_2$  和  $-78^\circ C$  (浴温) 下, 将己烷中的 2.5M n-BuLi (1.53mL, 3.83mmol) 滴加至 2-[2- 溴 -3-(4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苄氧基] - 四氢 - 吡喃 (1.3g, 3.2mmol) 在 THF (14mL) 中的溶液。将混合物在  $-78^\circ C$  (浴温) 下搅拌 2 小时, 然后缓慢加入硼酸三异丙酯 (0.90mL, 3.8mmol), 并于  $-78^\circ C$  (浴温) 下搅拌 4 小时。使混合物升至  $0^\circ C$  (浴温), 然后以 3M HCl 酸化至 pH 5。将混合物搅拌 3 小时, 并通过过滤分离所形成的沉淀物, 并以 1 : 9CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 洗涤, 以获得 A25, 为黄色固体 : 产量 0.10g (12%)。

[1017] <sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.81 (s, 1H), 7.48-7.28 (m, 3H), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z = 271 (M+1, 正) ; HPLC 纯度 : 97.79% (220nm)。

[1018] 3H- 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -1,7- 二醇 (A26)

[1019]

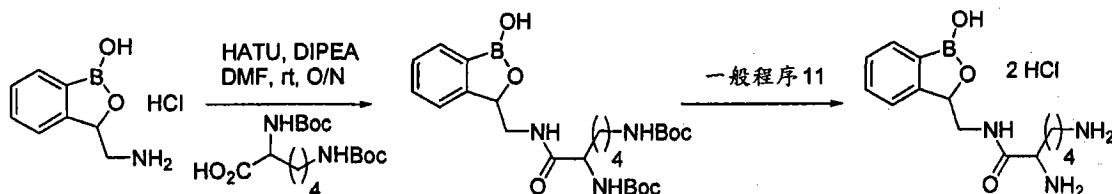


[1020] 使 A25 (0.65g, 2.40mmol)、10% Pd/C (1 : 1w/w) 和 2 : 1EtOAc/EtOH (30mL) 的混合物在 H<sub>2</sub> (40psi) 气氛下振荡过夜。经过硅藻土过滤混合物, 并在真空中浓缩滤液。残留物通过反相制备型 HPLC 纯化, 并冻干, 以产生标题化合物, 为白色固体 : 产量 20mg (6%)。

[1021] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 9.39 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.25 (t, J = 8.2Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.2Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.6Hz, 1H), 4.85 (bs, 2H) ; MS (ESI) m/z = 149 (M-1, 负) ; HPLC 纯度 : 94.82% (220nm), (254nm)。

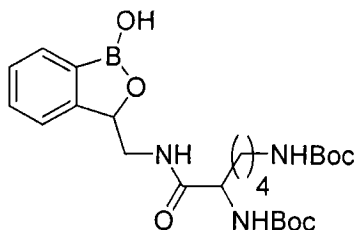
[1022] 盐酸 2,6- 二氨基 - 己酸 (1- 羟基 -1,3- 二氢 - 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -3- 基甲基) - 酰胺 (A27)

[1023]



[1024] {5- 叔丁氧羰基氨基 -5- [(1- 羟基 -1,3- 二氢 - 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -3- 基甲基) - 氨基甲酰基] - 戊基} - 氨基甲酸叔丁酯

[1025]



[1026] 室温下, 将 DIPEA (0.96mL, 5.5mmol)、HATU (1.05g, 2.76mmol) 和 A1 (0.50g, 2.5mmol) 按顺序加入到 2,6- 双 - 叔丁氧羰基氨基 - 己酸 (0.79g, 2.3mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液。移除溶液, 并将溶液在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 并使残留物溶

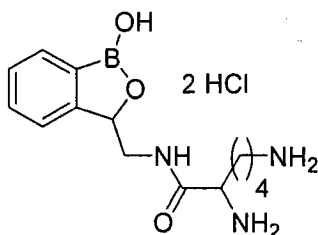


于 EtOAc 中,以 H<sub>2</sub>O(3x 30mL) 洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱 (2% MeOH 在 EtOAc 中) 纯化,以获得标题化合物:产量 0.67g(55%)。

[1027] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):9.24(d, J = 7.8Hz, 1H),7.95(q, J = 6.8Hz, 1H),7.71(t, J = 6.5Hz, 1H),7.50-7.28(m, 3H),6.89-6.60(m, 2H),5.23-5.06(m, 1H),3.94-3.73(m, 2H),3.60-3.47(m, 1H),3.47-3.37(m, 1H),2.85(dd, J = 15.4, 5.7Hz, 3H),1.37(s, 18H)。

[1028] 盐酸 2,6-二氨基-己酸(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基)-酰胺(A27)

[1029]

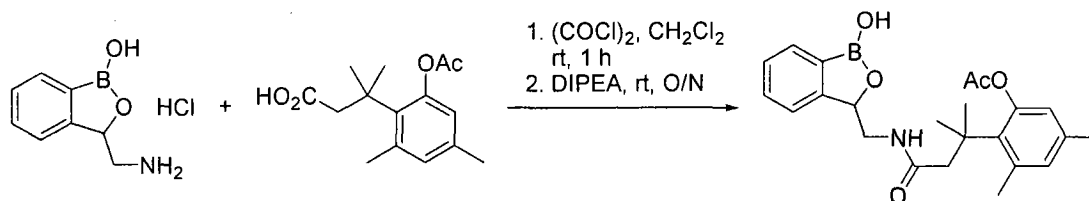


[1030] 一般程序 11: {5-叔丁氧羰基氨基-5-[(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基)-氨基甲酰基]-戊基}-氨基甲酸叔丁酯(0.66g, 1.3mmol) 和 Et<sub>2</sub>O 中的 1M HCl(25mL)。A27 被分离成白色固体:产量 0.33g(69%)。

[1031] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):9.36(bs, 1H),8.68-8.50(m, 1H),8.13(bs, 6H),7.81(dd, J = 7.2, 4.1Hz, 1H),7.55-7.29(m, 3H),5.30-5.13(m, 1H),3.90-3.61(m, 2H),3.54-3.43(m, 1H),3.13(dd, J = 18.4, 7.0Hz, 1H),2.75(t, J = 7.6Hz, 1H),2.63(t, J = 7.6Hz, 1H),1.81-1.47(m, 2H),1.46-1.25(m, 3H);MS(ESI):m/z = 292(M+1, 正);HPLC 纯度:97.80% (MaxPlot 200-400nm),97.62% (220nm)。

[1032] 醋酸 2-[2-[(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1,1-二甲基-乙基]-3,5-二甲基-苯酯(A27a)

[1033]



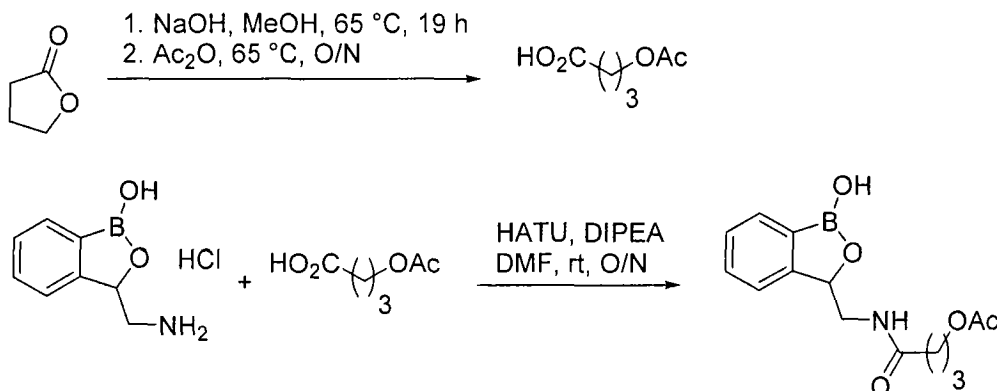
[1034] 室温下,将氯化草酰(0.50mL,5.7mmol)加入到 3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基-苯基)-3-甲基-丁酸(1.00g,3.60mmol)(根据 Kent, L.;Amsberry, A.;Gerstenberger, E.;Borchardt, R. T;Pharm. Res., 1991,8,455-460 和 Michalis, G;Nicolaou, C.-S. Y.; Borchardt, R. T;J. Org. Chem., 1996,61,8636-8641 中的程序制成) 在无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL) 中的冰冷溶液。将混合物搅拌 1 小时,然后在真空中移除过量草酰氯。将残留物溶于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL) 中,并冷却至 0°C(浴温)。加入 DIPEA(2.0mL, 10mmol) 和 A1(0.70g, 3.6mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。然后以盐水(50mL) 稀释混合物,并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x 50mL) 萃取。合并的有机层以 H<sub>2</sub>O, 然后以盐水洗涤,干燥 (NaSO<sub>4</sub>),并在真空中浓缩。产物通过快速色谱纯化(EtOAc/MeOH),以获得(A27a),产量 0.50g(24%)。

[1035] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):9.22(s, 1H),7.88(t, J = 5.7Hz, 1H),

7.73-7.69(m, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.38-7.31(m, 4H), 6.77(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.57(d, J = 2.0Hz, 1H), 5.09(dd, J = 6.8, 4.1Hz, 1H), 3.50-3.41(m, 1H), 3.19(m, 1H), 2.53(s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.36(d, J = 5.1Hz, 6H); MS(ESI)m/z = 410(M+1, 正); HPLC 纯度: 97.73% (MaxPlot 200-400nm), 96.90% (220nm); C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BNO<sub>5</sub> 的分析计算值: C 67.50%; H 6.90%; N 3.42%。实测值: C 67.65%; H 6.91%; N 3.28%。

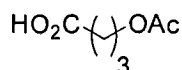
[1036] 醋酸 3-[(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基)-氨基甲酰基]-丙酯 (A28)

[1037]



[1038] 4-乙酰氧基-丁酸

[1039]

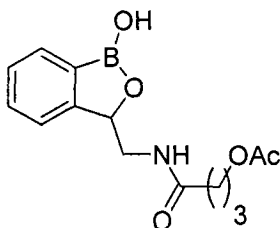


[1040] 使二氢-咪喃-2-酮 (5.2g, 60mmol) 和 NaOH (2.9g, 73mmol) 在 MeOH (50mL) 中的混合物回流 19 小时。使溶液冷却, 并浓缩, 以获得玻璃态粉末, 将其使用于下一步骤, 无需纯化。使粗物质溶于过量 Ac<sub>2</sub>O (100mL) 中, 并在 65°C (浴温) 下加热过夜。在真空中浓缩混合物, 并使残留物溶于 Et<sub>2</sub>O 中。将有机层以 H<sub>2</sub>O 洗涤, 并在真空中浓缩, 以获得标题化合物, 为无色油状物: 产量 0.92g (11%)。

[1041] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.14(t, J = 6.1Hz, 2H), 2.69-2.37(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.05-1.97(m, 2H)。

[1042] 醋酸 3-[(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基)-氨基甲酰基]-丙酯 (A28)

[1043]

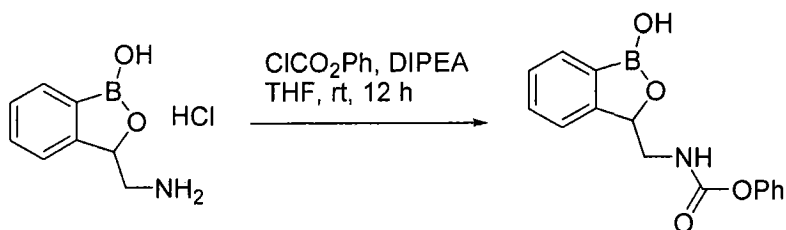


[1044] 0 °C 下, 将 DIPEA (1.27mL, 7.28mmol)、HATU (1.32g, 3.48mmol) 和 A1 (0.63g, 3.2mmol) 加入到 4-乙酰氧基-丁酸 (0.38g, 2.6mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液。移除冷却浴, 并将该溶液在室温下搅拌 19 小时。在真空中浓缩混合物, 并使残留物溶于 EtOAc 中。将有机层按顺序以 1N NaHSO<sub>4</sub> (2x 20mL)、H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤。然后, 将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),

并在真空中浓缩。胶粘白色残留物通过快速色谱纯化 (EtOAc), 以获得 A28, 为固体 : 产量 0.39g (42%)。

[1045]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.23 (s, 1H), 8.09 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.16 (m, 3H), 5.19-4.98 (m, 1H), 3.90 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.62-3.45 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 1H), 2.13 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 1.97 (s, 3H), 1.71 (qd,  $J = 7.1, 6.8\text{Hz}$ , 2H); MS (ESI) :  $m/z = 292$  (M+1, 正); HPLC 纯度 : 99.28% (MaxPlot 200-400nm), 98.21% (220nm)。

[1046] (1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基)-氨基甲酸苯酯 (A29)  
[1047]

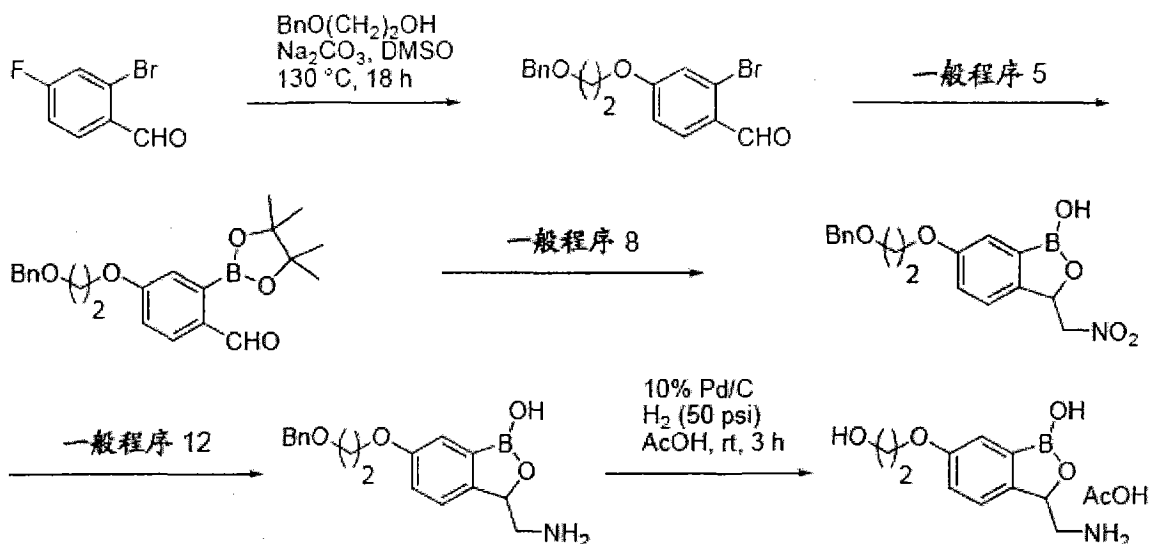


[1048] 将 A1 (0.50g, 2.5mmol)、DIPEA (0.50mL, 2.5mmol) 和 氯甲酸苯酯 (0.50mL, 2.5mmol) 在无水 THF 中的混合物, 在室温下搅拌 12 小时。然后, 用盐水 (50mL) 稀释混合物, 并以 EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层以  $\text{H}_2\text{O}$ , 然后以盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (8 : 2 己烷 / EtOAc), 获得 A29 : 产量 0.27g (20%)。

[1049]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.25 (s, 1H), 7.98 (t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.29 (m, 5H), 7.18 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 5.28-5.15 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z = 284$  (M+1, 正); HPLC 纯度 : 99.31% (MaxPlot 200-400nm), 99.31% (220nm)。

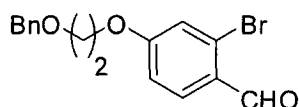
[1050] 3-氨基甲基-6-(2-羟基-乙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇醋酸盐 (A30)

[1051]



[1052] 4-(2-苄氧基乙氧基)-2-溴苯甲醛

[1053]

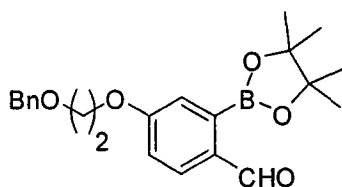


[1054] 将 2-溴-4-氟-苯甲醛 (32.0g, 157mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (85.5g, 788mmol) 和 2-苄氧基乙醇 (24.0g, 158mmol) 在无水 DMSO (300mL) 中的混合物, 在  $\text{N}_2$  和  $130^\circ\text{C}$  (浴温) 下加热 18 小时。使反应混合物冷却至室温, 以  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 稀释, 并以 EtOAc 萃取。将有机层以  $\text{H}_2\text{O}$ , 然后以盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (己烷至 10% EtOAc 在己烷中), 以获得标题化合物, 为粘稠液体: 产量 11.8g (22%)。

[1055]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.17 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.63 (s, 2H), 4.32-4.14 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 2H); MS (ESI):  $m/z = 334$  (M+1, 正)。

[1056] 4-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[1057]

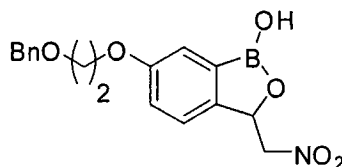


[1058] 一般程序 5: 4-(2-苄氧基乙氧基)-2-溴苯甲醛 (1.37g, 4.10mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (1.56g, 6.15mmol)、KOAc (1.20g, 12.3mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (240mg, 8mol%) 和无水 1,4-二氧六环 (13mL)。纯化: 快速色谱 (己烷至 20% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色固体: 产量 900mg (70%)。

[1059]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.37 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.28 (m, 6H), 7.05 (dd,  $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (s, 12H); MS (ESI):  $m/z = 383$  (M+1, 正)。

[1060] 6-(2-苄氧基-乙氧基)3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

[1061]

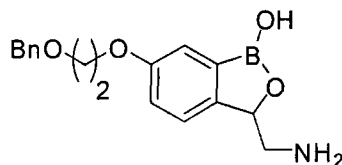


[1062] 一般程序 8: 4-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (900mg, 2.35mmol)、 $\text{MeNO}_2$  (172mg, 2.82mmol),  $\text{NaOH}$  (113mg, 2.82mmol) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (3mL)。纯化: 快速色谱 (10% EtOAc/己烷至 40% EtOAc)。标题化合物被分离成棕色液体: 产量 300mg (38%)。

[1063]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.45 (bs, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.18 (m, 6H), 7.10 (dd,  $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 5.70 (dd,  $J = 9.2, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.29 (dd,  $J = 13.5, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.61-4.38 (m, 3H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.88-3.68 (m, 3H) MS (ESI):  $m/z = 342$  (M-1, 负)。

[1064] 3-氨基甲基-6-(2-苄氧基-乙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

[1065]

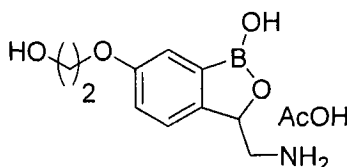


[1066] 一般程序 12 :6-(2-苄氧基-乙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (500mg, 16.0mmol)、Raney Ni (1.1g, 2 当量 w/w) 和 2M NH<sub>3</sub>EtOH (12mL) : 产量 438mg (96%)。

[1067] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.28 (bs, 3H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 5H), 7.07 (d, J = 2.3Hz, 1H), 5.27 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.81-3.63 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H) ; MS (ESI) : m/z = 314 (M+1, 正)。

[1068] 3-氨基甲基-6-(2-羟基-乙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇, 醋酸盐 (A30)

[1069]

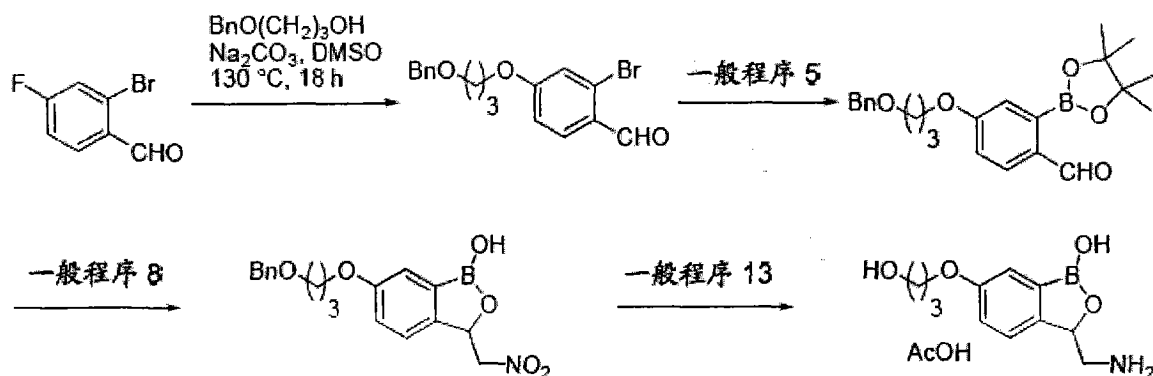


[1070] 使 3-氨基甲基-6-(2-苄氧基-乙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (334mg, 1.06mmol)、10% Pd/C (330mg, 1 当量 w/w) 和 AcOH (15mL) 的混合物, 在 H<sub>2</sub> (50psi) 气氛和室温下振荡 3 小时。经过硅藻土垫过滤混合物, 并以 EtOH 洗涤。在真空中浓缩滤液, 且将残留物以 Et<sub>2</sub>O 研磨。固体通过制备型 HPLC (AcOH) 纯化, 以获得 A30, 为白色固体 : 产量 50mg (17%)。

[1071] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.30 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.02 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.71 (bs, 2H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 1.87 (s, 3H) ; MS (ESI) : m/z = 224 (M+1, 正) ; HPLC 纯度 : 98.29% (MaxPlot 200-400nm), 96.81% (220nm)。

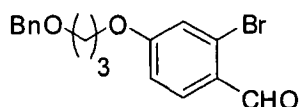
[1072] 3-氨基甲基-6-(2-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇醋酸盐 (A31)

[1073]



[1074] 4-(2-苄氧基丙氧基)-2-溴苯甲醛

[1075]

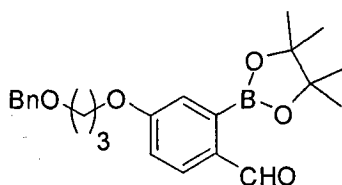


[1076] 将 2-溴-4-氟-苯甲醛 (30.0g, 148mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78.31g, 738.8mmol) 和 2-苄氧基丙醇 (24.56g, 147.8mmol) 在无水 DMSO (300mL) 中的混合物加热, 并在 130℃ (浴温) 和 N<sub>2</sub> 下搅拌 72 小时。使反应混合物冷却至室温, 并以 H<sub>2</sub>O 稀释, 且以 EtOAc 萃取。有机层以 H<sub>2</sub>O, 然后以盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱 (己烷至 30% EtOAc 在己烷中) 纯化, 以获得标题化合物: 产量 3.84g (7%)。

[1077] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 5H), 7.12 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.10 (q, J = 6.2Hz, 2H)。

[1078] 4-(2-苄氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[1079]

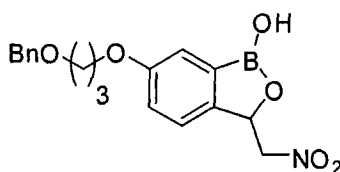


[1080] 一般程序 5: 4-(2-苄氧基丙氧基)-2-溴苯甲醛 (4.84g, 13.9mmol)、B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (5.27g, 20.8mmol)、KOAc (4.08g, 41.6mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (811mg, 8mol%) 和 1,4-二氧六环 (50mL)。纯化: Biotage (2% EtOAc/己烷至 20% EtOAc/己烷的梯度): 产量 4.0g (70%)。

[1081] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.36 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.43-7.14 (m, 6H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.7Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.11 (q, J = 6.1Hz, 2H), 1.40 (s, 12H)。

[1082] 6-(2-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

[1083]

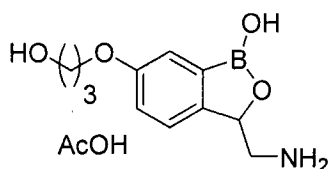


[1084] 一般程序 8: 4-(2-苄氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (3.0g, 7.6mmol)、MeNO<sub>2</sub> (924mg, 15.1mmol)、NaOH (605mg, 15.1mmol) 和 H<sub>2</sub>O (10mL)。纯化: 快速色谱 (10% EtOAc/己烷至 40% EtOAc): 产量 820mg (30%)。

[1085] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.46 (bs, 1H), 7.45 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.41-7.18 (m, 6H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.3Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.2, 2.5Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.3, 2.7Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.08 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.2Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H)。

[1086] 3-氨基甲基-6-(2-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇醋酸盐 (A31)

[1087]

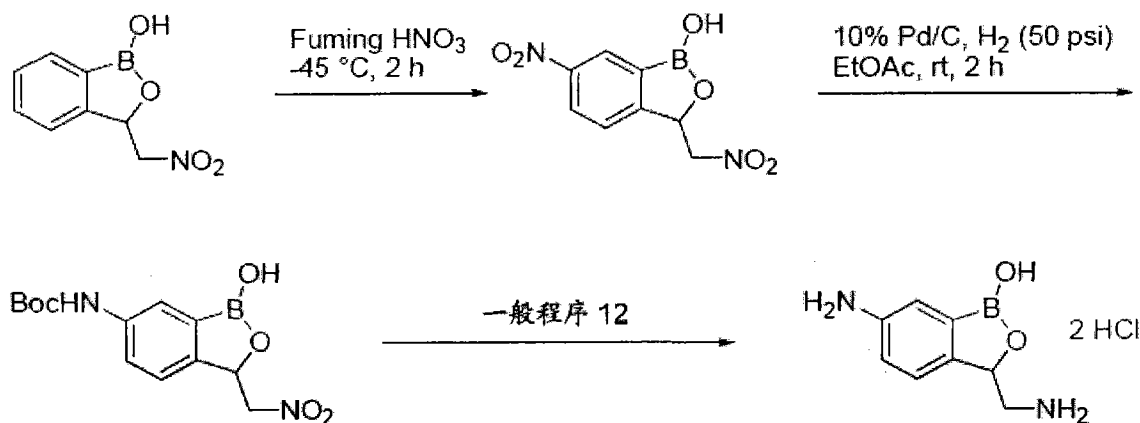


[1088] 一般程序 13 :6-(2- 苄氧基 - 丙氧基)-3- 硝基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇 (820mg, 2.29mmol)、20% Pd(OH)<sub>2</sub> (850mg, 1 当量 w/w) 和 AcOH(40mL)。纯化 :制备型 HPLC :产量 120mg (22%)。

[1089] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :7.32(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.02(d, J = 7.8Hz, 1H), 4.98(bs, 1H), 4.04(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.56(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.03-2.85(m, 1H), 2.61(dd, J = 12.9, 7.0Hz, 1H), 1.89(s, 3H), 1.97-1.67(m, 2H); MS(ESI) :m/z = 238(M+1, 正); HPLC 纯度 :97.44% (MaxPlot 200-400nm), 97.77% (220nm)。

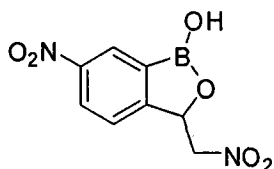
[1090] 盐酸 6- 氨基 -3- 氨基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇 (A32)

[1091]



[1092] 6- 硝基 -3- 硝基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇

[1093]

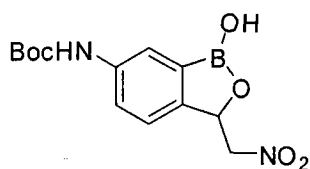


[1094] -45°C (浴温) 搅拌下, 将 3- 硝基甲基 -3H- 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1- 醇 (20.0g, 104mmol) 在 2 小时内以少量分批加入到发烟 HNO<sub>3</sub> (200mL) 中。然后, 将冷反应混合物倒入碎冰中, 并使其升至室温。以 EtOAc 萃取水相。使 EtOAc 相在真空中浓缩, 并将残留物倒入碎冰中。过滤沉淀物, 且以 H<sub>2</sub>O 洗涤。使固体溶于 EtOAc 中, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩, 以产生标题化合物 :产量 (14.3g, 58%)。

[1095] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.87(bs, 1H), 8.57(s, 1H), 8.40(dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.0Hz, 1H), 5.92(dd, J = 8.0, 2.8Hz, 1H), 5.42(dd, J = 13.6, 2.8Hz, 1H), 4.82(dd, J = 13.6, 8.0Hz, 1H); MS(ESI)m/z = 237(M-1, 负)。

[1096] (1- 羟基 -3- 硝基甲基 -1,3- 二氢 - 苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -6- 基) - 氨基甲酸叔丁酯

[1097]

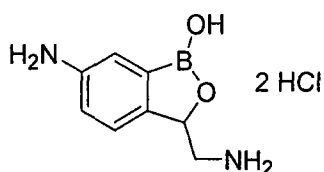


[1098] 使 6-硝基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (2.38g, 10mmol)、10% Pd/C (250mg) 和  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (10.9g, 50mmol) 在 EtOAc (50mL) 中的混合物, 在  $\text{H}_2$  (50psi) 气氛和室温下振荡 1 小时。使反应混合物经过硅藻土过滤, 并在真空中浓缩滤液。使粗产物通过 Biotage 快速色谱 (渐增 MeOH 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的梯度) 纯化: 产量 2.0g (65%)。

[1099]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.47 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.69 (dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.26 (dd,  $J = 14.0, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (dd,  $J = 13.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z = 307$  (M-1, 负)。

[1100] 盐酸 6-氨基-3-氨基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A32)

[1101]



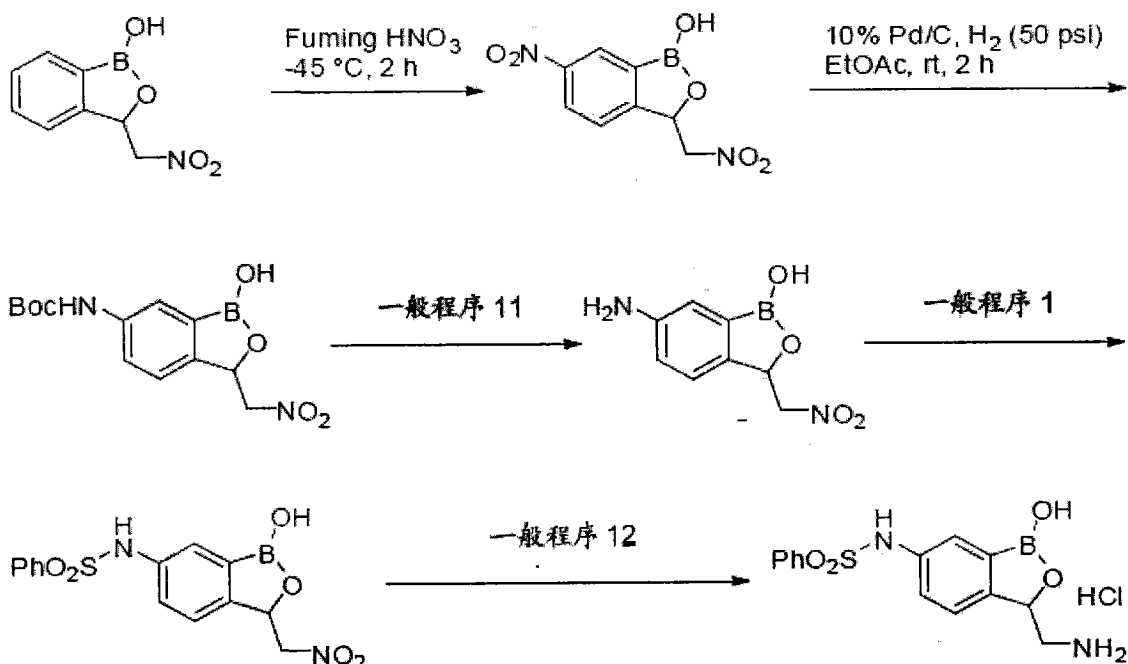
[1102] 一般程序 12: (1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 4.06mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  中的 Raney Ni 浆液 (1 茶匙), EtOH 中的 2M  $\text{NH}_3$  (14.21mL, 28.42mmol) 和 EtOH (20mL)。使残留物溶于二氧六环 (30mL) 和 MeOH (数滴) 混合物中, 并加入二氧六环中的 4N HCl (10mL, 40mmol), 并在室温下搅拌 16 小时。过滤沉淀, 并以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤, 干燥, 以产生 900mg 粗化合物。使粗制物溶于热  $\text{H}_2\text{O}$  中, 并加入 MeCN。在加入期间, 将溶液分离成两层。将 MeOH 加入到溶液中, 以制成透明溶液, 且加入过量  $\text{CH}_3\text{CN}$ 。使沉淀物沉降, 并将液体倾出, 并加入刚制成的 MeCN, 并重复相同程序, 以获得 A32, 为淡黄色固体: 产量 400mg (39%)。

[1103] 熔点 190-200 $^\circ\text{C}$  (分解);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.29 (bs, 3H), 7.79 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z = 163$  (M+1, 正); HPLC 93.40% (MaxPlot 200-400nm), 96% (220nm)。

[1104] 盐酸 N-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-苯磺酰胺 (A33)

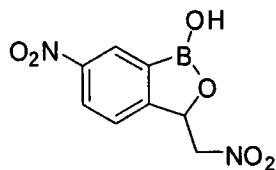
[1105]





[1106] 6-硝基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

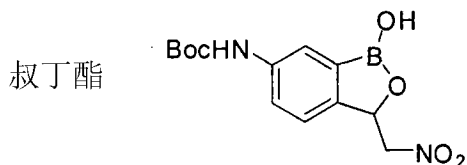
[1107]



[1108] 在 $-45^{\circ}\text{C}$  (浴温) 搅拌下, 将 3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (20.0g, 104mmol) 在 2 小时内以少量分批加入到发烟 $\text{HNO}_3$  (200mL) 中。然后, 将冷反应混合物倒入碎冰中, 并使其升至室温。以 EtOAc 萃取水相。使 EtOAc 相在真空中浓缩, 并将残留物倒入碎冰中。过滤沉淀物, 并以 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤。使固体溶于 EtOAc 中, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并在真空中浓缩, 以产生标题化合物: 产量 (14.3g, 58%)。

[1109]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.87 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (dd,  $J = 8.0, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (dd,  $J = 13.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.82 (dd,  $J = 13.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI)  $m/z = 237$  (M-1, 负)。

[1110] (1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-氨基甲酸叔丁酯



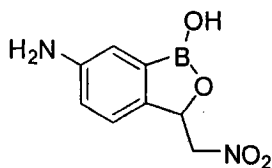
[1111] 使 6-硝基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (2.38g, 10mmol)、10% Pd/C (250mg) 和  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (10.9g, 50mmol) 在 EtOAc (50mL) 中的混合物, 在 $\text{H}_2$  (50psi) 气氛和室温下振荡 1 小时。使反应混合物经过硅藻土过滤, 并在真空中浓缩滤液。使粗产物通过 Biotage 快速色谱纯化 (渐增的 MeOH 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的梯度): 产量 2.0g (65%)。

[1112]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.47 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J =$

8. 0, 2. 0Hz, 1H), 7. 37 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 5. 69 (dd, J = 8. 8, 2. 8Hz, 1H), 5. 26 (dd, J = 14. 0, 3. 2Hz, 1H), 4. 49 (dd, J = 13. 6, 9. 2Hz, 1H), 1. 44 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 307 (M-1, 负)。

[1113] 6-氨基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

[1114]

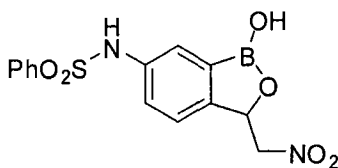


[1115] 一般程序 11:(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-氨基甲酸叔丁酯 (2. 0g, 6. 5mmol) 和 二氧六环中的 4N HCl (16mL)。使反应混合物在真空中浓缩, 并以饱和 NaHCO<sub>3</sub> 使残留物中和 (pH 7)。将反应混合物以 EtOAc 萃取, 并将合并的有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 和浓缩, 以获得标题化合物: 产量 1. 06g (78%)。

[1116] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9. 25 (s, 1H), 7. 13 (d, J = 8. 0Hz, 1H), 6. 85 (d, J = 1. 6Hz, 1H), 6. 68 (dd, J = 8. 0, 1. 6Hz, 1H), 5. 58 (dd, J = 9. 2, 2. 4Hz, 1H), 5. 21-5. 16 (m, 3H), 4. 36 (dd, J = 13. 2, 9. 6Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 309 (M+1, 正)。

[1117] N-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-苯磺酰胺

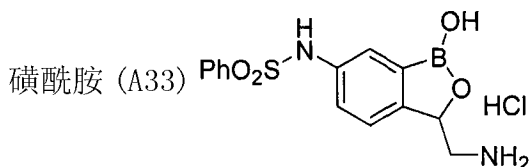
[1118]



[1119] 一般程序 1: 6-氨基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (1. 06g, 5. 1mmol)、苯磺酰氯 (0. 64mL, 5. 1mmol)、吡啶 (1. 23mL, 15. 3mmol) 和 MeCN (50mL): 产量 1. 6g (90%)。

[1120] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10. 40 (s, 1H), 9. 52 (s, 1H), 7. 75 (d, J = 8. 0Hz, 2H), 7. 61-7. 50 (m, 3H), 7. 47 (d, J = 2. 0Hz, 1H), 7. 37 (d, J = 8. 0Hz, 1H), 7. 19 (dd, J = 8. 4, 2. 4Hz, 1H), 5. 66 (dd, J = 8. 8, 2. 8Hz, 1H), 5. 23 (dd, J = 13. 2, 2. 8Hz, 1H), 4. 48 (dd, J = 13. 2, 8. 8Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 347 (M-1, 负)。

[1121] 盐酸 N-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-苯

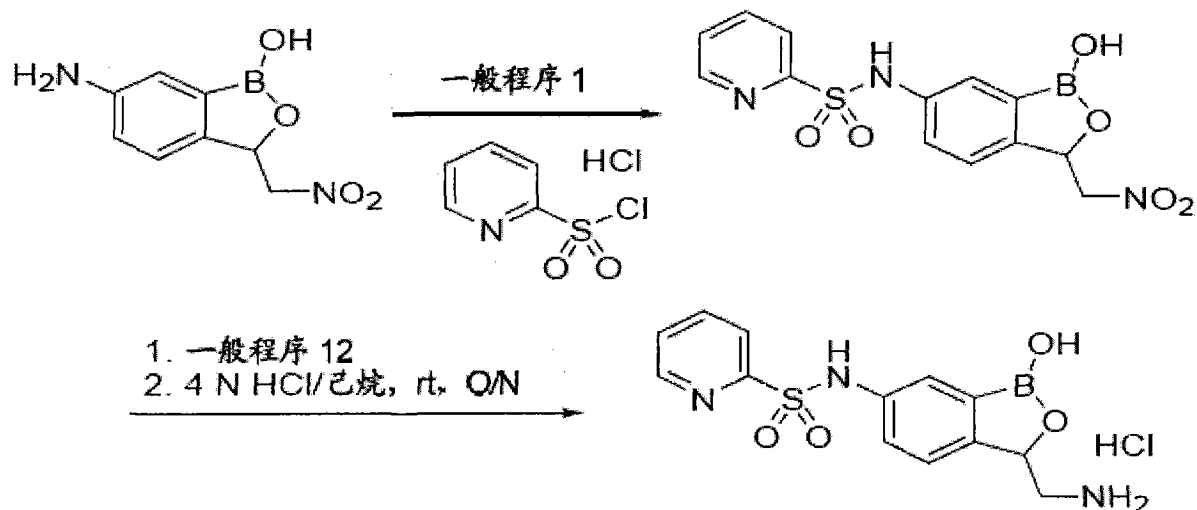


[1122] 一般程序 12: N-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-苯磺酰胺 (1. 6g, 4. 6mmol)、H<sub>2</sub>O 中的 Raney Ni 浆液 (1. 5 茶匙), 2M NH<sub>3</sub>/EtOH (16. 1mL, 32. 2mmol) 和 EtOH (50mL)。纯化: 使残留物溶于二氧六环 (30mL) 和 MeOH (数滴) 的混合物中, 并加入二氧六环中的 4N HCl (5. 6mL, 22. 4mmol), 并在室温下搅拌 16 小时。浓缩混合物, 并使残留物溶于 MeOH 中。将溶液滴加至 Et<sub>2</sub>O 中, 并通过倾出, 分离沉淀物, 然后, 使固体部份溶于 H<sub>2</sub>O 中, 并过滤混合物。使滤液冻干, 以获得 A33, 为淡黄色固体:

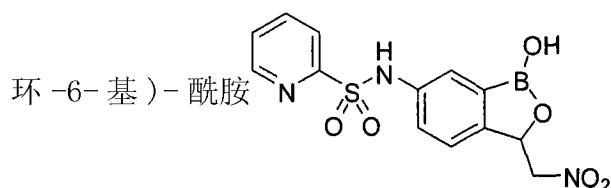
产量 150mg (9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.48 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.17 (bs, 3H), 7.79 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H) ;MS (ESI) m/z 319 (M+1) ;HPLC 纯度 :90% (220nm)。

[1123] 盐酸吡啶-2-磺酰胺(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-酰胺 (A34)

[1124]



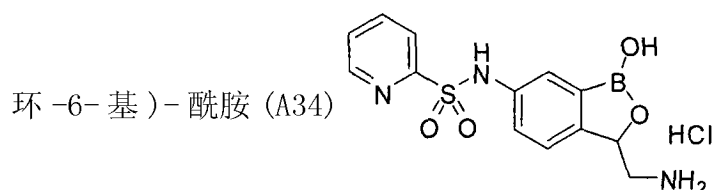
[1125] 吡啶-2-磺酰胺(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊



[1126] 一般程序 1 :将盐酸 2-吡啶磺酰氯 (905mg, 4.23mmol) 和吡啶 (0.34mL, 4.23mmol) 在 MeCN (3mL) 中的溶液加入到 6-氨基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (0.88g, 4.23mmol)、吡啶 (1.03mL, 12.7mmol) 和 MeCN (50mL) 中 ;产量 380mg (26%)。

[1127] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.67 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.05 (td, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.2, 2.4Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 13.6, 2.8Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 13.6, 9.6Hz, 1H) ;MS (ESI) m/z = 350 (M-1, 负)。

[1128] 盐酸吡啶-2-磺酰胺(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊



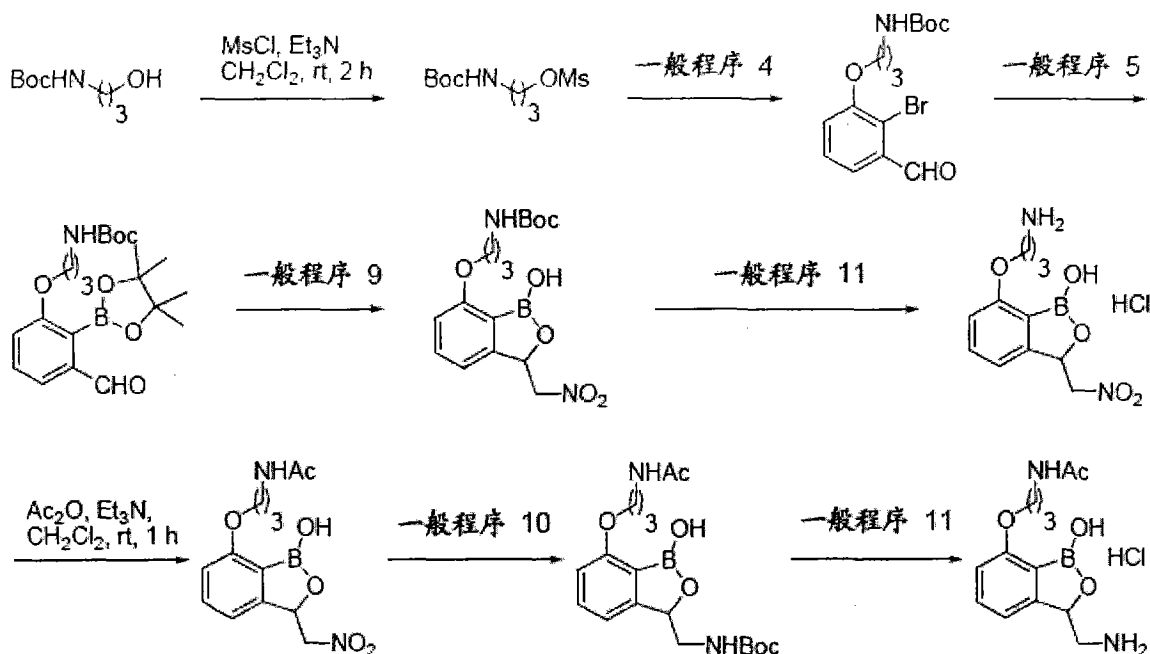
[1129] 一般程序 12 :吡啶-2-磺酰胺(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-6-基)-酰胺 (349mg, 1.0mmol)、H<sub>2</sub>O 中的 Raney Ni 浆液 (0.5 茶匙), EtOH 中的 2M

$\text{NH}_3$  (3.5mL, 7.0mmol) 和 EtOH (10mL)。纯化:使残留物溶于二氧六环 (30mL) 和 MeOH (数滴) 的混合物中,并加入二氧六环中的 4N HCl (5.6mL, 22.4mmol),并在室温下搅拌 16 小时。浓缩混合物,并使粗制残留物溶于 MeOH 中。将该溶液滴加至  $\text{Et}_2\text{O}$  中,并通过倾倒,分离所形成的沉淀物。使固体部份溶于  $\text{H}_2\text{O}$  中,并过滤混合物。将滤液冻干,以获得 A34,为淡黄色固体:产量 100mg (31%)。

[1130]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.68 (s, 1H), 9.58 (bs, 1H), 8.71 (d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 1H), 8.10-8.04 (m, 4H), 7.98 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.24 (dd,  $J = 9.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z = 320$  (M+1, 正); HPLC 纯度: 88.76% (220nm)。

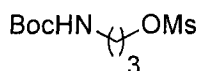
[1131] 盐酸 N-[3-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-乙酰胺 (A35)

[1132]



[1133] 甲磺酸 3-叔丁氧羰基氨基-丙酯

[1134]

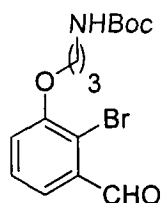


[1135]  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下,将 MsCl (6.5mL, 84mmol) 缓慢加入到  $\text{Et}_3\text{N}$  (16.0mL, 114mmol) 和 (3-羟基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯 (13.4g, 76.5mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时,然后,以  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 淬灭。以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水层,然后,将有机部分干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),并在真空中浓缩。标题化合物被分离成无色油状物:产量 18.9g (98%)。

[1136]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.73 (bs, 1H), 4.30 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.94 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 1.44 (s, 9H)。

[1137] [3-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

[1138]

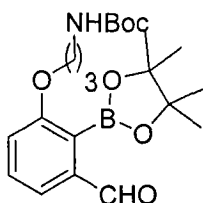


[1139] 一般程序 4 : 2- 溴 -3- 羟基 - 苯甲醛 (15.0g, 74.6mmol)、甲磺酸 3- 叔丁氧羰基氨基 - 丙酯 (18.9g, 74.6mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (36.5g, 112mmol) 和 DMF (300mL)。标题化合物被分离成粘稠液体 : 产量 22.0g (82%)。

[1140]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.43 (s, 1H), 7.53 (dd,  $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.16 (bs, 1H), 4.15 (t,  $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.42 (q,  $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[1141] {3-[3- 甲酰基 -2-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧硼戊环 -2- 基) - 苯氧基] - 丙基} - 氨基甲酸苄基酯

[1142]

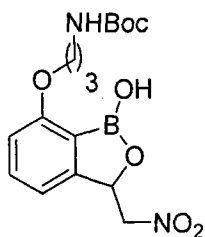


[1143] 一般程序 5 : [3-(2- 溴 -3- 甲酰基苯氧基) - 丙基] - 氨基甲酸叔丁酯 (22.0g, 61.4mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (31.2g, 123mmol)、KOAce (24.1g, 246mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.73g, 9.21mmol) 和二氧六环 (300mL)。纯化 : 快速色谱 (20% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物 : 产量 11.0g (44%)。

[1144]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.95 (s, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.05 (t,  $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.32 (q,  $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.43 (s, 9H)。

[1145] [3-(1- 羟基 -3- 硝基甲基 -1,3- 二氢 - 苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环 -7- 基氧基) - 丙基] - 氨基甲酸叔丁酯

[1146]

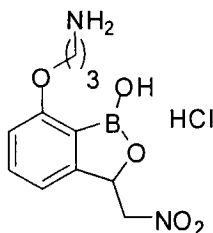


[1147] 一般程序 9 : {3-[3- 甲酰基 -2-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧硼戊环 -2- 基) - 苯氧基] - 丙基} - 氨基甲酸苄基酯 (11.0g, 27.1mmol)、 $\text{MeNO}_2$  (2.9mL, 54mmol)、CTAB (494mg, 1.35mmol)、25mM NaOH (100mL) 和 THF (5mL)。使用 1M  $\text{NaHSO}_3\text{HCl}$  (100mL) 酸化混合物 : 产量 6.0g (60%)。

[1148]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.05 (s, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.71 (dd,  $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.31 (dd,  $J = 13.3, 2.7$ Hz,

1H), 4.55(dd, J = 13.3, 9.4Hz, 1H), 4.05(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.09(q, J = 6.6Hz, 2H), 1.83(quin, J = 6.6Hz, 2H), 1.37(s, 9H)。

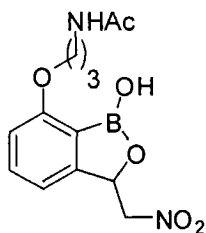
[1149] 盐酸 7-(3-氨基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇  
[1150]



[1151] 一般程序 11:[3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (3.0g, 8.2mmol) 和二氧六环中的 4M HCl (20mL)。纯化:以 Et<sub>2</sub>O 研磨。标题化合物被分离成白色固体 2.32g (93%)。

[1152] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.24(bs, 1H), 7.91(bs, 3H), 7.47(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.10(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.72(dd, J = 9.2, 2.5Hz, 1H), 5.31(dd, J = 13.5, 2.9Hz, 1H), 4.54(dd, J = 13.5, 9.2Hz, 1H), 4.13(t, J = 5.9Hz, 2H), 3.06-2.94(m, 2H), 2.02(quin, J = 5.9Hz, 2H)。

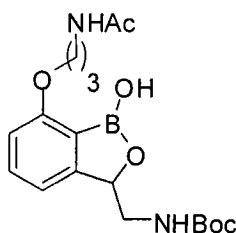
[1153] N-[3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-乙酰胺  
[1154]



[1155] 0°C (浴温)下,将 Ac<sub>2</sub>O (1.16mL, 12.3mmol) 缓慢加入到 Et<sub>3</sub>N (2.33mL, 16.5mmol) 和盐酸 7-(3-氨基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (1.69g, 76.5mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后,以 H<sub>2</sub>O (50mL) 淬灭。将混合物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取,并将有机部分干燥 (MgSO<sub>4</sub>),并在真空中浓缩,以获得标题化合物,为粘稠液体:产量 1.29g (75%)。

[1156] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.13(s, 1H), 7.89-7.78(m, 1H), 7.45(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.88(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.70(dd, J = 9.6, 2.5Hz, 1H), 5.29(dd, J = 13.3, 2.7Hz, 1H), 4.54(dd, J = 13.7, 9.4Hz, 1H), 4.04(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.23-3.15(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.82(t, J = 6.5Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 307 (M-1, 负)。

[1157] 7-(3-乙酰氨基-丙氧基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯  
[1158]

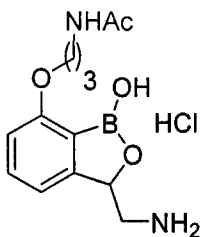


[1159] 一般程序 10 :N-[3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-乙酰胺 (1.29g, 4.18mmol)、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (995mg, 4.18mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (953mg, 25.2mmol)、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.82g, 8.36mmol) 和 MeOH (100mL)。纯化:快速色谱 (5% MeOH 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中)。标题化合物被分离成白色泡沫物:产量 600mg (38%)。

[1160]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.81 (s, 1H), 7.86 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.05 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI):  $m/z = 377$  (M-1, 负)。

[1161] 盐酸 N-[3-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-乙酰胺 (A35)

[1162]

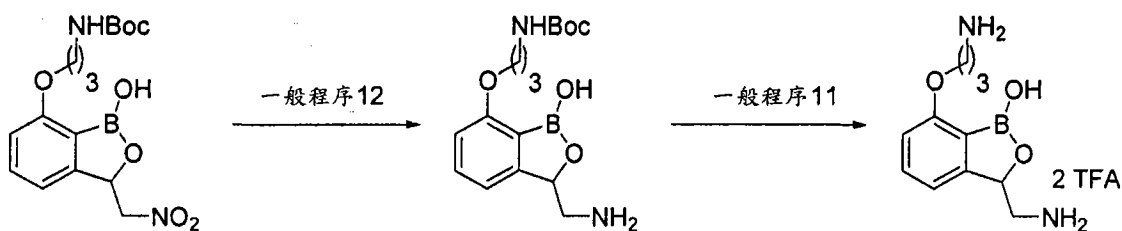


[1163] 一般程序 11 : [7-(3-乙酰氨基-丙氧基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (600mg, 1.58mmol)、 $\text{Et}_2\text{O}$  中的 1M HCl (3mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)。纯化:以  $\text{Et}_2\text{O}$  研磨,然后为制备型 HPLC。A35 被分离成白色固体:产量 35mg (7%)。

[1164]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ +1 滴 浓 HCl)  $\delta$  (ppm): 8.32 (bs, 3H), 7.42 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (dd,  $J = 9.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.45-3.32 (m, 1H), 3.18 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 2.78-2.63 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 5H); MS (ESI):  $m/z = 279$  (M+1, 正); HPLC 纯度:99.03% (MaxPlot200-400nm), 97.82% (220nm)。

[1165] 3-氨基甲基-7-(3-氨基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇三氧醋酸盐 (A36)

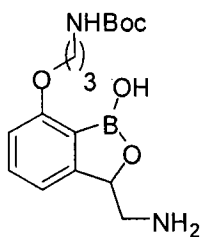
[1166]



[1167] [3-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙

基]-氨基甲酸叔丁酯

[1168]

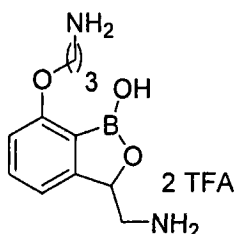


[1169] 一般程序 12 : [3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 2.7mmol)、Raney Ni (2.0g, 2 当量 w/w)、EtOH 中的 2M NH<sub>3</sub> (5mL) 和无水 EtOH (20mL) : 产量 800mg (88%)。

[1170] MS (ESI) : m/z = 337 (M+1, 正)。

[1171] 3-氨基甲基-7-(3-氨基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 ; TFA 盐 (A36)

[1172]



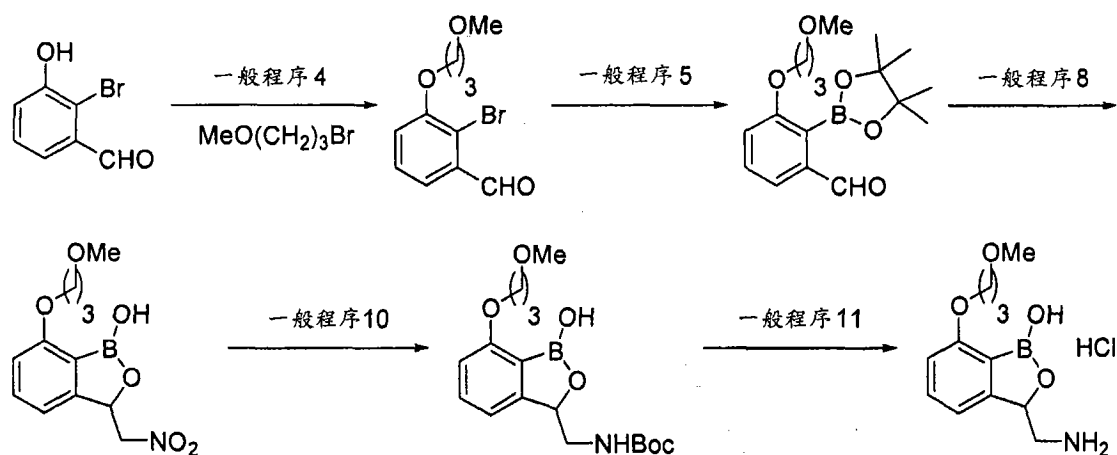
[1173] 一般程序 11 : 将 [3-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (700mg, 2.08mmol) 和 1,4-二氧六环中的 4N HCl (10mL) 在室温下搅拌 18 小时。纯化 : 制备型 HPLC (TFA) : 产量 159mg (14%)。

[1174] 熔点 136-138 °C ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.11 (bs, 1H), 8.13 (bs, 3H), 7.90 (bs, 3H), 7.50 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.04 (d, J = 5.1Hz, 2H), 2.82 (bs, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H) ; <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : -74.08 (s) ; MS (ESI) : m/z = 237 (M+1, 正) ; HPLC 纯度 : 98.44% (MaxPlot 200-400nm), 94.39% (220nm)。

[1175] 盐酸 3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A38)

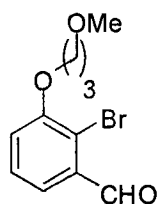
[1176]





[1177] 2-溴-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲醛

[1178]

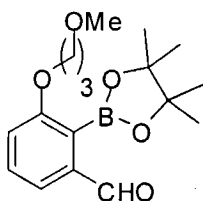


[1179] 一般程序 4: 2-溴-3-羟基-苯甲醛 (10.0g, 49.7mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (32.41g, 99.42mmol)、1-溴-3-甲氧基丙烷 (7.61g, 49.7mmol) 和无水 DMF (100mL)。反应条件:  $60^\circ\text{C}$  (浴温), 历经 20 小时。标题化合物被分离成无色液体: 产量 10.5g (77%)。

[1180]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.54 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.17 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.37 (s, 3H), 2.13 (qd,  $J = 6.1, 5.9\text{Hz}$ , 2H)。

[1181] 3-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[1182]

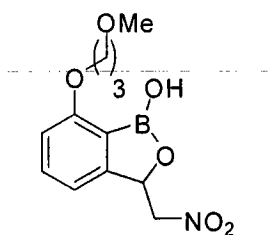


[1183] 一般程序 5: 2-溴-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲醛 (13.44g, 49.22mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (18.74g, 73.83mmol)、KOAc (14.49g, 147.66mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.88g, 8mol%) 和无水 1,4-二氧六环 (130mL)。纯化: 快速色谱 (己烷至 20% EtOAc)。标题化合物被分离成白色固体: 产量 7.04g (50%)。

[1184]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.94 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.56 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.34 (s, 3H), 2.06 (qd,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.45 (s, 12H)。

[1185] 7-(3-甲氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

[1186]

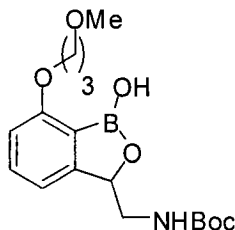


[1187] 一般程序 8 :3-(3-甲氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (7.04g, 22.0mmol)、MeNO<sub>2</sub>(4.03g, 66.0mmol)、NaOH(880mg, 22.1mmol) 和 H<sub>2</sub>O(30mL)。纯化:快速色谱(己烷至 20% EtOAc/己烷):产量 4.8g(78%)。

[1188] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :9.03(s, 1H), 7.44(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.05(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.69(dd, J = 9.2, 2.5Hz, 1H), 5.28(dd, J = 13.3, 2.7Hz, 1H), 4.54(dd, J = 13.5, 9.2Hz, 1H), 4.06(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.47(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.22(s, 3H), 2.04-1.86(m, 2H); MS(ESI) :m/z = 280(M-1, 负)。

[1189] [1-羟基-7-(3-甲氧基-丙氧基)-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

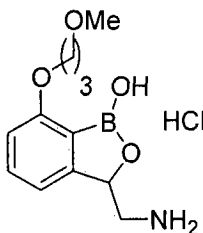
[1190]



[1191] 一般程序 10 :7-(3-甲氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (1.30g, 4.62mmol)、Boc<sub>2</sub>O(2.01g, 9.25mmol)、NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O(1.32g, 5.55mmol)、NaBH<sub>4</sub>(1.04g, 27.5mmol) 和无水 MeOH(10mL)。将粗制残留物直接用于下一反应,无需进一步纯化。

[1192] 盐酸 3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A38)

[1193]



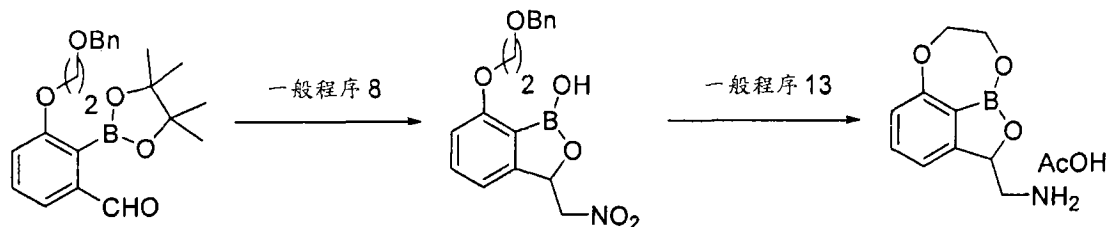
[1194] 一般程序 11 : [1-羟基-7-(3-甲氧基-丙氧基)-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.0g, 5.5mmol) 和 1,4-二氧六环中的 4N HCl (20mL)。纯化:制备型 HPLC :产量 540mg(2步总计 37%)。

[1195] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.85(s, 1H), 8.29(bs, 3H), 7.44(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.03(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.87(d, J = 7.8Hz, 1H), 5.30(dd, J = 8.6, 2.3Hz, 1H), 4.06(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.48(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.22(s, 3H), 2.76-2.74(m, 1H), 1.94(q, J = 6.2Hz, 2H); MS(ESI) :m/z = 252(M+1, 正); HPLC 纯度 :98.90% (MaxPlot200-400nm)、

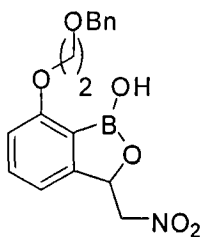
97.04(220nm);  $C_{12}H_{19}BClNO_4$  的分析计算值: C 50.12%; H 6.66%; N 4.87% 实测值: C 50.30%; H 6.63%; N 5.21%。

[1196] C-(7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂-苯并[cd]萘-2-基)-甲胺醋酸盐 (A39)

[1197]



[1198] 7-(3-苄氧基-乙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇  
[1199]

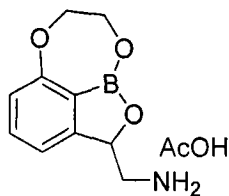


[1200] 一般程序 8: 3-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (1.15g, 30mmol)、 $MeNO_2$  (0.39mg, 6mmol)、NaOH (50mg, 0.15mmol)、THF (5mL) 和  $H_2O$  (50mL)。纯化: 快速色谱 (10% EtOAc/己烷至 30% EtOAc/己烷): 产量 3.7g (61%)。

[1201]  $^1H$  NMR {400MHz,  $DMSO-d_6+D_2O$  (0.01mL)}  $\delta$  (ppm): 7.49 (t,  $J = 7.8Hz$ , 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.08 (d,  $J = 7.6Hz$ , 1H), 6.92 (d,  $J = 8.0Hz$ , 1H), 5.71 (d,  $J = 6.4Hz$ , 1H), 5.30 (d,  $J = 6.4Hz$ , 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (t,  $J = 6.2Hz$ , 2H), 3.80 (t,  $J = 6.0Hz$ , 2H); MS (ESI)  $m/z = 342$  (M-1, 负); MS (ESI): HPLC 纯度 97.89% (MaxPlot) 和 95.57% (220nm)。

[1202] C-(7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂-苯并[cd]萘-2-基)-甲胺醋酸盐 (A39)

[1203]



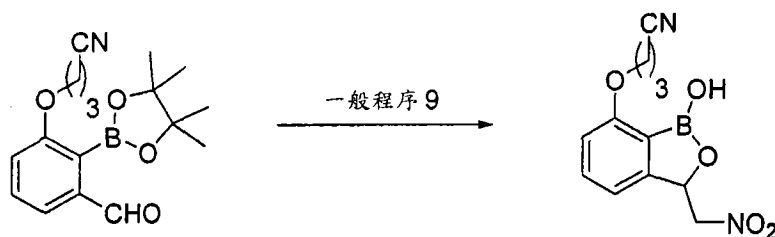
[1204] 一般程序 13: 7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (0.45g, 0.013mol)、20%  $Pd(OH)_2/C$  (50%湿重) (50mg) 和冰 AcOH (30mL)。纯化: 制备型 HPLC (0.1% AcOH)。A39 被分离成具有 0.75mol% AcOH 的灰色固体: 产量 0.1g (34%)。

[1205] 熔点 69-71  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR {400MHz,  $DMSO-d_6+D_2O$  (0.01mL)}  $\delta$  (ppm): 7.43 (t,  $J = 7.6Hz$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 7.3Hz$ , 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2Hz$ , 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z = 206$  (M+1, 正); HPLC

纯度 :99.26% (MaxPlot) 和 98.26% (220nm)。

[1206] 4-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丁腈 (A40)

[1207]

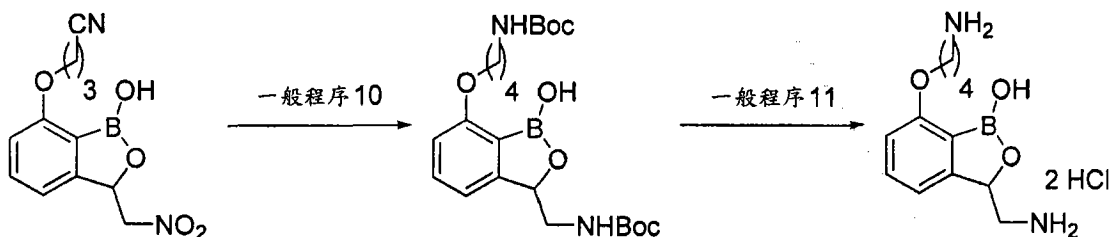


[1208] 一般程序 9 :4-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丁腈 (2.0g, 6.3mmol)、MeNO<sub>2</sub> (0.68mL, 12mmol)、CTAB (116mg, 0.32mmol)、0.025M NaOH (20mL) 和 THF (5mL)。纯化 :沉淀 :产量 560mg (32%)。

[1209] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :9.08 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 9.4, 2.7Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.2, 2.7Hz, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 4.10 (t, J = 5.5Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.04 (quin, 2H); MS (ESI) :m/z = 275 (M-1, 负); HPLC 纯度 :97.72% (MaxPlot 200-400nm), 96.62% (220nm)。

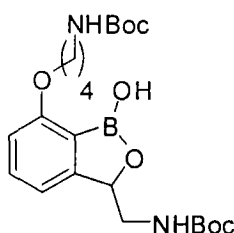
[1210] 盐酸 7-(4-氨基-丁氧基)-3-氨基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A41)

[1211]



[1212] {4-[3-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基]-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

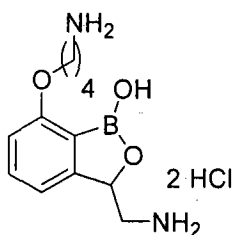
[1213]



[1214] 一般程序 10 :A40 (490mg, 1.77mmol)、NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (632mg, 2.66mmol)、NaBH<sub>4</sub> (807mg, 21.3mmol)、Boc<sub>2</sub>O (1.54g, 7.08mmol) 和 MeOH (20mL)。纯化 :快速色谱 (30% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物 :产量 420mg (53%)。

[1215] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.76 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 1H), 8.82-8.65 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 17.8, 7.2Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 5.21-4.99 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.01-2.89 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 18H); MS (ESI) :m/z = 449 (M-1, 负)。

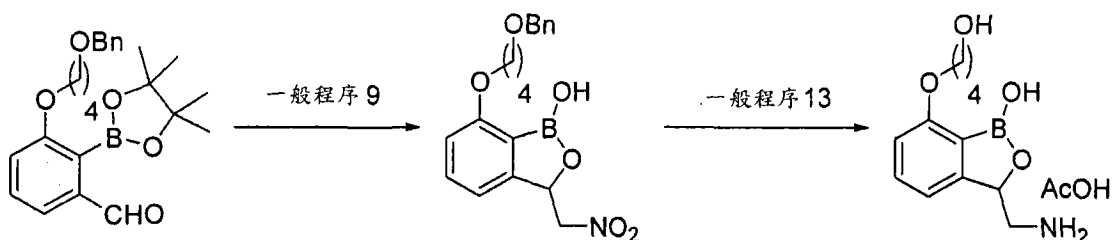
[1216] 盐酸7-(4-氨基-丁氧基)-3-氨基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A41)  
[1217]



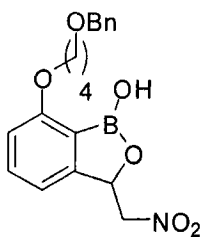
[1218] 一般程序 11 : {4-[3-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基]-丁基}-氨基甲酸叔丁酯 (420mg, 0.93mmol) 和在 Et<sub>2</sub>O 中的 1M HCl (5mL)。纯化:制备型 HPLC。A41 被分离成白色固体:产量 260mg (86%)。

[1219] 熔点 145-146 °C ;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.93 (bs, 1H), 8.23 (bs, 3H), 8.01 (bs, 3H), 7.48 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.30 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.21-3.95 (m, 2H), 2.95-2.72 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 4H) ;MS (ESI) : m/z = 251 (M+1, 正) ;HPLC 纯度 :87.79% (MaxPlot 200-400nm), 85.7% (220nm)。

[1220] 3-氨基甲基-7-(4-羟基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇醋酸盐 (A42)  
[1221]



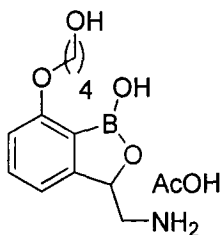
[1222] 7-(4-苄氧基-丁氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇  
[1223]



[1224] 一般程序 9 : 3-(4-苄氧基-丁氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (2.0g, 4.8mmol)、MeNO<sub>2</sub> (0.51mL, 9.6mmol)、CTAB (87mg, 0.24mmol)、0.025M NaOH (20mL) 和 THF (5mL)。纯化:沉淀以获得白色固体:产量 1.2g (67%)。

[1225] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.07 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.6, 2.5Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.3, 2.7Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 13.5, 9.6Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H) ;MS (ESI) : m/z = 370 (M-1, 负)。

[1226] 3-氨基甲基-7-(4-羟基-丁氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇醋酸盐 (A42)  
[1227]

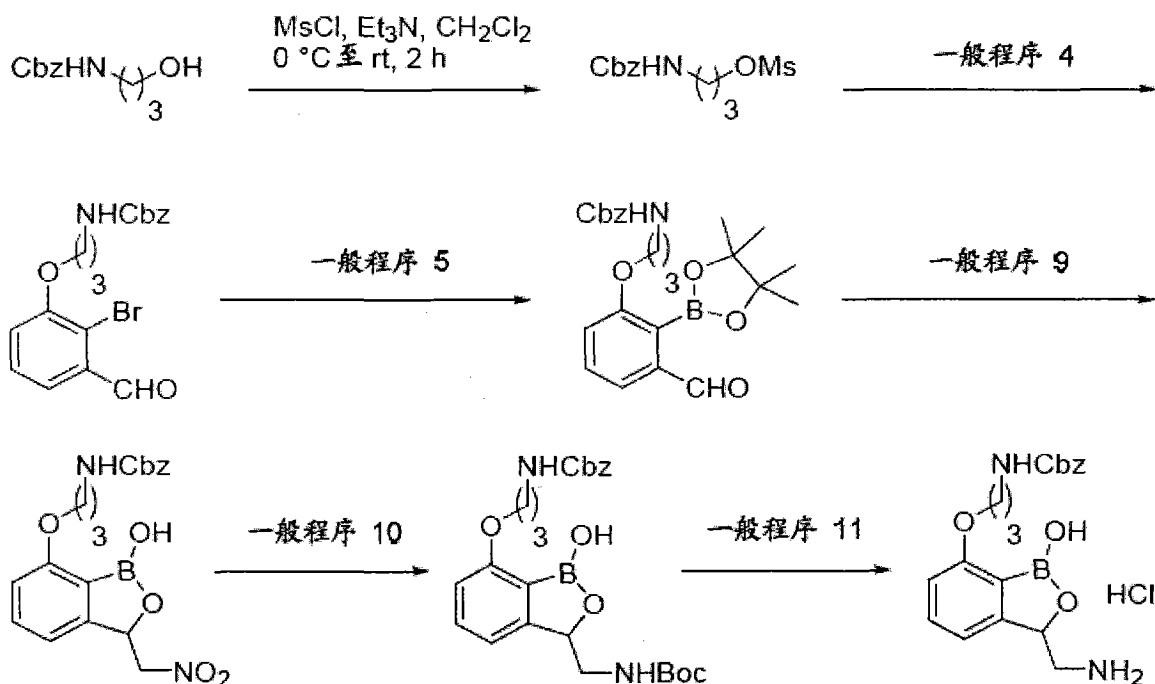


[1228] 一般程序 13 :7-(4-苄氧基-丁氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (1.0g, 2.7mmol)、Pd(OH)<sub>2</sub> (1.0g) 和 AcOH (20mL)。纯化:制备型 HPLC (0.1% AcOH)。A42 被分离成白色固体:产量 250mg (33%)。

[1229] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+1 滴浓 HCl) δ (ppm) :8.38 (bs, 2H), 7.47 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.33 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.2Hz, 1H), 3.49-3.46 (m, J = 6.4Hz, 4H), 2.77-2.62 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H); MS (ESI) :m/z = 252 (M+1, 正); HPLC 纯度:98.13% (MaxPlot 200-400nm), 96.65% (220nm)。

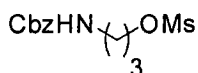
[1230] 盐酸 [3-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸苄基酯 (A43)

[1231]



[1232] 甲磺酸 3-苄氧羰基氨基-丙酯

[1233]



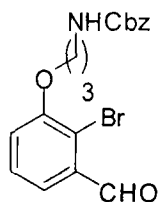
[1234] 0°C (浴温) 下, 将 MsCl (2.03mL, 26.3mmol) 缓慢加入到 Et<sub>3</sub>N (4.9mL, 36mmol) 和 4-苄氧基-丁-1-醇 (5.0g, 24mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后, 以 H<sub>2</sub>O (100mL) 淬灭。将混合物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 并将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩, 以获得标题化合物, 为无色液体:产量 6.58g (96%)。

[1235] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.43-7.24 (m, 5H), 5.36 (bs, 1H), 5.09 (s, 2H),

4. 29(t, J = 5.9Hz, 2H), 3. 39-3. 26 (m, 2H), 3. 01 (s, 3H), 2. 01-1. 89 (m, 2H)。

[1236] [3-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-丙基]-氨基甲酸苄基酯

[1237]

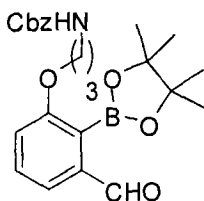


[1238] 一般程序 4 : 2-溴-3-羟基-苯甲醛 (3. 81g, 19mmol)、甲磺酸 3-苄氧羰基氨基-丙酯 (6. 55g, 22. 8mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (9. 28g, 28. 5mmol) 和 DMF (100mL)。标题化合物被分离成粘稠液体 : 产量 6. 93g (93%)。

[1239]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10. 41 (s, 1H), 7. 52 (d, J = 8. 6Hz, 1H), 7. 41-7. 30 (m, 6H), 7. 12 (d, J = 7. 8Hz, 1H), 5. 56 (bs, 1H), 5. 11 (s, 2H), 4. 20-4. 12 (m, 2H), 3. 54-3. 46 (m, 2H), 2. 17-2. 07 (m, 2H)。

[1240] {3-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丙基}-氨基甲酸苄基酯

[1241]

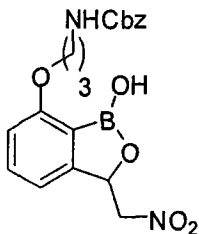


[1242] 一般程序 5 : [3-(2-溴-3-甲酰基苯氧基)-丙基]-氨基甲酸苄基酯 (6. 9g, 18mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (8. 93g, 35. 2mmol)、KOAc (6. 90g, 70. 4mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0. 64g, 0. 87mmol) 和二氧六环 (200mL)。纯化 : 快速色谱 (20% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物 : 产量 1. 98g (26%)。

[1243]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9. 94 (s, 1H), 7. 52-7. 31 (m, 7H), 7. 07 (d, J = 7. 8Hz, 1H), 5. 13-5. 04 (m, 3H), 4. 06 (t, J = 5. 7Hz, 2H), 3. 41 (q, J = 5. 9Hz, 2H), 2. 07-2. 01 (m, 2H), 1. 43 (s, 12H)。

[1244] [3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸苄基酯

[1245]



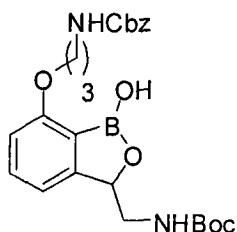
[1246] 一般程序 9 : {3-[3-甲酰基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-丙基}-氨基甲酸苄基酯 (1. 98g, 4. 50mmol)、 $\text{MeNO}_2$  (0. 48mL, 9. 0mmol)、CTAB (82mg, 0. 32mmol)、0. 025M NaOH (20mL) 和 THF (5mL)。纯化 : 沉淀以获得白色

固体 :产量 1.3g(75%)。

[1247]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :9.06(s, 1H), 7.50-7.42(m, 1H), 7.40-7.25(m, 6H), 7.07(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.88(d,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.71(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.36-5.25(m, 1H), 5.01(s, 2H), 4.61-4.46(m, 1H), 4.11-3.99(m, 2H), 3.24-3.14(m, 2H), 1.93-1.80(m, 2H)。

[1248] {3-[3-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基]-丙基}-氨基甲酸苄基酯

[1249]

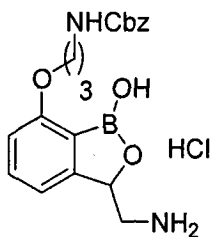


[1250] 一般程序 10 : [3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸苄基酯 (1.3g, 3.4mmol)、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (804mg, 3.38mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (770mg, 20.3mmol)、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.47g, 6.76mmol) 和 MeOH (20mL)。纯化 :快速色谱 (30% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物 :产量 300mg (19%)。

[1251]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :8.73(s, 1H), 7.43-7.24(m, 7H), 7.02-6.94(m, 1H), 6.90(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.09-5.01(m, 1H), 4.99(s, 2H), 4.02(t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.11(m, 3H), 3.05-2.93(m, 1H), 1.89-1.78(m, 2H), 1.35(s, 9H); MS (ESI) : $m/z = 469$  (M-1, 负)。

[1252] 盐酸[-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸苄基酯 (A43)

[1253]



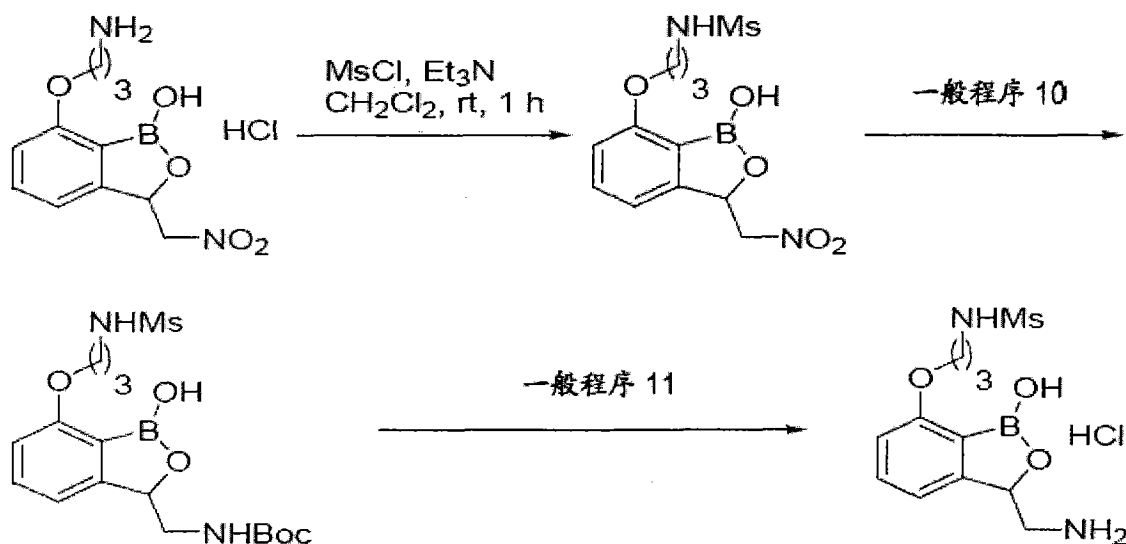
[1254] 一般程序 11 : {3-[3-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基]-丙基}-氨基甲酸苄基酯 (300mg, 0.63mmol)、 $\text{Et}_2\text{O}$  中的 1M HCl (2mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL)。纯化 :制备型 HPLC。A43 被分离成白色固体 70mg (29%)。

[1255]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :7.40-7.22(m, 9H), 7.04(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.87(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.02-4.96(m, 3H), 4.08-3.98(m, 2H), 3.23-3.12(m, 2H), 3.06-2.92(m, 1H), 2.71-2.60(m, 1H), 1.92-1.82(m, 3H); MS (ESI) : $m/z = 371$  (M+1, 正); HPLC 纯度 :97.01% (MaxPlot 200-400nm), 95.99% (220nm)。

[1256] 盐酸 N-[3-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-甲磺酰胺 (A44)

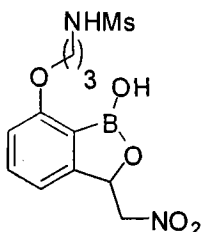
[1257]





[1258] N-[3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-甲磺酰胺

[1259]

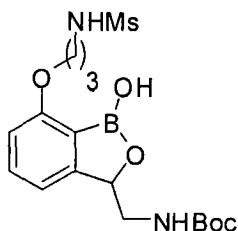


[1260] 0 °C (浴温) 下, 将 MsCl (0.99mL, 13mmol) 缓慢加入到 Et<sub>3</sub>N (2.85mL, 20.5mmol) 和盐酸 7-(3-氨基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (1.55g, 5.12mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 中的溶液内。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后, 以 H<sub>2</sub>O (50mL) 淬灭。混合物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 并将有机部分干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱 (30% EtOAc 在己烷中) 纯化, 以获得标题化合物, 为粘稠液体: 产量 500mg (28%)。

[1261] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.47 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.4, 2.7Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.7, 2.7Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 13.5, 9.2Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 343 (M-1, 负)。

[1262] [1-羟基-7-(3-甲磺酰基氨基-丙氧基)-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[1263]



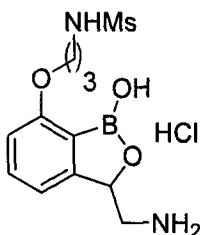
[1264] 一般程序 10: N-[3-(1-羟基-3-硝基甲基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊

环-7-基氧基)-丙基]-甲磺酰胺 (500mg, 1.45mmol)、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (345mg, 1.45mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (330mg, 8.7mmol)、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (632mg, 2.90mmol) 和  $\text{MeOH}$  (50mL)。纯化:快速色谱 (5%  $\text{MeOH}$  在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中)。标题化合物被分离成白色泡沫物:产量 140mg (23%)。

[1265]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.77 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.07-6.80 (m, 4H), 5.13-5.00 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.21-2.97 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI):  $m/z = 413$  (M-1, 负)。

[1266] 盐酸 N-[3-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-7-基氧基)-丙基]-甲磺酰胺 (A44)

[1267]

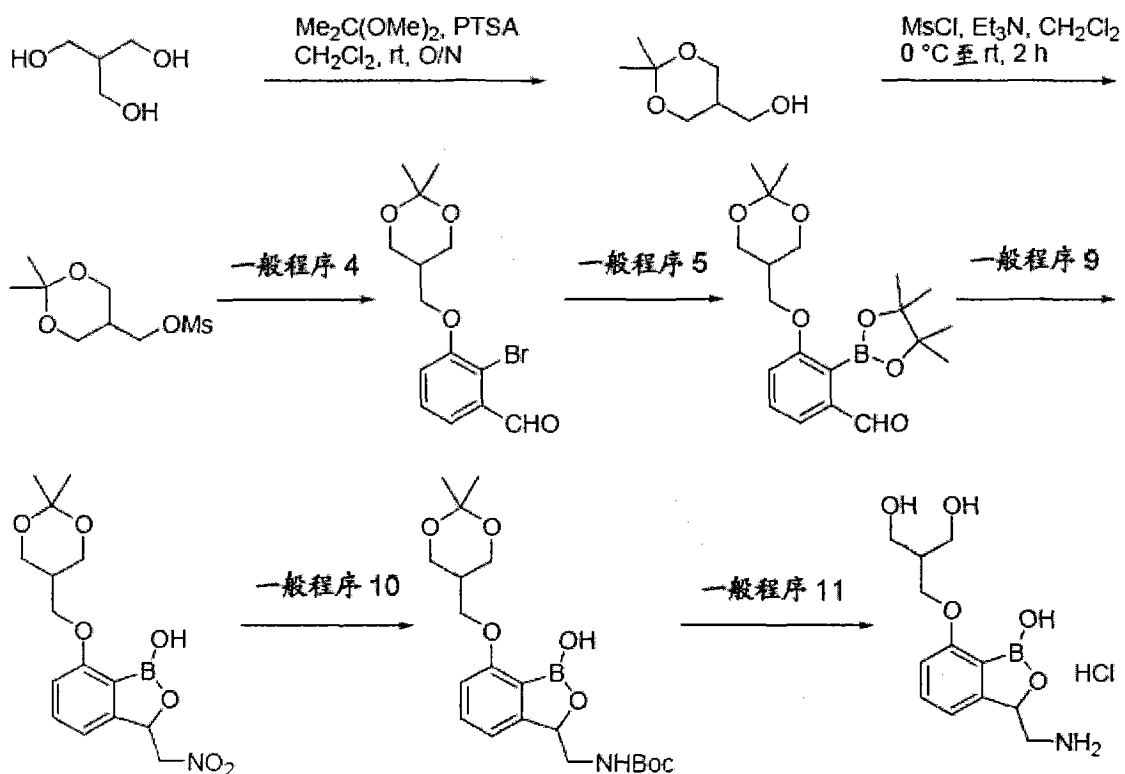


[1268] 一般程序 11: [1-羟基-7-(3-甲磺酰基氨基-丙氧基)-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (140mg, 0.33mmol)、 $\text{Et}_2\text{O}$  中的 1M  $\text{HCl}$  (2mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL)。纯化:以  $\text{Et}_2\text{O}$  研磨,然后为制备型 HPLC。A44 被分离成白色固体:产量 30mg (25%)。

[1269]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ +1 滴浓  $\text{HCl}$ )  $\delta$  (ppm): 8.13 (bs, 3H), 7.46 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.26 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.16-3.07 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H); MS (ESI):  $m/z = 315$  (M+1, 正); HPLC 纯度: 84.60% (MaxPlot 200-400nm), 82.29% (220nm)。

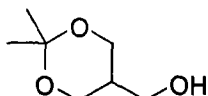
[1270] 盐酸 2-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-7-基氧基甲基)-丙烷-1,3-二醇 (A45)

[1271]



[1272] (2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基)-甲醇

[1273]

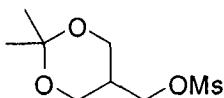


[1274] 将 2,2-二甲氧基丙烷 (5.88g, 56.5mmol), 2-甲基-丙烷-1,3-二醇 (5.0g, 47mmol) 和 PTSA 单水合物 (0.48g, 2.3mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液, 在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 以获得标题化合物, 为无色液体; 产量 6.87g (99%)。

[1275]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (dd,  $J = 11.7, 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.84-3.73 (m, 4H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

[1276] 甲磺酸 2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基甲酯

[1277]

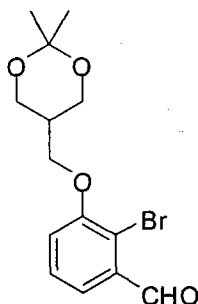


[1278]  $0^\circ\text{C}$  (浴温) 下, 将 MsCl (4.4mL, 56mmol) 缓慢加入到  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.8mL, 71mmol) 和 (2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基)-甲醇 (6.87g, 47.0mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后, 以  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 淬灭。将混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 并将有机部分干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并在真空中浓缩, 以获得标题化合物, 为无色液体; 产量 10.02g (95%)。

[1279]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.42 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

[1280] 2-溴-3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基甲氧基)-苯甲醛

[1281]

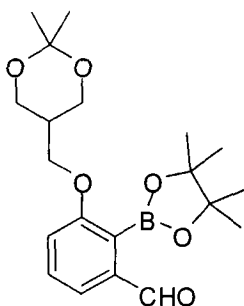


[1282] 一般程序 4 :2- 溴 -3- 羟基 - 苯甲醛 (8.98g, 44.7mmol)、甲磺酸 2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧六环 -5- 基甲酯 (10.02g, 44.68mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (21.8g, 67.0mmol) 和 DMF (100mL)。纯化 :快速色谱 (20% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成粘稠液体 :产量 4.20g (29%)。

[1283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :10.43 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.26-4.08 (m, 4H), 4.01 (dd,  $J = 11.5, 4.5\text{Hz}$ , 2H), 2.22 (dt,  $J = 11.2, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

[1284] 3-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧六环 -5- 基甲氧基) -2-(4- 甲基 -[1,3,2] 二氧硼戊环 -2- 基) - 苯甲醛

[1285]

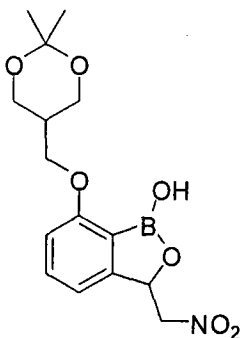


[1286] 一般程序 5 :2- 溴 -3-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧六环 -5- 基甲氧基) - 苯甲 醛 (4.10g, 12.5mmol)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  (6.34g, 25.0mmol)、KOAce (4.90g, 50.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.91g, 1.3mmol) 和 二氧六环 (200mL)。纯化 :快速色谱 (30% EtOAc 在己烷中)。标题化合物被分离成白色泡沫物 :产量 2.0g (42%)

[1287]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :9.95 (s, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.86 (dd,  $J = 11.9, 4.5\text{Hz}$ , 2H), 2.12 (d, 1H), 1.27 (s, 15H), 1.24 (s, 3H); MS (ESI) : $m/z = 377$  (M+1, 正)。

[1288] 7-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧六环 -5- 基甲氧基) -3- 硝基甲基 -3H- 苯并 [c] [1,2] - 氧硼戊环 -1- 醇

[1289]

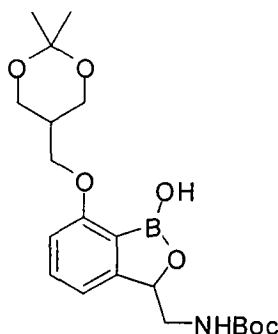


[1290] 一般程序 9 :3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基甲氧基)-2-(4-甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (2.0g, 5.3mmol)、MeNO<sub>2</sub> (0.57mL, 11mmol)、CTAB (97mg, 0.26mmol)、0.025M NaOH (50mL) 和 THF (5mL)。纯化:沉淀:产量 0.45g (25%)。

[1291] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :9.09 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.71 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.31 (d, J = 13.3Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 13.7, 9.4Hz, 1H), 4.07 (d, J = 6.6Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); MS (ESI) :m/z = 336 (M-1, 负)。

[1292] [7-(2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基甲氧基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[1293]

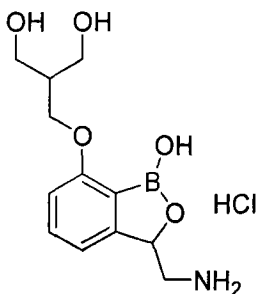


[1294] 一般程序 10 :7-(2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基甲氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]-氧硼戊环-1-醇 (0.45g, 1.3mmol)、NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (317mg, 1.33mmol)、NaBH<sub>4</sub> (271mg, 7.98mmol)、Boc<sub>2</sub>O (580mg, 2.66mmol) 和 MeOH (30mL)。纯化:快速色谱 (5% MeOH 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中)。标题化合物被分离成白色泡沫物:产量 150mg (28%)。

[1295] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.75 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 4H), 3.80 (dd, J = 12.1, 6.6Hz, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.31 (m, 6H)。

[1296] 盐酸 2-(3-氨基甲基-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基氧基甲基)-丙烷-1,3-二醇 (A45)

[1297]



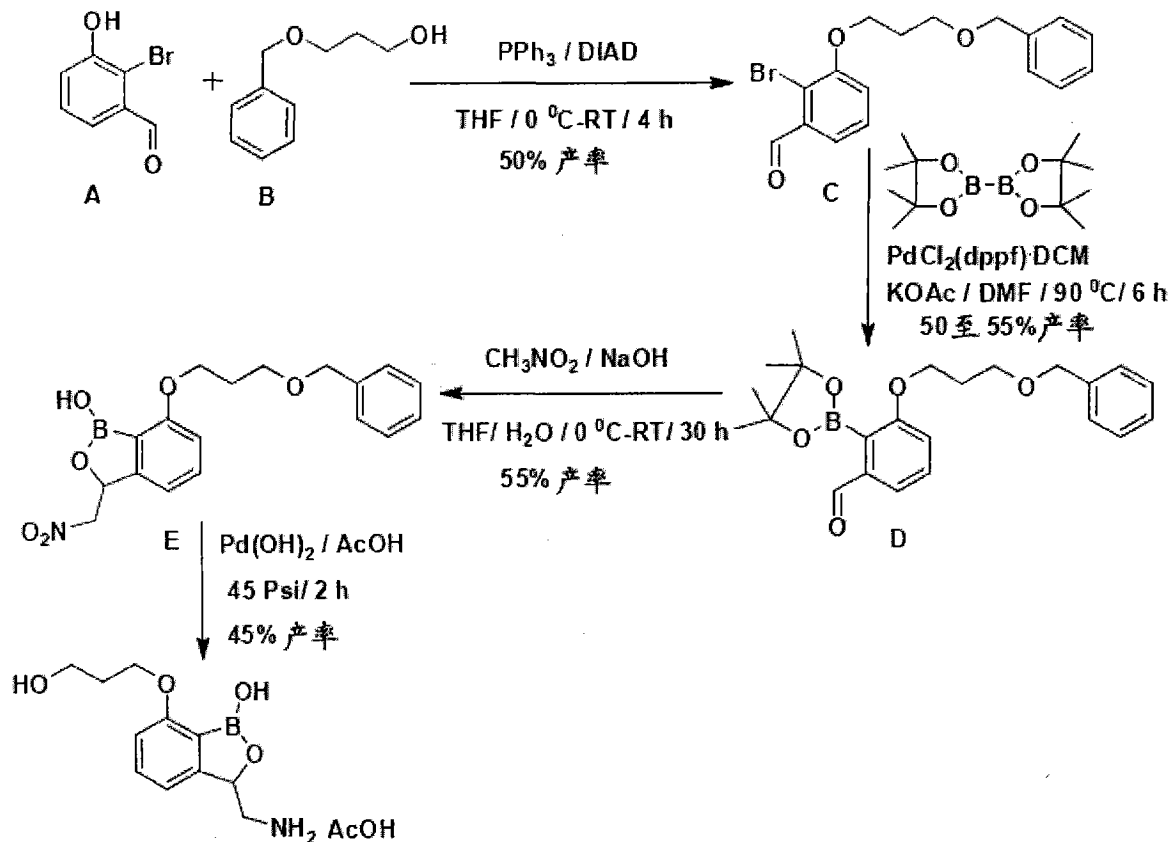
[1298] 一般程序 11 :[7-(2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-基甲氧基)-1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.37mmol)、2N HCl (10mL) 和 MeOH (5.0mL)。纯化:制备型 HPLC。A45 被分离成白色固体:产量 80mg (71%)。

[1299] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.29 (bs, 3H), 7.39 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.15 (d, J = 10.9Hz, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 5H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H); MS (ESI) :m/z

= 250 (M-18, 正); HPLC 纯度: 96.01% (MaxPlot 200-400nm), 95.07% (220nm)。

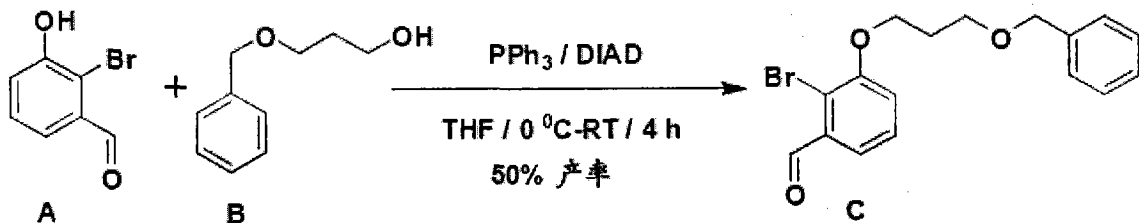
[1300] 盐酸 3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A46)

[1301]



[1302] 3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-溴-苯甲醛 (C) 的合成

[1303]

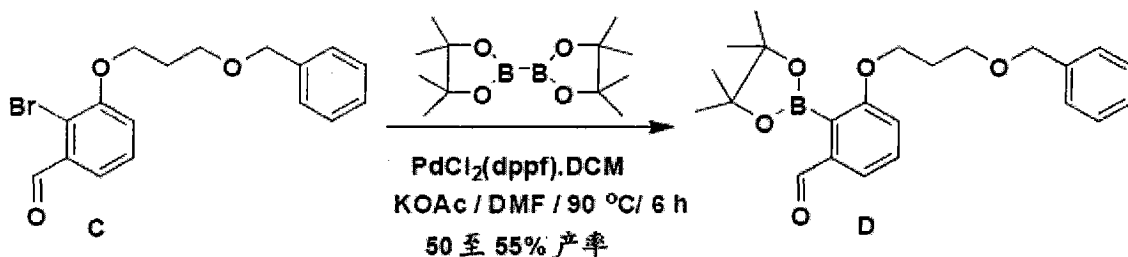


[1304] 向化合物 A (15.0g, 0.075mol)、B (12.0mL, 0.075mol) 和三苯基膦 (19.6g, 0.075mol) 在 200mL 无水 THF 中的 5°C 溶液, 在 15 分钟的时间内逐滴加入 DIAD (14.8mL, 0.075mol)。使所形成的溶液在 5 小时的时间内升至室温, 并在真空中蒸发溶剂。使残留物溶于 150mLEtOAc 中, 并且有机层用水, 盐水洗涤, 且以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 和在真空中浓缩。使产物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷至 5% EtOAc/ 己烷的梯度), 产生 13.0g (50% 产率) C [3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-溴-苯甲醛]。

[1305]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 10.41 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.25 (m, 6H), 7.08 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.74 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 2.19-2.14 (m, 2H)。

[1306] 3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (D)

[1307]

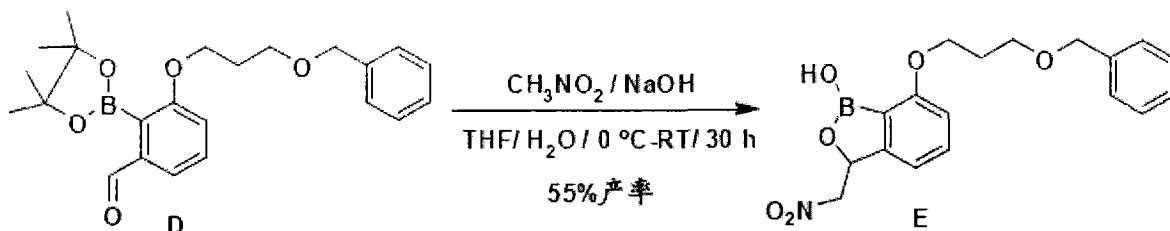


[1308] 将化合物 C (8.9g, 0.025mol)、KOAc (7.5g, 0.076mol) 和联硼酸频那醇酯 (12.9g, 0.051mol) 溶于 50mL 无水 DMF 中, 并脱气 30 分钟。向其加入  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (0.56g, 0.76mmol), 并使内容物再一次脱气 10 分钟, 然后加热至  $90^\circ\text{C}$ , 历经 4 小时。加入另外量的  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (0.2g, 0.27mmol), 并再持续加热 2 小时。使反应物冷却至室温, 经过硅藻土过滤, 并在真空中蒸发溶剂。使残留物溶于 DCM 中, 以盐水洗涤, 且有机层以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使产物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷至 5% EtOAc/ 己烷的梯度液), 提供 5.4g (53% 产率) D [3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛]。

[1309]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.91 (s, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.06 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.67 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.44 (s, 12H)。ESI+MS  $m/z$  397 (M+H) $^+$ 。

[1310] 7-(3-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (E)

[1311]

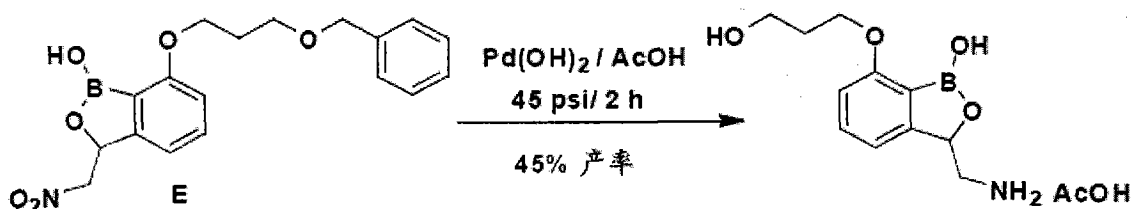


[1312] 向冰冷的 NaOH (0.68g, 0.017mol) 在 10mL 水中的溶液, 加入溶于 5mL THF 中的化合物 D (6.8g, 0.017mol) 的溶液。15 分钟后, 逐滴加入硝基甲烷 (0.93mL, 0.017mol), 并将内容物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发 THF, 并以 2N HCl 使内容物酸化至 pH=3。水层以 EtOAc 萃取数次, 且将合并的乙酸乙酯层以盐水洗涤, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化 (10% EtOAc/ 己烷至 30% EtOAc/ 己烷的梯度), 提供 3.7g (55% 产率) E [7-(3-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇] 3.7g。

[1313]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$  (0.01mL))  $\delta$  (ppm) 7.49 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.08 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.71 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (dd,  $J = 13.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.12 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.63 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.04-2.00 (m, 2H)。ESI-MS  $m/z$  356 [M-H] $^-$ 。HPLC 纯度: 97.12% (MaxPlot 200-400nm)。

[1314] 3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A46)

[1315]

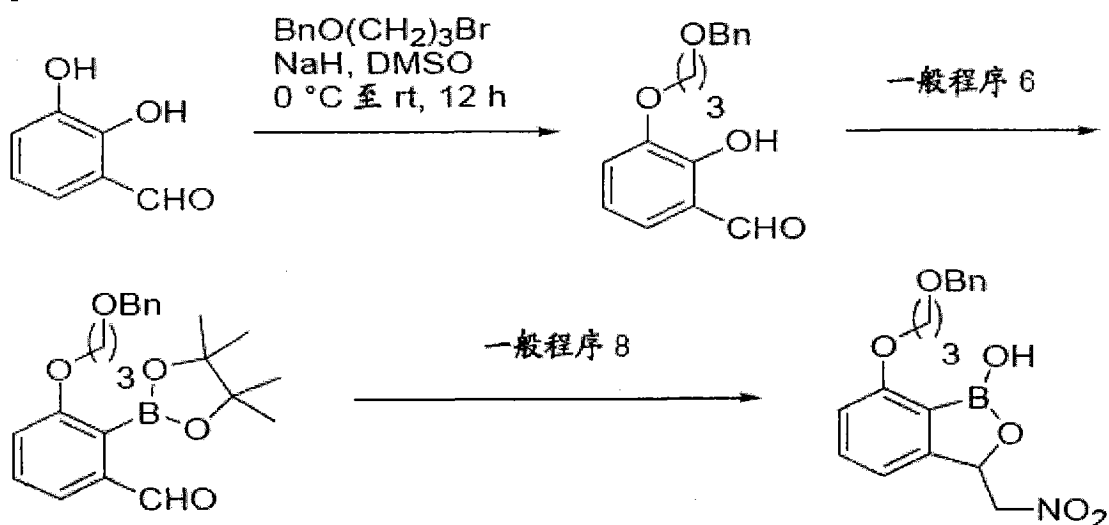


[1316] 使化合物 E (6.0g, 0.016mol) 溶于 50mL 冰醋酸中, 并向其加入  $\text{Pd(OH)}_2$ / 碳 (20% 金属含量, 50% 湿重) (5.2g), 且内容物设定在帕尔振荡器中, 在 45psi 下氢化 2 小时。确认反应完成, 并使内含物经过硅藻土过滤。在减压下, 在环境温度下蒸发溶剂, 而产生胶粘物质。想起加入 15mL 无水甲苯并蒸发, 共三次, 产生绒毛状固体。纯化通过制备型 HPLC 完成 (C18 柱, 使用乙腈和 0.1% AcOH/ 水溶液), 提供 1.5g (45% 产率) 化合物 A46 [3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环-1-醇], 具有 0.33mol% 醋酸 (按照 HNMR)。

[1317]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$  (0.01mL))  $\delta$  (ppm) 7.52 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.29 (dd,  $J = 9.2, 2.4$ , 1H), 4.12 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.48 (dd,  $J = 13.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.92 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H)。ESI+MS  $m/z$  238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 纯度: 95.67% (MaxPlot 200-400nm) 和 96.22% (220 单一波长)。

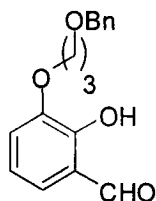
[1318] 7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并 [c] [1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A47)

[1319]



[1320] 3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-羟基-苯甲醛

[1321]



[1322] 将 NaH (2.95g, 72.4mmol) 加入到冰冷的 2,3-二羟基苯甲醛 (5.0g, 36mmol) 在无水 DMSO (45mL) 中的溶液。然后加入苄基-3-溴丙醚 (6.45mL, 36.2mmol), 并将混合物在室

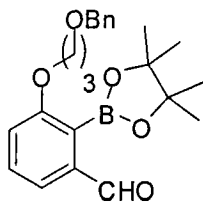


温下搅拌 12 小时。使用 1N HCl 中和混合物,然后以 EtOAc 萃取。有机部分以 H<sub>2</sub>O 洗涤,并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱纯化(8 : 2 己烷/EtOAc),以获得标题化合物,为棕色油状物:产量 8.40g(81%)。

[1323] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :9.93(s, 1H), 7.36-7.23(m, 6H), 7.20-7.16(m, 2H), 6.98-6.91(m, 1H), 4.53(s, 2H), 4.19(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.70(t, J = 6.1Hz, 2H), 2.19-2.16(m, 2H)。

[1324] 3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[1325]



[1326] 一般程序 6 :3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-羟基-苯甲醛(7.6g, 26mmol)、吡啶(3.42mL, 42.5mmol)、Tf<sub>2</sub>O(4.60mL, 27.9mmol)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mL):产量 8.60g(77%)。

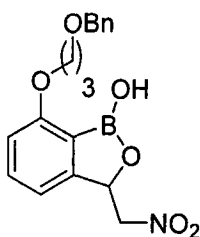
[1327] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :10.23(s, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.43(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.36-7.22(m, 6H), 4.52(s, 2H), 4.23(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.71(t, J = 6.1Hz, 2H), 2.21-2.17(m, 2H)。

[1328] 一般程序 5 :三氟-甲磺酸 2-(3-苄氧基-丙氧基)-6-甲酰基苯酯(8.0g, 19mmol)、B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(9.71g, 38.2mmol)、KOAc(5.71g, 57.4mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.39g, 1.89mmol)和无水二氧六环(160mL)。纯化:快速色谱(9 : 1 己烷/EtOAc):产量 4.80g(43%)—一些频哪醇污染,无需进一步纯化而使用。

[1329] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :9.93(s, 1H), 7.46(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 7.35-7.24(m, 5H), 7.08(d, J = 7.8Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 4.10(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.67(t, J = 6.3Hz, 2H), 2.11(quin, J = 6.2Hz, 2H), 1.43(s, 12H)。

[1330] 7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇(A47)

[1331]



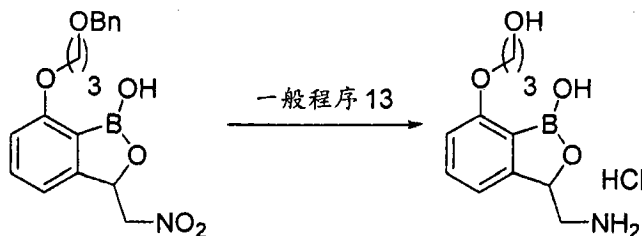
[1332] 一般程序 8 :3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛(36g, 91mmol)、MeNO<sub>2</sub>(16.6g, 273mmol)、NaOH(3.64g, 83mmol)、H<sub>2</sub>O(180mL)和 THF(50mL)。纯化:快速色谱(1 : 1 己烷/EtOAc)。A47 被分离成淡黄色油:产量 15.9g(50%)。

[1333] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :9.05(s, 1H), 7.44(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.35-7.20(m, 5H), 7.06(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.88(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.70(dd, J = 9.4, 2.3Hz, 1H), 5.29(dd, J = 13.7, 2.7Hz, 1H), 4.53(dd, J = 13.3, 9.4Hz, 1H), 4.45(s, 2H),

4.11 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.04-1.91 (m, 2H); MS (ESI) :  $m/z = 356$  (M-1, 负); HPLC 纯度 : 99.35% (MaxPlot 200-400nm), 97.32% (220nm)。

[1334] 盐酸 3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A46) 的可选合成

[1335]

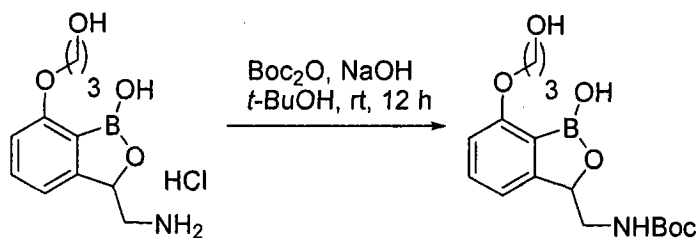


[1336] 一般程序 13 : A47 (0.50g, 1.4mmol)、20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.5g, 1 : 1w/w)、AcOH (20mL) 和 H<sub>2</sub>O (0.24mL)。将滤液浓缩, 并以 4N HCl 处理, 以获得标题化合物, 为无色固体 : 产量 0.22g (47%)。

[1337] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.42 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.20 (dd,  $J = 9.2, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (dd,  $J = 13.3, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.68 (dd,  $J = 13.1, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 1.88-1.78 (m, 2H); MS (ESI) :  $m/z = 238$  (M+1, 正)。

[1338] [1-羟基-7-(3-羟基-丙氧基)-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (A48)

[1339]



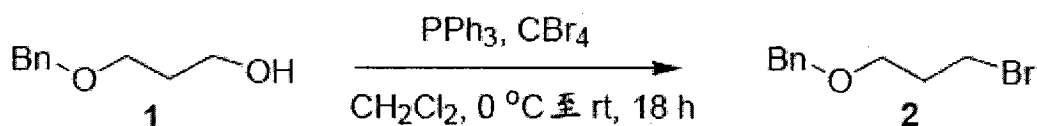
[1340] 5-10 °C (浴温) 下, 将 NaOH (0.13g, 3.2mmol) 在 H<sub>2</sub>O (3.0mL) 中的溶液加入到 A46 (0.40g, 1.5mmol) 在叔丁醇 (2.0mL) 中的溶液, 然后搅拌 20 分钟。5-10 °C (浴温) 下, 加入 Boc<sub>2</sub>O (0.31g, 1.4mmol), 然后, 使混合物升至室温, 并搅拌 5 小时。反应混合物以盐水 (50mL) 稀释, 且以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 50mL) 萃取。合并有机部分, 以 H<sub>2</sub>O (2x 50mL), 然后以盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩。使棕色胶粘性残留物通过反相制备型 HPLC (AcOH) 纯化, 以获得 (冻干后) A48, 为白色冻干物 : 产量 151mg (65%)。

[1341] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.47-7.26 (m, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.38 (d,  $J = 13.7\text{Hz}$ , 1H), 3.02 (dd,  $J = 13.1, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI) :  $m/z = 336$  (M+1, 正); HPLC 纯度 : 98.48% (MaxPlot 200-400nm), 98.01% (220nm)。

[1342] 盐酸 (S)-3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A49)

[1343] (3-苄氧基)-1-溴-丙烷 (2)

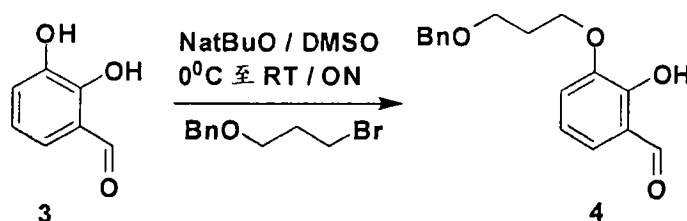
[1344]



[1345] 使 1 (160g, 962.58mmol) 和三苯基膦 (277.72g, 1.1 当量, 1058.83mmol) 的溶液溶于二氯甲烷 (800mL) 中, 并冷却至  $0^\circ\text{C}$  (冰/水)。滴加四溴化碳 (351.16g, 1.1 当量, 1058.83mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下留置搅拌 18 小时。使二氯甲烷溶剂蒸发, 获得白色固体。将固体以过量己烷处理, 搅拌 1 小时, 滤出, 并蒸发溶剂, 而产生粗产物。使粗产物通过硅胶柱色谱, 使用 5-10% 乙酸乙酯和己烷纯化, 以获得 2 (199g, 91%), 为无色液体。

[1346] 3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-羟基-苯甲醛 (4)

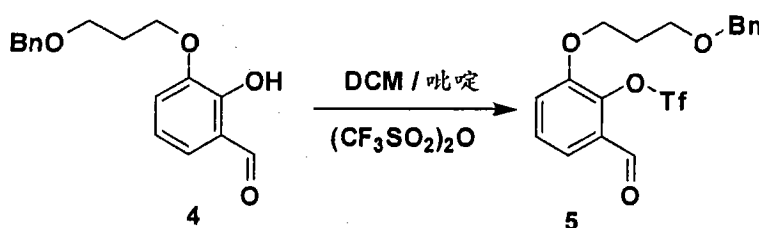
[1347]



[1348] 向醛 3 (27.47g, 1 当量, 198.88mmol) 在 0.5L 无水 DMSO 中的溶液, 分批加入叔丁醇钠 (42.3g, 2.2 当量, 440.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。形成棕色溶液。使反应混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 并滴加溴化物 (56g, 1.2 当量, 244.41mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。使 90% 醛 3 转化成产物。将反应混合物酸化至  $\text{pH} \sim 3$ , 然后萃取到 EtOAc 中, 并以水洗涤。浓缩有机层, 产物在硅胶柱上 (EtOAc : 己烷 80 : 20) 纯化, 以产生化合物 4 (48g, 84.31% 产率) (黏稠油状物)。

[1349] 三氟-甲磺酸 2-(3-苄氧基-丙氧基)-6-甲酰基苯酯 (5)

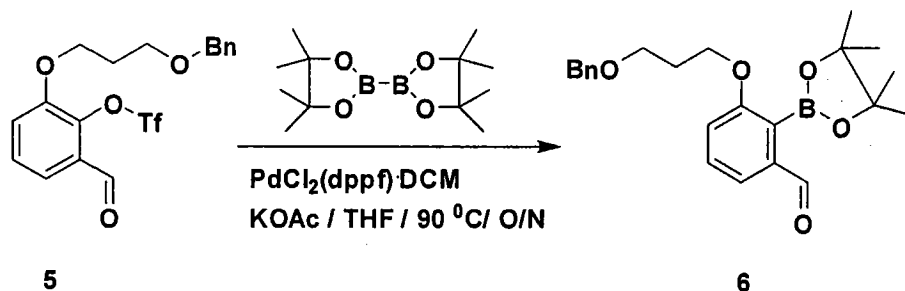
[1350]



[1351] 向冰冷的 4 (48g, 1.0 当量, 167.72mmol) 在 200mL 无水 DCM 中的溶液内, 加入吡啶 (22mL, 1.62 当量, 272.11mmol)。向反应混合物逐滴加入三氟甲磺酸酐 (33mL, 1.16 当量, 196.14mmol)。将混合物在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时。以 500mL 1N HCl 淬灭混合物。然后, 将化合物萃取到 DCM (300mL) 中, 并通过小硅胶柱, 并浓缩, 以获得化合物 5 (57g, 82% 产率), 为淡黄色浓稠油状物。

[1352] 3-(3-苄氧基-丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (6)

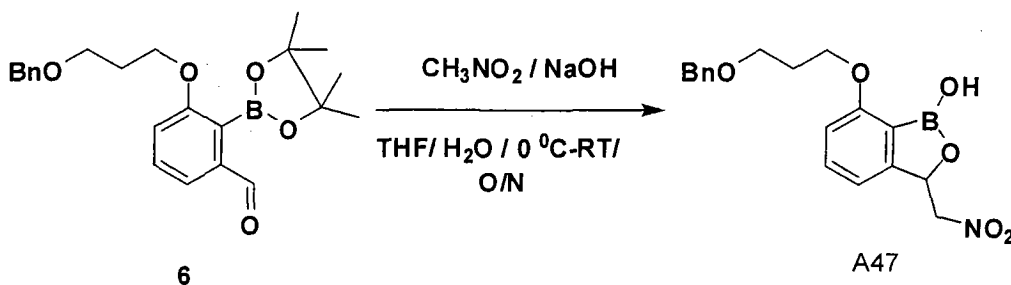
[1353]



[1354] 将化合物 5 (65g, 1.0 当量, 155.5mmol), 联硼酸频那醇酯 (86.9g, 2.2 当量, 342.11mmol), KOAc (45.7g, 3.0 当量, 466.5mmol) 混合在一起, 并加入 600mL 二氧六环。混合物用  $N_2$  脱气 30 分钟, 并加入  $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$  (5.7g, 0.05 当量, 7.77mmol)。将所形成的浆液加热至  $90^\circ C$  过夜。蒸发溶剂, 加入 EtOAc, 然后经过硅藻土垫过滤。然后, 将有机层以水 (2x 150mL) 洗涤, 并蒸发溶剂。柱色谱, 使用 15% EtOAc/ 己烷, 获得化合物 6 (37.1g, 61% 产率)。

[1355] 7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A47)

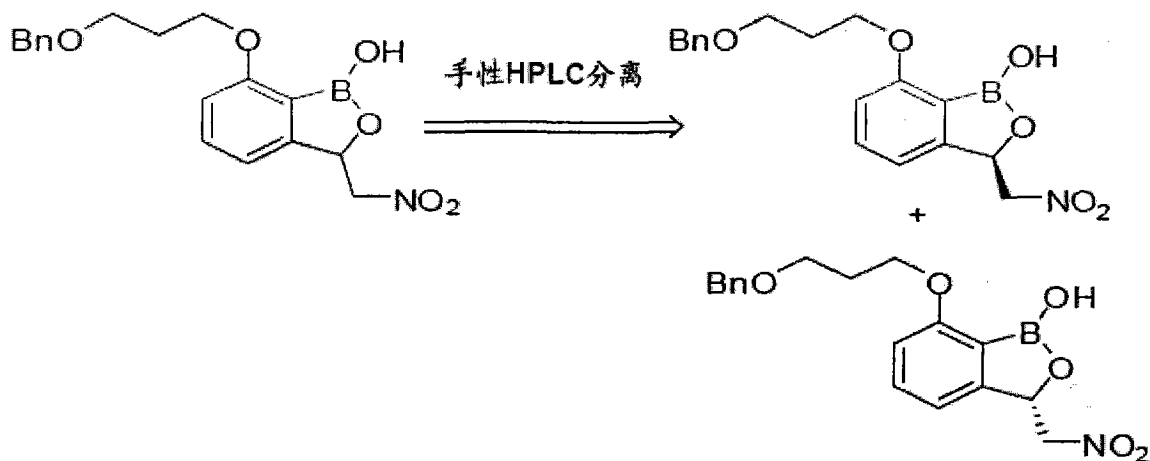
[1356]



[1357] 使化合物 6 (36g, 1.0 当量, 90.91mmol) 在 50mL THF 中的溶液冷却至  $0^\circ C$ 。加入硝基甲烷 (16.6g, 3.0 当量, 272.72mmol), 然后加入 NaOH 水溶液 (3.64g, 在 180mL  $H_2O$  中)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。起始物质消失。通过加入 1N HCl 提供环化作用, 直到使溶液被酸化, 然后萃取到 EtOAc 中。蒸发 EtOAc, 并将混合物以水研磨, 且倾出。柱色谱, 使用 50% EtOAc/ 己烷, 获得化合物 A47 (15.9g, 50% 产率)。

[1358] (R) 和 (S) 7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

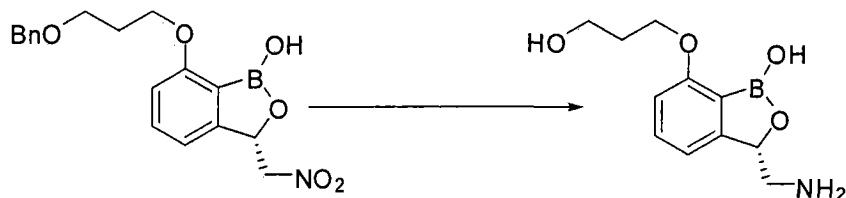
[1359]



[1360]  $25^\circ C$  下, 4.82g (A47) 通过手性 HPLC, 使用 CHIRALPAK ADH 柱, 和  $CO_2$  : 甲醇

(86 : 14) 作为洗脱液拆分。UV 检测在 230nm 下监控。收集两种吸收峰, (S)-7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇和 (R)-7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇, 并蒸发成黄色油类。使用 CHIRALPAK ADH 4.6mmID x 250mm 分析柱和相同流动相对收集的级分的分析, 提供 (S) 对映体 [0.7g (29% 产率)], 具有保留时间为 6.11 分钟和 98.2% ee。(R) 对映体 [1.0g (41% 产率)] 具有保留时间为 8.86 分钟和 99.6% ee。

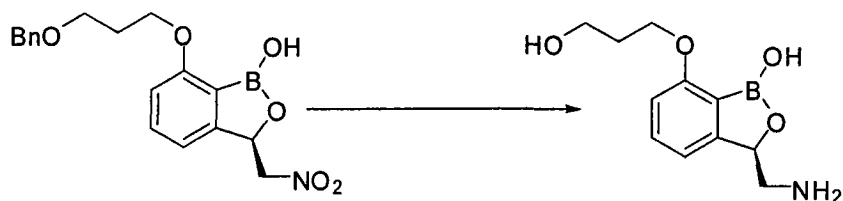
[1361] (S)-3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A49)  
[1362]



[1363] 使 (A47) (550mg, 1.57mmol) 溶于 15mL 冰醋酸中。加入 280mg 20 重量% 氢氧化钯 / 碳 (Pearlman 催化剂), 并将反应混合物以氢冲洗 3x, 且在 55psi 下氢化 3.5 小时。经过硅藻土过滤混合物, 以移除催化剂, 并以甲醇冲洗。蒸发醋酸, 以获得粗产物。HPLC 纯化获得 128mg 醋酸盐 (A49)。醋酸盐用 10mL 2N HCl 处理, 并搅拌 3 小时。使该物质冻干过夜, 获得 93mg (A49) 的其盐酸盐 (产率 22%)。

[1364]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.48 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.27 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.82 (dd, J = 13.3, 9.0Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H); MS (ESI) : m/z = 238 (M+1, 正); HPLC 纯度 : 98.74% (MaxPlot 200-400nm), 98.38% (220nm); 手性 HPLC = 95.14% ee。

[1365] (R)-3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A50)  
[1366]



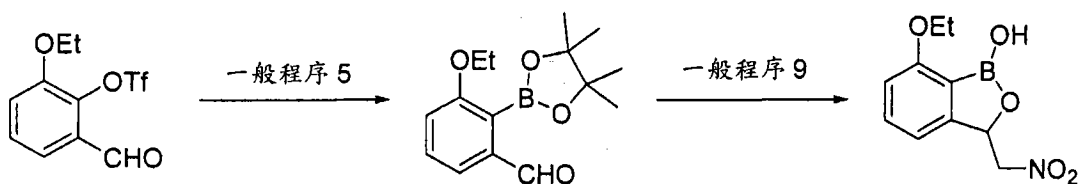
[1367] 使 (R)-7-(3-苄氧基-丙氧基)-3-硝基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (0.70g, 2.0mmol) 溶于 20mL 冰醋酸中。加入 350mg 20 重量% 氢氧化钯 / 碳 (Pearlman 催化剂), 并且反应混合物以氢冲洗 3x, 且在 55psi 下氢化 3.5 小时。经过硅藻土过滤混合物, 以移除催化剂, 并以甲醇冲洗。蒸发醋酸, 以获得粗产物。HPLC 纯化获得 65mg 纯化合物。纯化后, 将该醋酸盐与来自另外反应的物质化合, 将该产物以 2N HCl (10mL) 处理, 并在室温下搅拌 3 小时。使该物质冻干过夜, 以获得 74mg (A50) 的盐酸盐 (产率 14%)。

[1368]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.48 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.27 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 13.3, 8.6Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H); MS (ESI) : m/z = 238 (M+1, 正); HPLC 纯度 : 99.12% (MaxPlot 200-400nm), 98.74% (220nm); 手性 HPLC = 98.82%

ee。

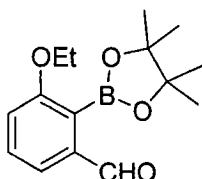
[1369] 7-乙氧基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A51)

[1370]



[1371] 3-乙氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[1372]

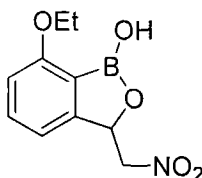


[1373] 一般程序 5: 三氟-甲磺酸 2-乙氧基-6-甲酰基苯酯 (2.0g, 6.7mmol)、 $B_2pin_2$  (5.11g, 20.1mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (0.98g, 1.3mmol)、KOAc (1.97g, 20.1mmol) 和二氧六环 (100mL)。纯化: 快速色谱 (10% EtOAc/ 己烷): 产量 1.05g (57%)。

[1374]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.05 (q,  $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.42 (t, 3H)

[1375] 7-乙氧基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A51)

[1376]

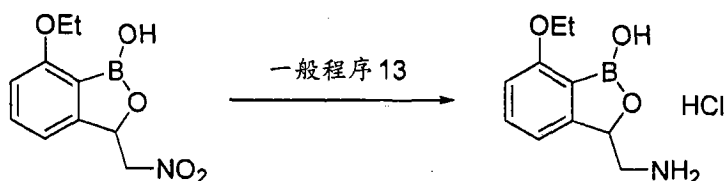


[1377] 一般程序 9: 3-乙氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛 (1.05g, 3.8mmol)、 $MeNO_2$  (0.26g, 4.2mmol)、0.5% NaOH (2mmol) 和 CTACl (8mg)。将反应物在室温下搅拌过夜。加入盐水 (20mL), 并以 EtOAc (3x 20mL) 萃取溶液。将合并的有机部分以 1M HCl (3x 10mL) 洗涤。将有机层干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 以获得 A51: 产量 0.6g (67%)。

[1378]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.08 (s, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 9.4, 2.7$ Hz, 1H), 5.31 (dd,  $J = 13.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 13.7, 9.4$ Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z = 236$  (M+1, 正); HPLC: 99.14% (MaxPlot), 98.05% (220nm)。

[1379] 3-氨基甲基-7-乙氧基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇盐酸盐 (A52)

[1380]

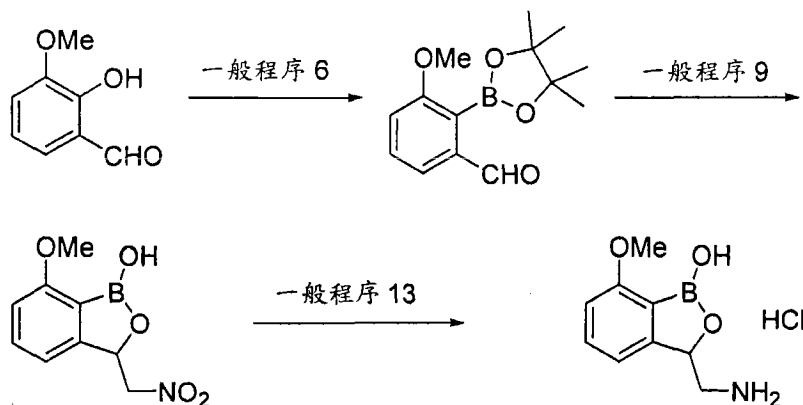


[1381] 一般程序 13 :A51 (1.0g, 4.2mmol)、Pd(OH)<sub>2</sub> (0.3g) 和 AcOH (20mL)。纯化:制备型 HPLC :产量 103mg (10%)。

[1382] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.86 (bs, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.46 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 8.2, 2.7Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 13.3, 8.6Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.8Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 208 (M+1, 正); HPLC :97.28% (MaxPlot), 97.88% (220nm)。

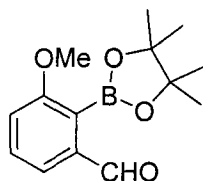
[1383] 盐酸 3-氨基甲基-7-甲氧基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A53)

[1384]



[1385] 3-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲醛

[1386]



[1387] 一般程序 6 :2-羟基-3-甲氧基-苯甲醛 (20g, 0.13mol)、Tf<sub>2</sub>O (33.2mL, 0.20mol)、吡啶 (21mL, 0.26mol) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300mL)。纯化:快速色谱 (2.5% EtOAc/己烷):产量 10.3g (28%)。

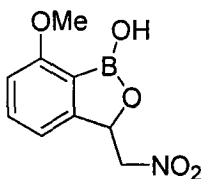
[1388] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :10.26 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)

[1389] 一般程序 5 :三氟-甲磺酸 2-甲酰基-6-甲氧基-苯酯 (5.75g, 20.2mmol)、B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (15.4g, 60.7mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.96g, 4.05mmol)、KOAc (5.96g, 60.7mmol) 和 1,4-二氧六环 (200mL)。纯化:快速色谱 (10% EtOAc/己烷):产量 4.5g (85%)。

[1390] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :9.97 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (s, 12H)。

[1391] 7-甲氧基-3-硝基甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

[1392]



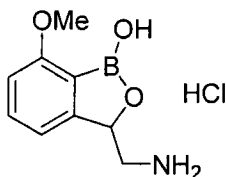
[1393] 一般程序 9 :3-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲

醛 (4.5g, 17mmol)、MeNO<sub>2</sub> (1.36g, 22.3mmol)、0.5% NaOH (0.2mmol) 和 CTACl (8mg)。将反应物在室温下搅拌过夜, 然后加入盐水 (20mL)。以 EtOAc (3x 20mL) 萃取溶液。将合并的有机层以 1M HCl (3x 10mL) 洗涤。将有机层干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 以获得标题化合物: 产量 2.5g (61%)。

[1394] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.51 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.8, 3.1Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 13.5, 3.3Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.9, 8.9Hz, 1H), 3.9 (s, 3H)。

[1395] 盐酸 3-氨基甲基-7-甲氧基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A53)

[1396]

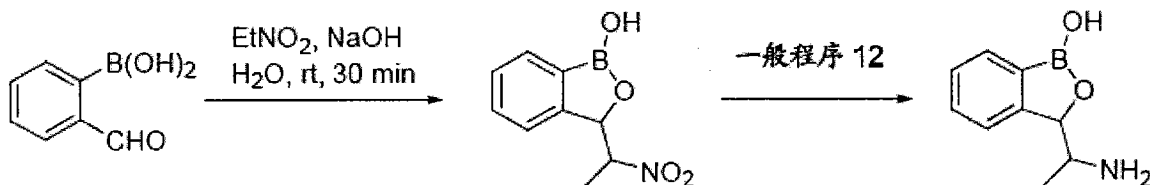


[1397] 一般程序 13 : 7-甲氧基-3-硝基甲基-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (1.0g, 4.5mmol)、Pd(OH)<sub>2</sub> (0.3g) 和 AcOH (20mL)。纯化: 制备型 HPLC。A53 被分离成白色固体: 产量 86mg (10%)。

[1398] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.99 (bs, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.23 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 194 (M+1, 正); HPLC : 95.13% (220nm), 98.79% (MaxPlot)。

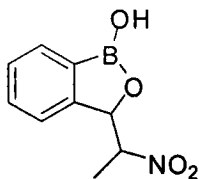
[1399] 3-(1-氨基-乙基)-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A54)

[1400]



[1401] 3-(1-硝基-乙基)-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇

[1402]



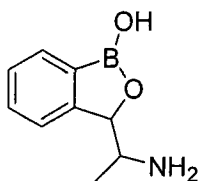
[1403] 室温下, 将 NaOH (1.6g, 41mmol) 在 H<sub>2</sub>O (20mL) 中的溶液加入到 2-甲酰基苯基硼酸 (5.1g, 34mmol) 中。将混合物搅拌 15 分钟, 然后滴加硝基乙烷 (2.9mL, 41mmol)。将混合物搅拌 30 分钟, 然后以 2N HCl 酸化透明反应溶液, 并加入 EtOAc。分离有机层, 以 H<sub>2</sub>O, 然后以盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩。通过快速色谱纯化 (2 : 1 己烷 / EtOAc), 获得标题化合物, 为无色油状物: 产量 6.72g (定量)。

[1404] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.78 (dd, J = 7.2, 2.9Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 18.2, 7.6Hz, 1H), 5.89 和 5.60 (d, J = 6.6Hz 和 J = 3.5Hz, 1H), 5.14 和 5.11 (s, 1H), 4.83 和 4.70 (t, J = 6.8Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 207 (M-1, 负)。



[1405] 3-(1-氨基-乙基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A54)

[1406]

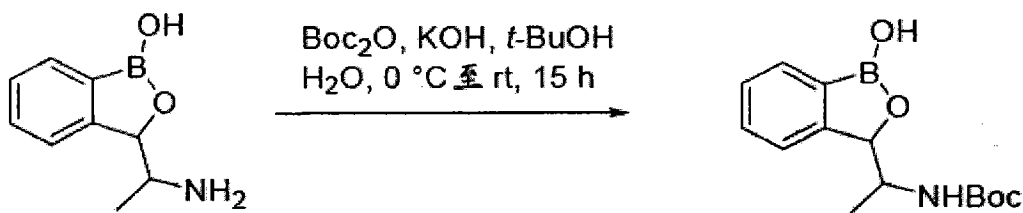


[1407] 一般程序 12:3-(1-硝基-乙基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (3.2g, 15mmol)、Raney Ni (30% w/w, 1.0g)、EtOH 中的 2MNH<sub>3</sub>(40mL)。纯化:快速色谱 (10:10:1CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)。A54 被分离成白色固体:产量 0.25g (27%)。

[1408] 熔点 118-119°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 确定了 2 种异构体; 9.13 (bs, 2H), 7.70 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 3.16 和 3.09-2.93 (m, 1H), 0.99 和 0.75 (d, J = 10.2, 6.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 178 (M+1, 正); HPLC 纯度: 97.77% (2 种异构体, 30.61% 和 67.16%) (MaxPlot 200-400nm), 98.07% (2 种异构体, 28.39% 和 69.68%) (220nm), C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BNO<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C 60.30%; H 6.89%; N 7.81%。实测值: C 60.27%; H 6.88%; N 8.25%。

[1409] [1-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (BocA54)

[1410]

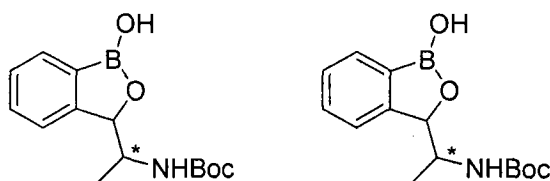


[1411] 将 H<sub>2</sub>O 中的 KOH (0.5g, 8.8mmol) 加入到 A54 (1.3g, 6.8mmol) 在 t-BuOH (20mL) 中的悬浮液。将混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后冷却至 0°C (浴温)。分批加入 Boc<sub>2</sub>O (1.5g, 7.1mmol), 并使所形成的溶液升至室温, 且搅拌过夜。然后, 使混合物在真空中部份浓缩, 然后以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 80mL) 萃取。合并有机部分, 以 H<sub>2</sub>O 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱 (100:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) 纯化, 以获得标题化合物, 为红色胶粘性凝胶: 产量 1.7g (93%)。

[1412] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.22 和 9.13 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.47-7.27 (m, 2H), 7.01 和 6.66 (d, J = 7.8, J = 8.6Hz, 1H), 5.12 和 5.05 (d, J = 3.1Hz, J = 5.1Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 1.38 和 1.23 (s, 9H), 0.95 和 0.78 (d, J = 6.6Hz, J = 6.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 277 (M-1, 负); HPLC 纯度: 98.35% (2 种异构体, 31.05% 和 67.30%) (MaxPlot 200-400nm), 97.43% (2 种异构体, 32.72% 和 64.71%) (220nm); C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>4</sub> 的分析计算值: C 60.68%; H 7.27%; N 5.05%。实测值: C 60.86%; H 7.75%; N 5.08%。

[1413] [1-(1-羟基-1,3-二氢-苯并[c][1,2]氧硼戊环-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯非对映异构体 A55 和 A56 的分离

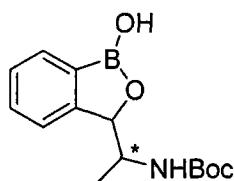
[1414]



[1415] 将 2 : 1 的 [1-(1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.0g) 的非对映异构体的混合物通过反相 HPLC (MeCN : H<sub>2</sub>O, 且含有 0.1% AcOH 的 H<sub>2</sub>O) 分离, 以获得较快速洗脱的 A55 (0.275g) 和 A56 (0.468g), 两者为白色冻干物。

[1416] [1-(1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (A55)

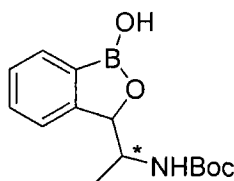
[1417]



[1418] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.11 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.0Hz, 1H), 6.63 (bd, J = 8.2Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.03 (bs, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.96 (d, J = 6.2Hz, 3H); MS (ESI) : m/z = 276 (M-1, 负); HPLC 纯度 : 98.82% (MaxPlot200-400nm), 96.11% (220nm)。

[1419] [1-(1-羟基-1,3-二氢-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (A56)

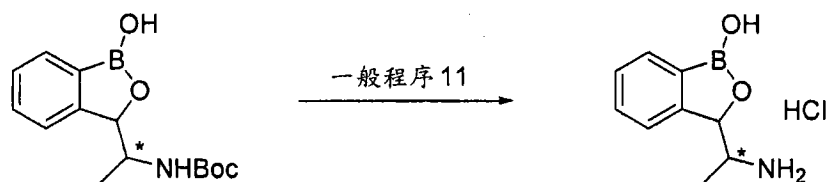
[1420]



[1421] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.24 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.7Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.6Hz, 3H); MS (ESI) : m/z = 276 (M-1, 负); HPLC 纯度 : 99.37% (MaxPlot 200-400nm), 98.65% (220nm); C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>4</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O 的分析计算值 : C 60.24%; H 7.30%; N 5.02%。实测值 : C 59.92%; H 7.34%; N 5.23%。

[1422] 盐酸 3-(1-氨基-乙基)-3H-苯并 [c][1,2] 氧硼戊环-1-醇 (A57)

[1423]



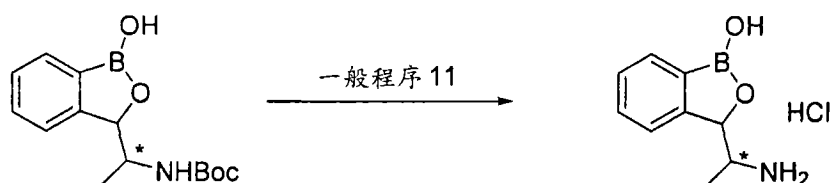
[1424] 一般程序 11 : A55 (0.238g, 0.860mmol)、二氧六环中的 4N HCl (8mL) 和二氧六环 (8mL)。纯化 : 制备型 HPLC (AcOH)。A57 被分离成白色冻干物 : 产量 56mg (30%)。

[1425] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.57 (bs, 1H), 7.81 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.78 (bs, 3H), 7.51 (d, J = 3.5Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.15 (d, J = 5.1Hz, 1H),

3.47-3.42(m,1H),1.38(d, J = 6.6Hz,3H);MS(ESI)m/z = 178(M+1, 正);HPLC 纯度: 96.55% (MaxPlot 200-400nm),98.30% (220nm)。

[1426] 3-(1-氨基-乙基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A58)

[1427]

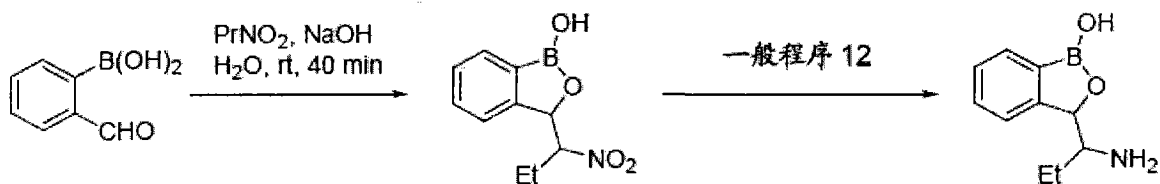


[1428] 一般程序 11:A56(0.406g,1.47mmol)、二氧六环中的 4N HCl(14mL)和二氧六环(10mL)。纯化:反相制备型 HPLC(0.1% AcOH)。A58 被分离成白色冻干物:产量 124mg(40%)。

[1429]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):9.66(bs,1H),8.45(bs,3H),7.84(d, J = 7.4Hz,1H),7.52-7.47(m,2H),7.38(td, J = 7.0,1.2Hz,1H),5.48(d, J = 2.3Hz,1H),3.86-3.79(m,1H),0.65(d, J = 7.0Hz,3H);MS(ESI)m/z = 178(M+1, 正);HPLC 纯度: 98.23% (MaxPlot200-400nm),98.60% (220nm)。

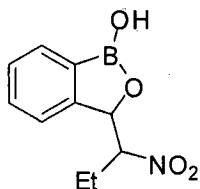
[1430] 3-(1-氨基-丙基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A59)

[1431]



[1432] 3-(1-硝基-丙基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇

[1433]

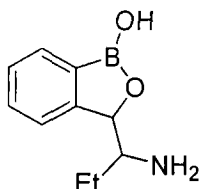


[1434] 室温下,将 NaOH(2.2g,56mmol) 在  $\text{H}_2\text{O}$ (30mL) 中的溶液加入到醛(7.0g,47mmol) 中,并将反应混合物搅拌 10 分钟。滴加硝基丙烷(5.0mL,56mmol),并将混合物搅拌 40 分钟。以 2N HCl 酸化透明反应溶液,并加入 EtOAc。分离有机层,以  $\text{H}_2\text{O}$ ,然后以盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),并在真空中浓缩。残留物通过快速色谱(2:1 己烷/EtOAc) 纯化,以获得标题化合物,为无色油状物:产量 8.8g(85%)。

[1435]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):确定了 2 种异构体。7.77(d, J = 7.4Hz,1H),7.59-7.34(m,3H),5.64 和 5.53(d, J = 7.02Hz 和 J = 5.1Hz,1H)5.03-5.17(bs,1H),4.51(ddd, J = 10.6,6.9,3.9Hz,1H),2.34-2.06(m,2H),1.05-0.94(t, J = 7.4Hz,3H)。

[1436] 3-(1-氨基-丙基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A59)

[1437]

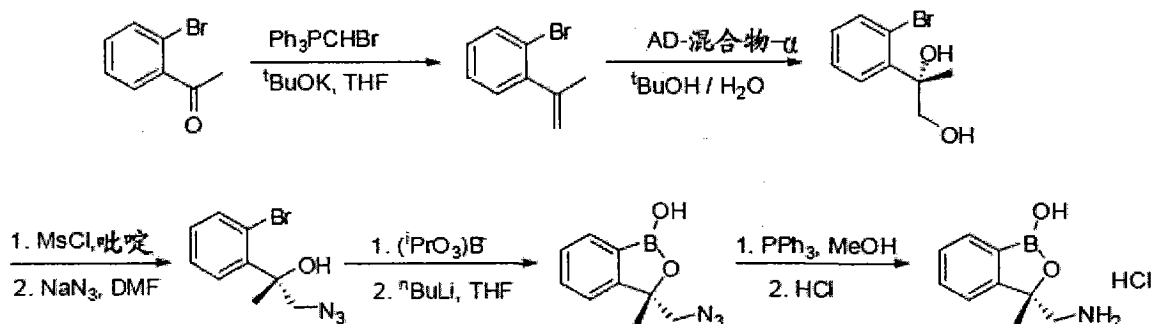


[1438] 一般程序 12 :3-(1-硝基-丙基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (4.7g, 21mmol), Raney Ni (30 % w/w, 1.0g) 和 EtOH 中的 2MNH<sub>3</sub> (50mL)。纯化:快速色谱 (10 : 10 : 1CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)。A59 被分离成淡粉红色固体:产量 0.25g (20%)。

[1439] 熔点 96-97 °C ;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 确定了 2 种异构体; 8.43 (bs, 3H), 7.89-7.69 (m, 2H), 7.60-7.47 和 7.47-7.35 (m, 2H), 5.54 和 5.34 (s, 1H), 3.65 和 3.47 (bs, 1H), 1.71 和 1.25 (dd, J = 15.0, 7.6Hz, 2H), 1.08 和 0.72 (t, J = 7.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 192 (M+1, 正); HPLC 纯度: 91.65 % (2 种异构体, 41.87 % 和 49.78 %) (MaxPlot200-400nm), 98.07 % (2 种异构体, 43.34 % 和 49.16 %) (220nm), C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BNO<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C 61.71%; H 7.46%; N 7.20%。实测值: C 61.75%; H 7.34%; N 7.33%。

[1440] 盐酸 (S)-3-(氨基甲基)-3-甲基苯并[c][1,2]氧硼戊环-1(3H)-醇 (A61)

[1441]



[1442] 在室温下,向溴化甲基三苯基磷 (108g, 303mmol) 在 THF (750mL) 中的悬浮液,分批加入 KO<sup>t</sup>Bu (112.24g, 303mmol)。搅拌 5 分钟后,反应混合物用 2'-溴苯乙酮 (50.3g, 253mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用饱和氯化铵淬灭。用 Et<sub>2</sub>O 萃取 3x, 并且合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,并在真空下蒸发。通过硅胶色谱纯化 (100% 石油醚), 以获得 43.8g (88%) 1-溴-2-(丙-1-烯-2-基)苯, 为无色油状物。

[1443] 将 AD 混合物-α (153.4g) 溶于水 (550mL) 和 <sup>t</sup>BuOH (550mL) 的两相混合物中,并冷却至 0°C。加入 1-溴-2-(丙-1-烯-2-基)苯 (21.6g, 109mmol), 并将不均匀的混合物在 0°C 下搅拌 18 小时,用硫酸钠 (164g) 淬灭,升至室温,并再搅拌一小时。用 DCM 萃取 5x, 并且用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层,并在真空下蒸发。通过硅胶色谱 (50% 石油醚/Et<sub>2</sub>O) 纯化, 以获得 19.2g (76%) (S)-2-(2-溴苯基)丙烷-1,2-二醇, 为淡黄色油状物。

[1444] 使 (S)-2-(2-溴苯基)丙烷-1,2-二醇 (12.1g, 52.4mmol) 溶于吡啶 (250mL) 中,并冷却至 0°C, 然后加入甲磺酰氯 (4.0mL, 52.4mmol)。使反应混合物升至室温,并搅拌 2 小时。在真空下移除吡啶,并使残留物在 DCM 和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间分配。有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,并在真空下蒸发,以获得粗甲磺酸酯。将该物质与 NaN<sub>3</sub> (15.3g, 235.6mmol) 组合,溶于 DMF (140mL) 中,并加热至 80°C,持续 18 小时。加入水 (450mL), 并以 500mLEt<sub>2</sub>O 萃取 3x。合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,并在真空下蒸发。通过硅胶色谱 (10-20% Et<sub>2</sub>O/石

油醚) 纯化, 以获得 8.7g (65%) (S)-1-叠氮-2-(2-溴苯基)丙-2-醇, 为橙色油状物。

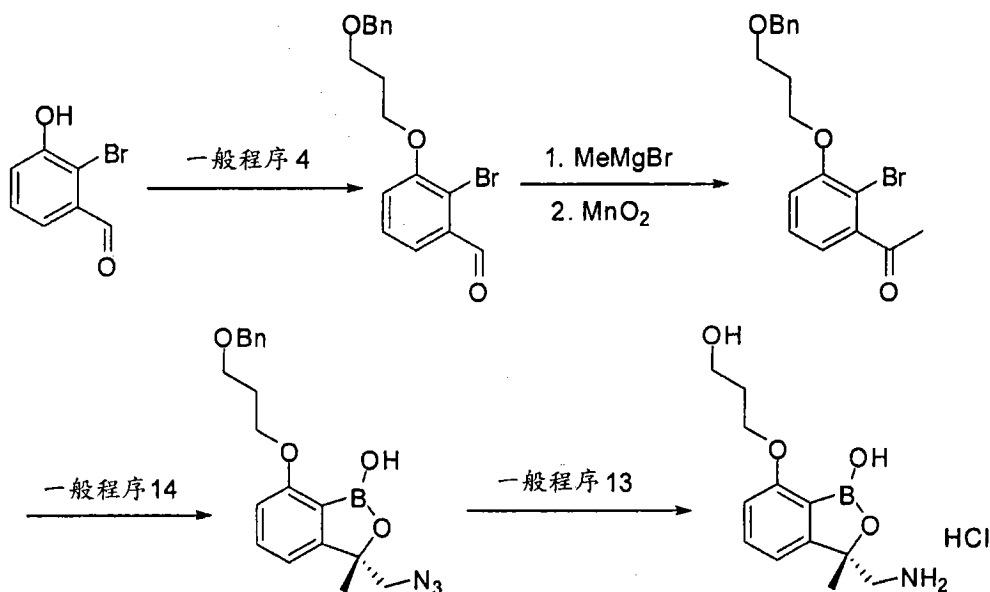
[1445] 使 (S)-1-叠氮-2-(2-溴苯基)丙-2-醇 (8.7g, 34.0mmol) 和硼酸三异丙酯 (9.4mL, 40.8mmol) 溶于 170mL 甲苯中。使反应混合物以 Dean/Stark 装置回流, 以移除甲苯, 并使残留物溶于 150mL 无水 THF 中。使该溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并滴加 BuLi (25M, 在己烷中, 15.6mL, 39.1mmol), 并搅拌 30 分钟。使反应混合物升至室温, 并使其搅拌 3 小时, 然后用 50mL 6M HCl 淬灭, 并在真空下浓缩。其用 100mL DCM 萃取 3x。合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并在真空下蒸发。通过硅胶色谱 (20-30%  $\text{Et}_2\text{O}$ /石油醚) 纯化, 以获得 2.1g (30%) (S)-3-(叠氮甲基)-3-甲基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇, 为暗黄色油状物。

[1446] 使 (S)-3-(叠氮甲基)-3-甲基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇 (700mg, 3.45mmol) 和三苯基膦 (1.8g, 6.9mmol) 溶于 35mL 乙腈中。5 分钟后, 加入浓盐酸 (6.9mL), 并将反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后在真空下浓缩。使残留物溶于 DCM 中, 并用 20mL 2M HCl 洗涤 3x。合并的水层在真空下蒸发至干燥。将所形成的固体用 EtOH 洗涤, 并过滤以移除副产物, 浓缩, 并在乙腈中结晶, 以获得 160mg (20%) 盐酸 (S)-3-(氨基甲基)-3-甲基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇, 为白色固体。

[1447]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.35 (s, 1H), 8.08 (bs, 3H), 7.85-7.83 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.23 (m, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 1.52 (s, 3H)。

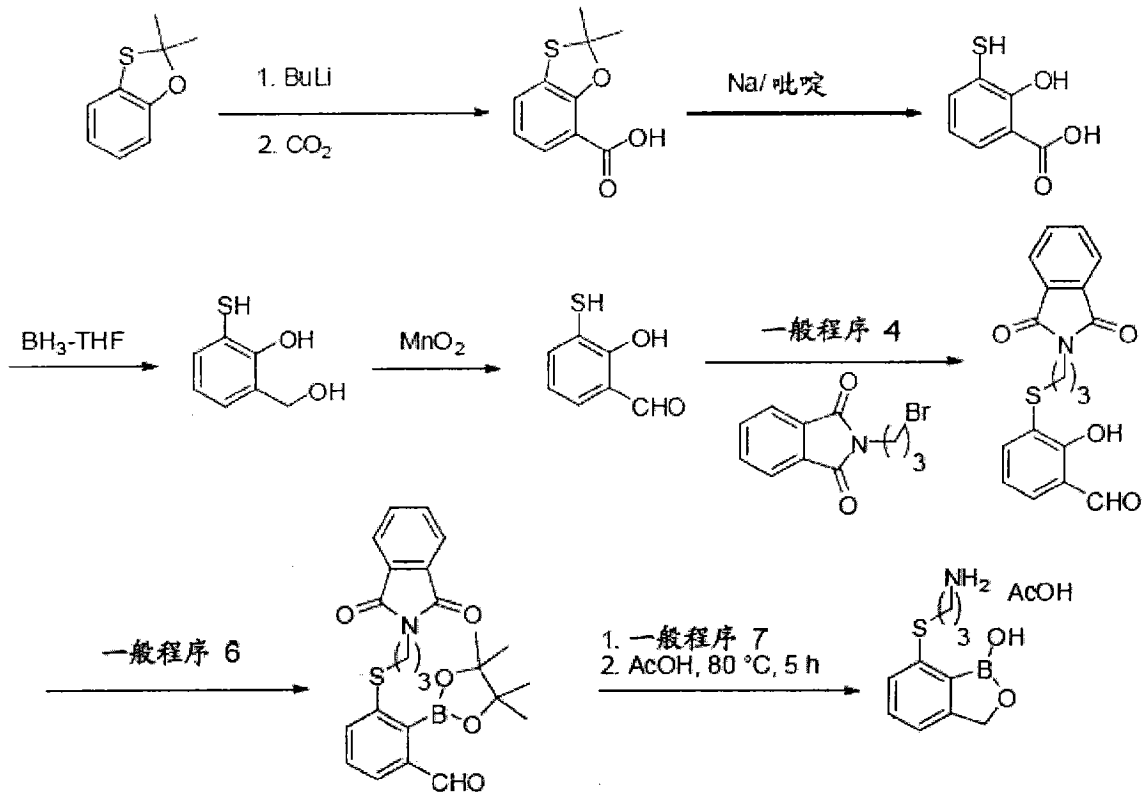
[1448] 盐酸 (S)-3-(氨基甲基)-7-(3-羟基丙氧基)-3-甲基苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇 (A62)

[1449]



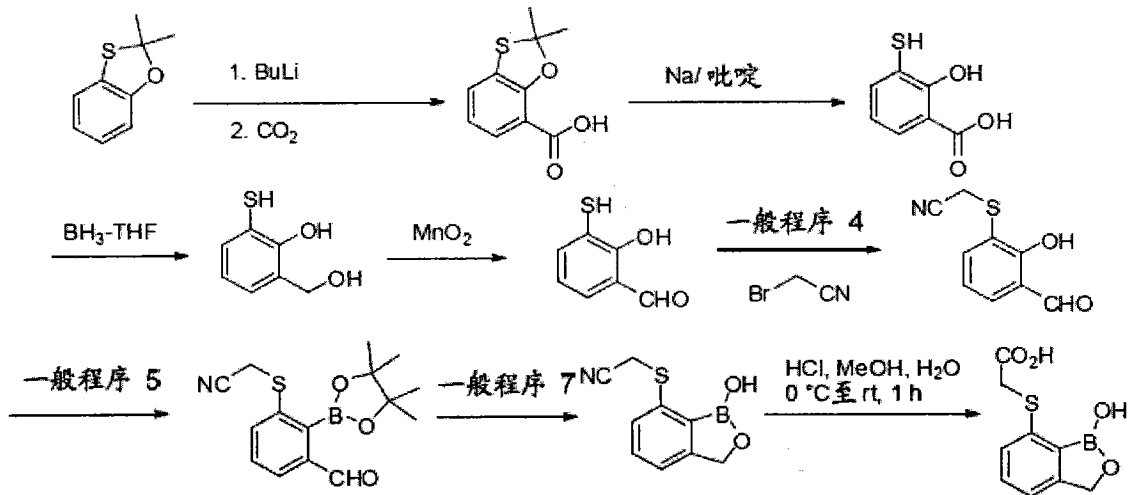
[1450] 7-(3-氨基丙基硫基)苯并 [c][1,2] 氧硼戊环 -1(3H)-醇醋酸盐 (A63)

[1451]



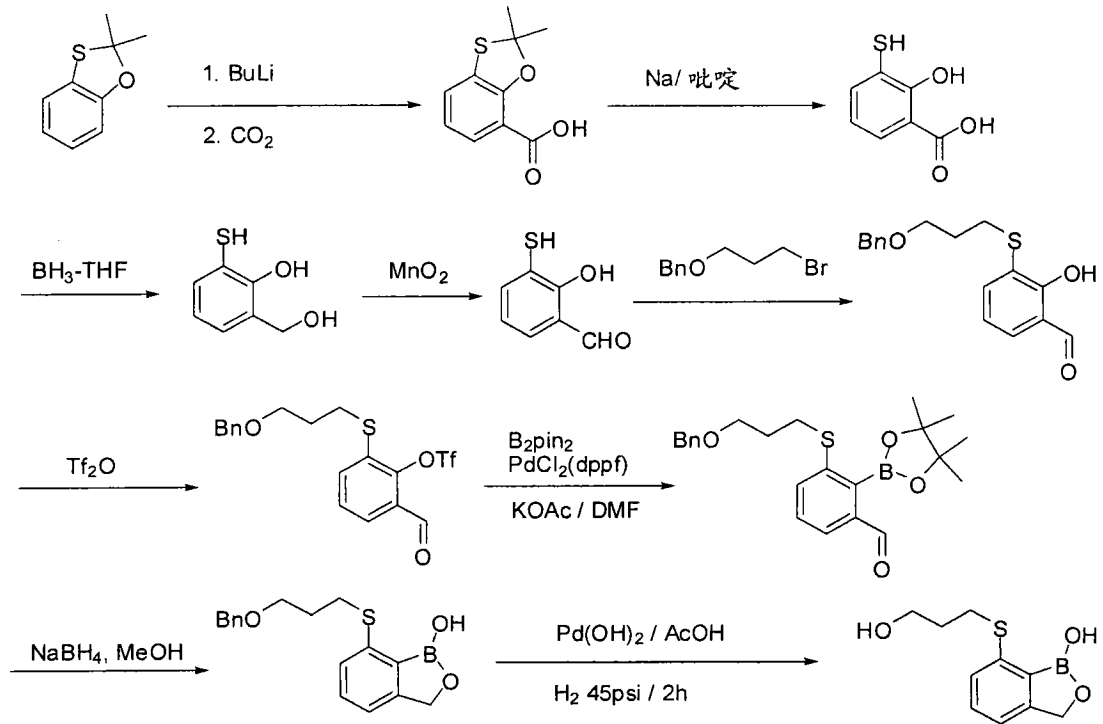
[1452] 2-(1-(羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧硼戊环-7-基硫)醋酸 (A64)

[1453]



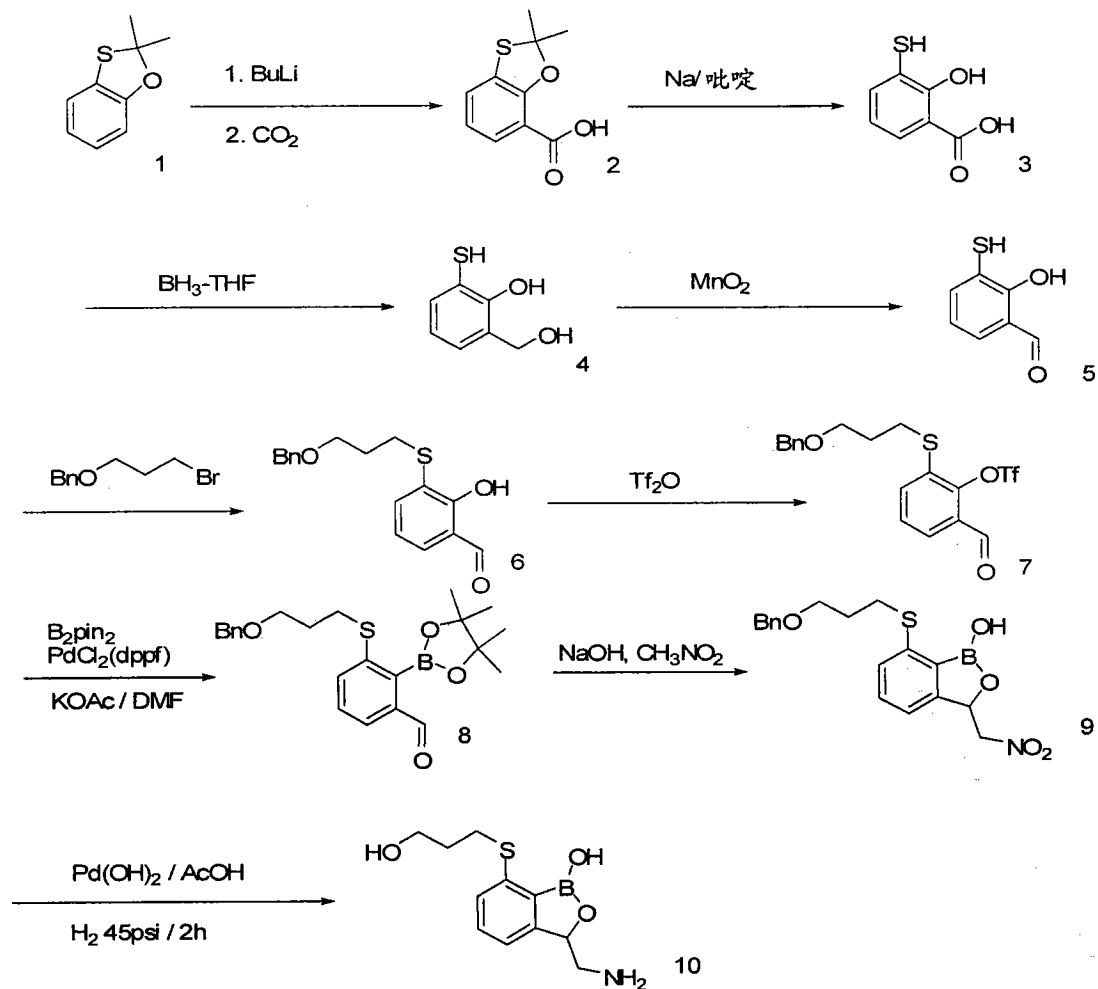
[1454] 7-(3-羟丙基硫)苯并[c][1,2]氧硼戊环-1(3H)-醇 (A65)

[1455]



[1456] 盐酸3-氨基甲基-7-(3-羟基-丙基硫)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A66)

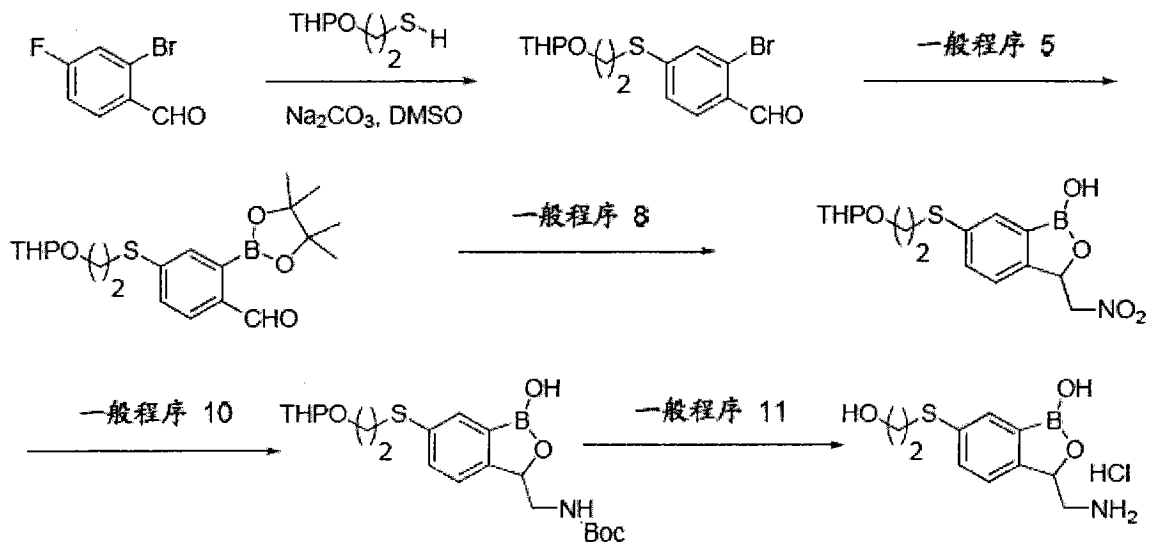
[1457]



[1458] \*化合物 3 为文献制备 -J. Heterocyclic Chem. 18(3), 639-640, 1981.

[1459] 盐酸 3-氨基甲基-6-(2-羟基-乙基硫)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A67)

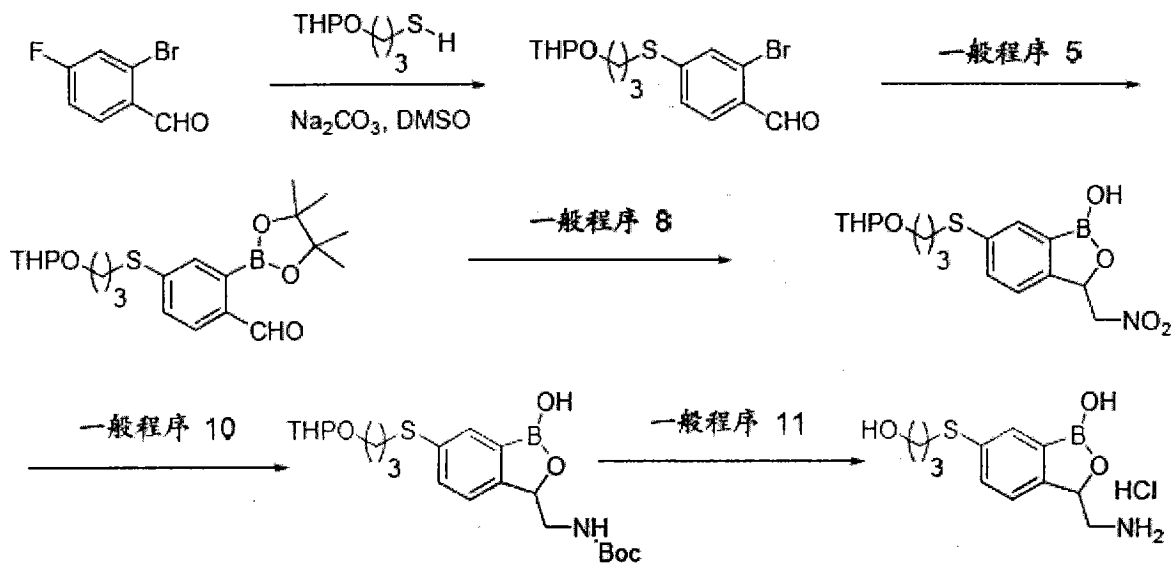
[1460]



[1461] 2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙硫醇可根据 J. Med. Chem. 1999, 42, 706-721 产生。

[1462] 盐酸 3-氨基甲基-6-(3-羟基-丙基硫基)-3H-苯并[c][1,2]氧硼戊环-1-醇 (A68)

[1463]



[1464] 3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烷-1-硫醇可根据 J. Med. Chem. 1999, 42, 706-721 产生。

[1465] 实施例 2

[1466] 抗真菌剂和抗细菌剂 MIC 测试

[1467] 细菌的所有 MIC 测试均按照需气菌 (需气生长的细菌的稀释抗微生物易感性试验的方法; 公认标准 - 第七版) (M07-A7) 和厌氧菌 (厌氧菌的抗微生物易感性测试的方法; 公认标准 - 第七版) (M11-A7) 的抗微生物测试的临床和实验室标准学会 (CLSI) 指引。

[1468] 酵母和丝状真菌的 MIC 测试可按照酵母 (M27-A2NCCLS) 和丝状真菌 (Pfaller 等人、NCCLS 公布 M38-A-Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard (丝状真菌的培养基稀释抗真菌易感



染性测试的参考方法;公认标准)。Wayne, PA :NCCLS ;2002(第 22 卷,编号 16)) 的抗微生物测试的国家临床实验室标准委员会 (NCCLS) 指引。

[1469] 实施例 3

[1470] 角蛋白检测

[1471] 化合物对角蛋白粉末的亲合力可通过 Tatsumi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(12) :3797-3801 (2002) 中所述的方法测定。

[1472] 实施例 4

[1473] 确定化合物抑制细菌中 tRNA 合成酶的编辑结构域的测定

[1474] 该实施例列出确定特定化合物是否会抑制细菌中 ARS 的编辑结构域的代表性测定。

[1475] [<sup>3</sup>H]- 异亮氨酸错载 tRNA<sup>leu</sup> 以下述方式合成, 将 1 μM 酿酒酵母编辑缺陷 Cdc60p (C326F) 在 30 °C 下, 在 500 μL 50mM Tris-HCl (pH 8.0)、60mM MgCl<sub>2</sub>、4mM ATP、1mM DTT、0.02% (w/v) BSA、4mg/mL 粗制大肠杆菌 tRNA tRNA (Roche)、0.1mM 异亮氨酸和 5mCi L-[4,5-<sup>3</sup>H] 异亮氨酸 (100Ci/mmol, GE Healthcare) 和 20% (v/v) DMSO 中孵育 1 小时。通过加入 10 μL 10% (v/v) 醋酸使反应停止, 然后两次酸性苯酚 (Sigma) 萃取。移出上方水相中的错载 tRNA, 并通过加入两体积的 96% (v/v) 乙醇, 并在 -20 °C 下培养 30 分钟而沉淀。沉淀通过在 13, 200xg 下离心 30 分钟而成块, 并将错载 tRNA 团块以 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。

[1476] 30 °C 下孵育 2 小时后, 通过加入醋酸至 0.17% (v/v) 使反应终止。异亮氨酰化的粗制 tRNA<sup>leu</sup> 通过用酸性苯酚-氯仿萃取液 (pH 4.3) 萃取两次, 然后乙醇沉淀来纯化。将 tRNA 团块用 70% 乙醇洗涤两次, 干燥, 然后再次悬浮于 50mM 磷酸钾 (pH 5.0) 中, 并于 -20 °C 下储存。等份试样用 10% (w/v) TCA 沉淀, 以定量 ile-tRNA<sup>leu</sup>。

[1477] 在 30 °C 下, 在 50mM Hepes (pH 8)、10mM MgCl<sub>2</sub>、30mM KCl 中, 用 <sup>3</sup>H- 异亮氨酸-tRNA 粗制物 (~ 0.3 μCi/mL) 进行转移后编辑水解测定。每个反应通过加入 150nM 酶引发。在各个时间点处, 将三份 20 μL 反应混合物的等份试样加入到在微孔过滤板中的 200 μL 10% (w/v) TCA 内, 并在 4 °C 下沉淀 20 分钟。将沉淀物过滤, 并用 200 μL 5% (w/v) TCA 洗涤三次, 然后干燥, 并加入 20 μL Supermix 闪烁混合物。在 Microbeta Trilux 中对微孔过滤板计数。通过抑制 50% 活性的抑制剂的量测定 IC<sub>50</sub>, 通过从野生型酶活性取得无酶对照的活性计算 100% 转移后编辑。

[1478] 比较具有和不具有 leuS 基因插入物的带有 pUC 衍生的质粒的 to1C 大肠埃希杆菌菌株的最低抑制浓度 (MIC)。

[1479] 如果带有 leuS 的额外拷贝的菌株 MIC 大于对照组菌株多于 2 倍, 则具有四倍 MIC 浓度的化合物倾倒在 LB 琼脂板上。

[1480] 将 1x 10<sup>10</sup> 大肠杆菌覆盖于含有 4x MIC 的化合物的十个板上。在 37 °C 下孵育 1-2 天, 并挑取十个菌落, 且在 4x MIC LB 琼脂板上再次划线接种, 以确认抗药性。

[1481] 从十个大肠杆菌抗药性突变体的每一个取得一个大菌落, 并再悬浮于 50 μL PCR 缓冲液中。

[1482] 使用校读 PCR 酶和下列引物扩增 CDC60 的编辑结构域: ggcaccgttgacgtacgacaacatcgc 和 gggaaacacccccagtcgcgagggcg。

[1483] 使用 Qiagen 或 Promega PCR 清洁试剂盒,纯化 980bp PCR 产物。

[1484] 序列扩增突变 DNA,并将其与野生型比较。如果突变 DNA 带有编辑结构域的突变,则抑制剂经编辑结构域影响亮氨酸-tRNA 合成酶。

[1485] 实施例 5

[1486] 测定化合物抑制真菌中 tRNA 合成酶的编辑结构域的检测

[1487] 该实施例详细说明测定所选的化合物是否抑制真菌中 ARS 的编辑结构域的示例性测定。

[1488] [<sup>3</sup>H]-异亮氨酸错载 tRNA<sup>Leu</sup> 可以下述方式合成,将 1 μM 酿酒酵母编辑缺陷 Cdc60p(C326F) 在 30 °C 下,在 500 μL 50mM Tris-HCl (pH8.0)、60mM MgCl<sub>2</sub>、4mM ATP、1mM DTT、0.02% (w/v) BSA、16 μM 啤酒酵母 tRNA (Roche)、0.1mM 异亮氨酸和 5mCi L-[4,5-<sup>3</sup>H] 异亮氨酸 (100Ci/mmol, GE Healthcare) 和 20% (v/v) DMSO 中培养 1 小时。可通过加入 10 μL 10% (v/v) 醋酸使反应停止,然后两次酸性苯酚 (Sigma) 萃取。可移出上方水相中的错载 tRNA,并通过加入两体积的 96% (v/v) 乙醇,并在 -20 °C 下培养 30 分钟来沉淀。沉淀物通过在 13,200xg 下离心 30 分钟成块,并且错载 tRNA 团块以 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。

[1489] 30 °C 下孵育 2 小时后,可通过加入醋酸至 0.17% (v/v),使反应终止。通过用酸性苯酚-氯仿萃取液 (pH 4.3) 萃取两次,然后乙醇沉淀来纯化异亮氨酸化的粗制 tRNA<sup>Leu</sup>。tRNA 团块用 70%乙醇洗涤两次,干燥,然后再悬浮于 50mM 磷酸钾 (pH 5.0) 中,并于 -20 °C 下储存。等份试样用 10% (w/v) TCA 沉淀,以定量 ile-tRNA<sup>Leu</sup>。

[1490] 可在 25 °C 下,在 50mM Hepes (pH 7.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>、30mM KCl 中,用 <sup>3</sup>H-异亮氨酸-tRNA 粗制物 (~0.3 μCi/mL) 进行转移后编辑水解测定。每个反应可通过加入 150nM 酶而来引发。在各个时间点下,可将三份 20 μL 反应混合物的等份试样加入到在微孔过滤板中的 200 μL 10% (w/v) TCA 内,并在 4 °C 下沉淀 20 分钟。可将沉淀物过滤,并用 200 μL 5% (w/v) TCA 洗涤三次,然后干燥,并可加入 20 μL Supermix 闪烁混合物。可在 Microbeta Trilux 中对微孔过滤板计数。可通过抑制 50%活性的抑制剂的量测定 IC<sub>50</sub>,通过从野生型酶转移后编辑活性取得无酶对照的活性计算 100%活性。

[1491] 实施例 6

[1492] 平衡透析

[1493] 平衡透析实验可在含有 50mM Hepes-KOH (pH 8.0)、30mM MgCl<sub>2</sub> 和 30mM KCl 的 1x AARS 缓冲液中进行。实验可使用 5kMWC0 DispoEquilibrium 透析器装置 (Harvard Apparatus, Holliston, MA) 进行。在透析膜的一侧 (A 面) 上,加入 20 μL,浓度范围 1 至 200 μM 的本发明的 [亚甲基-<sup>14</sup>C] 化合物,2.04GBq/mmol (Amersham)。在膜的对侧 (B 面),加入 20 μL,30 μM 重组 Cdc60p (酿酒酵母胞质 LeuRS) 和 10mM AMP (腺苷 5' - 单磷酸, Sigma)。将样品在室温 (21 °C) 下孵育,同时振荡 4.5 小时,以建立本发明化合物的横膜平衡。在平衡下,透析膜的每个面上的本发明的化合物通过闪烁计数,使用 Wallac MicroBeta Trilux 1450 型液体闪烁计数器定量。结合至 Cdc60p 的本发明的化合物的量通过用 [本发明的化合物]<sub>B</sub> 减去 [本发明的化合物]<sub>A</sub> 而测得。

[1494] PPi 交换测定

[1495] PPi 交换测定可在经补充 2mM ATP 和 [<sup>32</sup>p]PPi (10<sup>5</sup>cpm/μmol)、2mM 亮氨酸和 7nM 重

组 Cdc60p 的 1x AARS 缓冲液中进行,所述缓冲液含有 50mM HEPES-KOH(pH 8.0)、30mM MgCl<sub>2</sub> 和 30mM KCl。实验还可在本发明的化合物 (15 μM) 和 tRNA (16 μM) 存在或不存在下进行。在 30℃ 下孵育 20 分钟后,反应可通过加入 ATP 来引发。在不同时间间隔下,可将 45 μL 反应混合物加入到 100 μL 2% 高氯酸和 0.1M Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 中,以淬灭反应。然后,放射性 ATP 可通过加入 30 μL 的酸洗的 Norit A 的 5% 悬浮液,而被吸收至活性炭。可使该混合物经过 GF/C 玻璃滤器过滤,并用 200 μL 蒸馏水洗涤 2x,然后以 200 μL 95% 乙醇洗涤 1x。可干燥滤器,并使用 Wallac MicroBeta Trilux 1450 型液体闪烁计数器进行闪烁计数。

#### [1496] 氟化错载 tRNA<sub>Leu</sub> 的合成

[1497] [<sup>3</sup>H]- 异亮氨酸错载 tRNA<sub>Leu</sub> 可以下述方式合成,将 1 μM 酿酒酵母编辑缺陷 Cdc60p (C326F) 在 30℃ 下,在 500 μL 50mM Tris-HCl (pH 8.0)、60mM MgCl<sub>2</sub>、4mM ATP、1mM DTT、0.02% (w/v) BSA、16 μM 啤酒酵母 tRNA (Roche)、0.1mM 异亮氨酸和 5mCi L-[4,5-<sup>3</sup>H] 异亮氨酸 (100Ci/mmol, GE Healthcare) 和 20% (v/v) DMSO 中孵育 1 小时。可通过加入 10 μL 10% (v/v) 醋酸使反应停止,然后两次酸性苯酚 (Sigma) 萃取。可移出上方水相中的错载 tRNA,并通过加入两体积的 96% (v/v) 乙醇,并在 -20℃ 下孵育 30 分钟来沉淀。沉淀物通过在 13,200xg 下离心 30 分钟而成块,并且错载 tRNA 团块可用 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。

#### [1498] 转移后编辑测定

[1499] 可在 30℃ 下,将 [<sup>3</sup>H]- 异亮氨酸错载 tRNA<sub>Leu</sub> 底物 (40nM) 加入到 50mM HEPES-KOH pH 8.0、30mM KCl、30mM MgCl<sub>2</sub>、0.02% (w/v) BSA、1mM DTT、2.4nM 酿酒酵母 Cdc60p 中,以开始反应,并将于设定时间点下取得的 20 μL 等份试样,加入到冰冷的 200 μL 10% (w/v) 三氯醋酸 (TCA) 中。TCA 沉淀可用 200 μL 冰冷 5% (w/v) TCA 洗涤两次,并经过 Multiscreen HTS HA 滤器 (Millipore) 过滤。可将 Optiphase (Perkin Elmer) 闪烁混合物加入到这些滤器中,并且 TCA 沉淀在 Wallac MicroBeta Trilux 1450 型液体闪烁计数器中计数。

#### [1500] 实施例 7

##### [1501] 测定化合物抑制 AARS 合成活性的测定

[1502] 可进行氨基酰化测定,以测定亮氨酰 tRNA 合成酶合成净亮氨酸 / tRNA<sup>Leu</sup> 的速率。实验可在含有补充 20 μM [14C]- 亮氨酸 (Perkin-Elmer, 11.32GBq/mmol)、16 μM 粗制酵母 tRNA、0.02% BSA、1mM 二硫苏糖醇、2nM 重组酵母 LeuRS (CDC60) 和 2mM ATP 的 1x AARS 缓冲液 (50mM HEPES-KOH (pH 8.0)、30mM MgCl<sub>2</sub> 和 30mM KCl) 的 500 μL 反应混合物中进行。反应可在摄氏 30 度下进行。于时间零点,反应可通过加入 ATP 开始。在不同时间间隔下,20 μL 等份试样可加入到在 96-孔硝基纤维素膜滤板 (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50) 的单个孔内的 150 μL 10% 三氯醋酸 (TCA) 中。每个孔用 100 μL 5% TCA 洗涤 3x。然后,可使滤板在加热灯下干燥,并通过液体闪烁计数,使用 Wallac MicroBeta Trilux 1450 型液体闪烁计数器定量沉淀的 [14C]- 亮氨酸 / tRNA<sup>Leu</sup> 复合物。本发明的化合物的抑制作用可通过在加入 ATP 之前,将至多 100 μM 化合物加入在反应混合物中,持续 20 分钟而测得。

[1503] 应理解,本发明包括各方面与本文描述的所有其他合适的方面和 / 或示例性实施方案的所有组合。应理解,本发明还包括示例性实施方案与本文描述的所有其他合适的方面和 / 或示例性实施方案的所有组合。

[1504] 应理解,本文描述的实施例和实施方案仅为示例目的,并且根据其,本领域技术人

员将明了多种改良和变化,且属于本申请的精神和范围以及附带权力要求的范围内。本文中引用的所有出版物、专利和专利申请,均为所有目的通过引用其整体在此并入。

A46	A1	Reg #	结构
		32 < = *	
		32 - 8.01 = **	
		8.00 - 2.00 = ***	
		2 > = ****	
⋮	⋮		阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
⋮	⋮		大肠杆菌 ECM 1194 MIC
⋮	⋮		大肠杆菌 ECM 1888 MIC
⋮	⋮		粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
⋮	⋮		流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
⋮	⋮		肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
⋮	⋮		铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
⋮	⋮		铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
⋮	⋮		铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
⋮	⋮		金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
⋮	⋮		肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1A

A15	A52	A2	Reg #
			<b>结构</b>
**	***	***	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
**	**	**	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
***	**	***	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
**	***	**	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
**	**	**	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
*	**	**	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
*	***		铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
**	***		铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
**	**	*	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
***	**	***	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1B

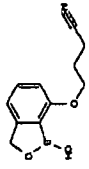
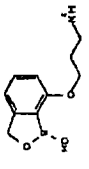
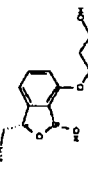
A16	A11	A49	Reg #	结构
				
..	...	....		阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
..	...	...		大肠杆菌 ECM 1194 MIC
...	...	...		大肠杆菌 ECM 1888 MIC
.	..	...		粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
..	...	....		流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
..	...	....		肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
.	...	...		铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
		....		铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
		....		铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
..	..	...		金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
...	...	...		肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1C

A39	A13	A12	Reg #
			<b>结构</b>
⋮	⋮	⋮	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
⋮	⋮	⋮	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
⋮	⋮	⋮	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
⋮	⋮	⋮	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
⋮	⋮	⋮	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
⋮	⋮	⋮	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
⋮	⋮	⋮	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
⋮	⋮	⋮	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
⋮	⋮	⋮	铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
⋮	⋮	⋮	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
⋮	⋮	⋮	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1D



A16	A3	A38	Reg #
			<b>结构</b>
⋮	⋮	⋮	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
⋮	⋮	⋮	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
⋮	⋮	⋮	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
⋮	⋮	⋮	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
⋮	⋮	⋮	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
⋮	⋮	⋮	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
⋮	⋮	⋮	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
⋮	⋮	⋮	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
⋮	⋮	⋮	铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
⋮	⋮	⋮	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
⋮	⋮	⋮	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1E

A52	A61	A22	Reg #
			<b>结构</b>
***	**	*	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
***	**	*	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
***	***	***	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
***	**	**	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
***	**	*	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
**	*	*	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
**	**	**	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
***	***	***	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1F

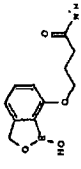
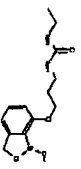
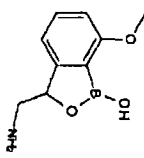
A10	A14	A53	Reg #
			<b>结构</b>
*	*	***	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
**	:	***	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
***	:	***	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
:	:	:	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
:	:	:	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
*	:	:	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
*	:	:	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
:	:	:	铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	*	*	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
***	:	***	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1G

A17	A26	A9	Reg #	结构
⋮	⋮	⋮		阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
⋮	⋮	⋮		大肠杆菌 ECM 1194 MIC
⋮	⋮	⋮		大肠杆菌 ECM 1888 MIC
⋮	⋮	⋮		粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
⋮	⋮	⋮		流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
⋮	⋮	⋮		肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
⋮	⋮	⋮		铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
⋮	⋮	⋮		铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
⋮	⋮	⋮		铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
⋮	⋮	⋮		金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
⋮	⋮	⋮		肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1H

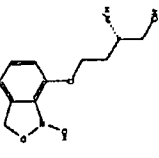
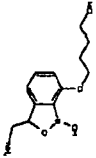
A23	A42	A18	Reg #	结构
				
***	*	***		阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
:	:	**		大肠杆菌 ECM 1194 MIC
:	:	**		大肠杆菌 ECM 1888 MIC
.	*	*		粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
***	***	**		流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
***	***	:		肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
***	:	:		铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
***				铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
***				铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
.	*	*		金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
***	***	:		肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 11

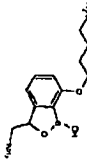
A29	A41	A32	Reg #	结构
				
*	:	:::		阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
*	*	:::		大肠杆菌 ECM 1194 MIC
:	:	:		大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*		粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
:	:	:::		流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
*	:	:::		肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
*	:	:::		铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
				铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
				铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	*	*		金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
:	:	:		肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1J

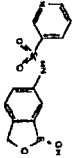
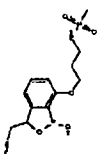
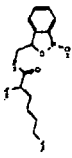
A4	A44	A27	Reg #	结构
				
.	:	.	阴沟肠杆菌 ATCC 13047	MIC
.	.	:	大肠杆菌 ECM 1194	MIC
.	:	:	大肠杆菌 ECM 1888	MIC
.	.	.	粪肠球菌 ATCC 29212	MIC
:::	:	:	流感嗜血菌 ATCC 49766	MIC
.	:	.	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883	MIC
.	.	.	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	MIC
	:		铜绿假单胞菌 PAO1	MIC
	:::		铜绿假单胞菌 PAO1d3	MIC
:	.	.	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	MIC
:::	:::	:::	肺炎链球菌 ATCC 6301	MIC

图 1K

A59	A54	A25	Reg #
			<b>结构</b>
*	*	*	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
*	*	*	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
*	*	*	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
*	*	*	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	*	*	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
*	*	*	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1L



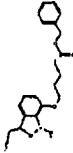
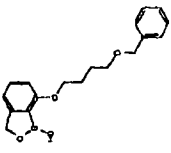
A43	A21	A58	Reg #	结构
				
•	•	•		阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
•	•	•		大肠杆菌 ECM 1194 MIC
•	•	•		大肠杆菌 ECM 1888 MIC
•	•	•		粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
⋮	•	•		流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
⋮	•	•		肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
•	•	•		铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
				铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
				铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
•	⋮	•		金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
⋮	⋮	•		肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1M

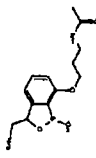
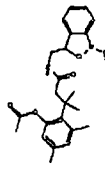
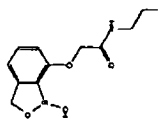
A35	A27a	A7	Reg #
			<b>结构</b>
+	*	*	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
.	.	.	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
.	.	.	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
.	.	.	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
.	*	*	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
.	.	*	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
.	*	*	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
...	*	*	铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	*	*	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
...	*	...	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1N

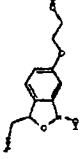
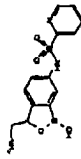
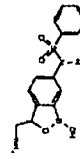
A30	A34	A33	Reg # 结构
			阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
∴		*	
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*		*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
∴	∴	∴	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
*		*	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
∴	∴	*	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	*	*	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
∴	∴	∴	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1P

A55	A36	A31	Reg #
			<b>结构</b>
*	::	::	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
*	::	::	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
*	*	*	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
*	*	*	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	*	*	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
*	::	*	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1Q

A57	A40	A56	Reg #	结构
*	*	*		阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
*	*	*		大肠杆菌 ECM 1194 MIC
*	*	*		大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*		粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
*	‡	*		流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
*	*	*		肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
*	*	*		铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
				铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
				铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	‡	*		金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
*	‡	*		肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1R

A6	A51	A19	Reg #
			<b>结构</b>
*	*	*	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
*	*	*	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
*	*	*	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
*	∴	∴	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
*	*	*	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
*	*	*	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
			铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
*	*	*	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
∴	*	*	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1S

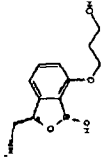

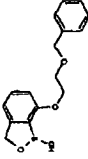
A50	A28	A24	Reg #
			<b>结构</b>
.	.	.	<b>阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC</b>
.	.	.	<b>大肠杆菌 ECM 1194 MIC</b>
.	.	.	<b>大肠杆菌 ECM 1888 MIC</b>
.	.	.	<b>粪肠球菌 ATCC 29212 MIC</b>
.	.	.	<b>流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC</b>
.	.	.	<b>肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC</b>
.	.	.	<b>铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC</b>
.	.	.	<b>铜绿假单胞菌 PAO1 MIC</b>
.	.	.	<b>铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC</b>
.	.	.	<b>金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC</b>
.	.	.	<b>肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC</b>

图 1S

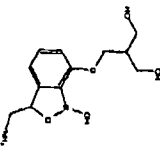
A45	Reg #
	<b>结构</b>
***	阴沟肠杆菌 ATCC 13047 MIC
..	大肠杆菌 ECM 1194 MIC
.	大肠杆菌 ECM 1888 MIC
.	粪肠球菌 ATCC 29212 MIC
***	流感嗜血菌 ATCC 49766 MIC
..	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883 MIC
:	铜绿假单胞菌 ATCC 27853 MIC
***	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC
***	铜绿假单胞菌 PAO1d3 MIC
}	金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 MIC
.	肺炎链球菌 ATCC 6301 MIC

图 1T



化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1_LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC8325_LeuRS_wt IC50
	$400 < = \#$ $400 - 100.1 =$ $\# \# 100 - 5 \# \# \#$ $5 > = \# \# \# \#$			
A49		####	####	
A41		####	####	####
A46		####	####	####

图 2A

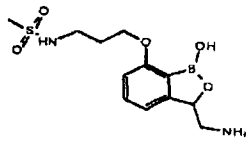
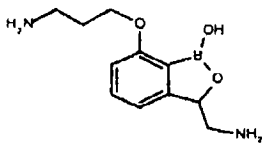
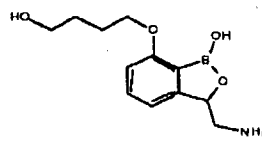
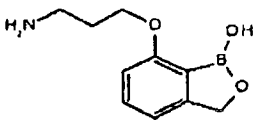
化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A44		####	####	####
A36		####	####	####
A42		####	####	###
A11		####	####	###

图 2B

化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A52		####	####	###
A17		####	####	##
A19		####	####	##
A45		####	####	####

图 2C

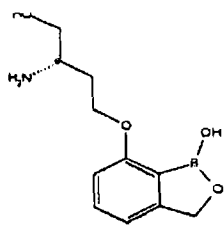
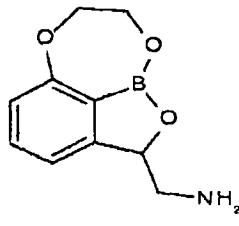
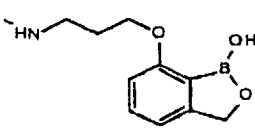
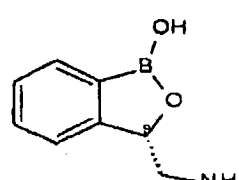
化合物 ID	结构	大肠杆菌 K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1_LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC8325_LeuRS_wt IC50
A23		####	####	###
A39		####	####	####
A13		####	####	###
A2		####	####	####

图 2D

化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A12		####	####	###
A43		####	####	####
A38		####	###	###
A14		####	####	

图 2E

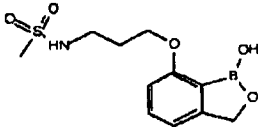
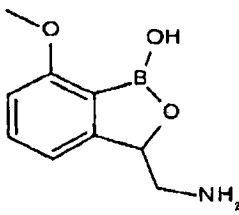
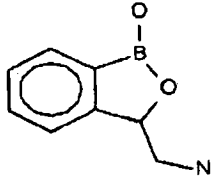
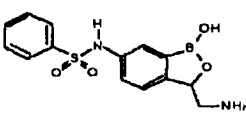
化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A15		####	####	###
A53		####	####	####
A1		####	###	####
A33		####	###	###

图 2F

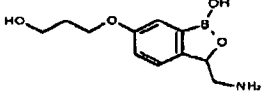
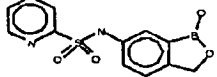
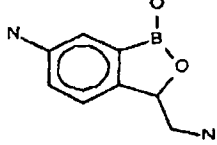
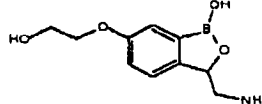
化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A31		####	####	####
A3		####	####	###
A32		####	####	####
A30		####	###	####

图 2G

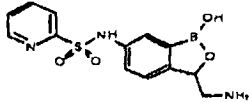
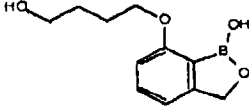
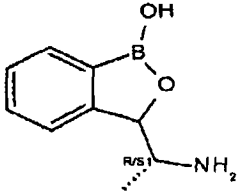
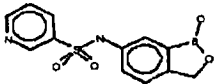
化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1_LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC8325_LeuRS_wt IC50
A34		####	##	##
A22		####	####	#
A58		###	###	#
A4		###	###	###

图 2H



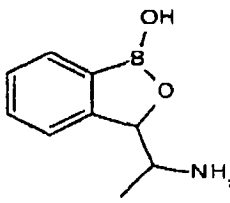
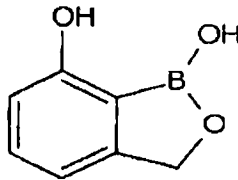
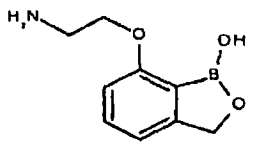
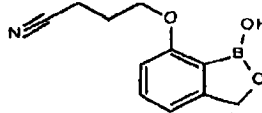
化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A54		###	###	#
A26		###	#	###
A18		###	####	#
A16		###	####	#

图 2I

化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt iC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A7		###	###	#
A25		###	###	#
A40		###	##	#
A51		###	##	#

图 2J

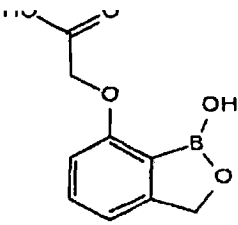
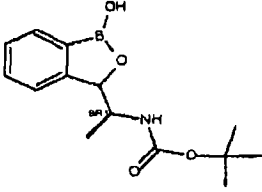
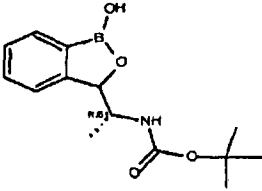
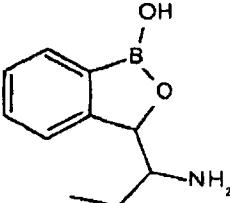
化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A6		##	###	
A56		##	##	#
A55		##	#	#
A59		#	#	#

图 2K

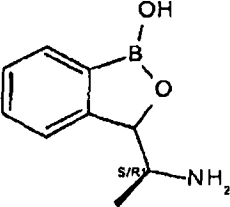
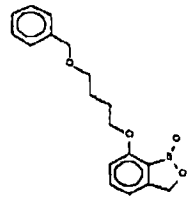
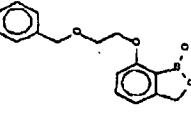
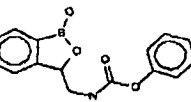
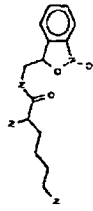
化合物 ID	结构	大肠杆菌_K12_LeuRS_wt IC50	铜绿假单胞菌_PAO1 _LeuRS_wt IC50	金黄色葡萄球菌_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A57		#	###	#
A21		#	#	#
A24		#	#	#
A29		#	#	#

图 2L

A27

化合物 ID



结构

#

大肠杆菌\_K12\_LeuRS\_wt  
IC50

#

铜绿假单胞菌\_PAO1  
\_LeuRS\_wt  
IC50

#

金黄色葡萄球菌\_NCTC83  
25\_LeuRS\_wt  
IC50

图 2M