

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/343 (2006.01)

C07D 307/77 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680011980.9

[43] 公开日 2008年4月9日

[11] 公开号 CN 101160124A

[22] 申请日 2006.2.16

[21] 申请号 200680011980.9

[30] 优先权

[32] 2005.2.16 [33] US [31] 60/654,060

[86] 国际申请 PCT/US2006/005542 2006.2.16

[87] 国际公布 WO2006/089067 英 2006.8.24

[85] 进入国家阶段日期 2007.10.12

[71] 申请人 安纳考尔医药公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 S·J·贝克 赤间 勉

C·贝林杰-卡瓦哈拉

V·S·赫南德兹 K·M·侯德

J·J·雷登 K·R·马普里斯

J·J·珀拉特纳 V·桑德斯

张永康

[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

代理人 李华英

权利要求书 11 页 说明书 88 页 附图 12 页

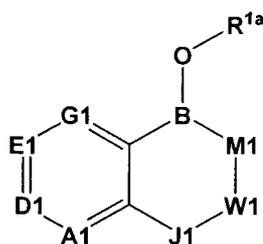
[54] 发明名称

含硼的小分子

[57] 摘要

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

## 1. 具有式 I 结构的化合物:



(I)

其中

B 为硼;

$R^{1a}$  为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员;

M1 为选自氧、硫和  $NR^{2a}$  中的成员;

其中

$R^{2a}$  为选自 H, 取代或未被取代的烷基, 取代或未被取代的杂烷基, 取代或未被取代的环烷基, 取代或未被取代的杂环烷基, 取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员;

J1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  和  $CR^{5a}$  中的成员;

其中

$R^{3a}$ 、 $R^{4a}$  和  $R^{5a}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员; 且

$n1$  为选自 0 - 2 的整数;

W1 为选自  $C=O$  (羰基),  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  和  $CR^{8a}$  中的成员;

$R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员;

$m1$  为选自 0 和 1 的整数;

A1 为选自  $CR^{9a}$  和 N 中的成员；

D1 为选自  $CR^{10a}$  和 N 中的成员；

E1 为选自  $CR^{11a}$  和 N 中的成员；

G1 为选自  $CR^{12a}$  和 N 中的成员；

其中

$R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为独立地选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

氮的组合 ( $A1 + D1 + E1 + G1$ ) 为选自 0 - 3 的整数；

其中

选自  $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$  和  $R^{5a}$  的成员和选自  $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  的成员与它们所结合的原子的原子任选连接成 4 - 7 元环；

$R^{3a}$  和  $R^{4a}$  与它们所结合的原子的原子任选连接成 4 - 7 元环；

$R^{6a}$  和  $R^{7a}$  与它们所结合的原子的原子任选连接成 4 - 7 元环；

$R^{9a}$  和  $R^{10a}$  与它们所结合的原子的原子任选连接成 4 - 7 元环；

$R^{10a}$  和  $R^{11a}$  与它们所结合的原子的原子任选连接成 4 - 7 元环；

$R^{11a}$  和  $R^{12a}$  与它们所结合的原子的原子任选连接成 4 - 7 元环；

条件是当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$  时， $R^{9a}$  不为卤素、甲基、乙基，或不任选与  $R^{10a}$  连接成苯基环； $R^{10a}$  不为未被取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 $CF_3$ 、甲氧基、乙氧基，或不任选与  $R^{9a}$  连接成苯基环； $R^{11a}$  不为卤素或不任选与  $R^{10a}$  连接成苯基环；和  $R^{12a}$  不为卤素；

此外，条件是当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$  时， $R^{6a}$  和  $R^{7a}$  均不为卤代苯基；

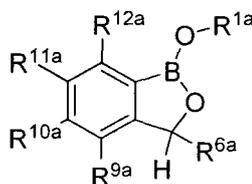
此外，条件是当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，

E1 为  $CR^{11a}$ , G1 为  $CR^{12a}$ , 且  $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$  和  $R^{11a}$  为 H 时,  $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{12a}$  不为 H;

此外, 条件是当 M1 为氧, n1 为 1, J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员, 其中  $m1$  为 0, A1 为  $CR^{9a}$ , D1 为  $CR^{10a}$ , E1 为  $CR^{11a}$ , G1 为  $CR^{12a}$ ,  $R^{9a}$  为 H,  $R^{10a}$  为 H,  $R^{11a}$  为 H,  $R^{6a}$  为 H,  $R^{7a}$  为 H,  $R^{12a}$  为 H 时, W1 不为 C=O (羰基);

此外, 条件是当 M1 为氧, W1 为  $CR^{5a}$ , n1 为 1, J1 为  $CR^{8a}$ ,  $m1$  为 1, A1 为  $CR^{9a}$ , D1 为  $CR^{10a}$ , E1 为  $CR^{11a}$ , G1 为  $CR^{12a}$ ,  $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为 H 时,  $R^{5a}$  和  $R^{8a}$  与它们所结合的原子不形成苯基环。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 它具有式 (Ia) 的结构:



(Ia)

其中

$R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员;

且

其中

$R^{9a}$  和  $R^{10a}$  与它们所结合的原子任选连接成 4-7 元环;

$R^{10a}$  和  $R^{11a}$  与它们所结合的原子任选连接成 4-7 元环; 且

$R^{11a}$  和  $R^{12a}$  与它们所结合的原子任选连接成 4-7 元环;

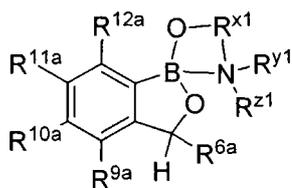
条件是  $R^{9a}$  不为卤素、甲基、乙基, 或不任选与  $R^{10a}$  连接成 4-7 元环;

条件是  $R^{10a}$  不为未被取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 $CF_3$ 、甲氧基、乙氧基、不任选与  $R^9$  连接成 4-7 元环或不任选与  $R^{11}$  连接成 4-7 元环;

条件是  $R^{11a}$  不为卤素或不任选与  $R^{10}$  连接成 4-7 元环;

条件是  $R^{12a}$  不为卤素。

3. 权利要求 2 所述的化合物, 它具有式 (Ib) 的结构:



(Ib)

其中

B 为硼；

$R^{x1}$  为选自取代或未被取代的  $C_1-C_5$  烷基、取代或未被取代的  $C_1-C_5$  杂烷基中的成员；

$R^{y1}$  和  $R^{z1}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

$R^{6a}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；且

$R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

且

其中

$R^{11a}$  和  $R^{12a}$  与它们所结合的原子任选连接成 4-7 元环；

条件是当  $R^{9a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为 H 时， $R^{10a}$  不为 H、卤素、未被取代的苯氧基或叔丁基；

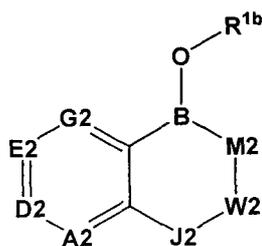
此外，条件是当  $R^{9a}$  为 H 时， $R^{10a}$  和  $R^{11a}$  与它们所结合的原子不连接成苯基环；

此外，条件是当  $R^{11a}$  为 H 时， $R^{9a}$  和  $R^{10a}$  与它们所结合的原子不连接成苯基环。

4. 药物制剂，它包含：

(a) 药学上可接受的赋形剂；和

(b) 具有式 II 的结构化合物：



(II)

其中

B 为硼；

$R^{1b}$  为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

M2 为选自氧、硫和  $NR^{2b}$  中的成员；

其中

$R^{2b}$  为选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

J2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$  和  $CR^{5b}$  中的成员；

其中

$R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  和  $R^{5b}$  为独立地选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

$n2$  为选自 0-2 的整数；

W2 为选自 C=O (羰基)， $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  和  $CR^{8b}$  中的成员；

其中

$R^{6b}$ 、 $R^{7b}$  和  $R^{8b}$  为独立地选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

$m2$  为选自 0 和 1 的整数；

A2 为选自 CR<sup>9b</sup> 和 N 中的成员；

D2 为选自 CR<sup>10b</sup> 和 N 中的成员；

E2 为选自 CR<sup>11b</sup> 和 N 中的成员；

G2 为选自 CR<sup>12b</sup> 和 N 中的成员；

其中

R<sup>9b</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>11b</sup> 和 R<sup>12b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基，取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员；

氮的组合 (A2 + D2 + E2 + G2) 为选自 0 - 3 的整数；

选自 R<sup>3b</sup>、R<sup>4b</sup> 和 R<sup>5b</sup> 中的成员和选自 R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup> 和 R<sup>8b</sup> 中的成员与它们所结合的原子任选连接成 4 - 7 元环；

R<sup>3b</sup> 和 R<sup>4b</sup> 与它们所结合的原子任选连接成 4 - 7 元环；

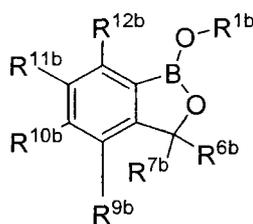
R<sup>6b</sup> 和 R<sup>7b</sup> 与它们所结合的原子任选连接成 4 - 7 元环；

R<sup>9b</sup> 和 R<sup>10b</sup> 与它们所结合的原子任选连接成 4 - 7 元环；

R<sup>10b</sup> 和 R<sup>11b</sup> 与它们所结合的原子任选连接成 4 - 7 元环；

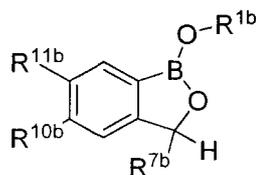
R<sup>11b</sup> 和 R<sup>12b</sup> 与它们所结合的原子任选连接成 4 - 7 元环。

5. 权利要求 4 所述的药物制剂，其中所述的化合物具有式 (IIa) 的结构：



(IIa)。

6. 权利要求 4 所述的药物制剂，其中所述的化合物具有式 (IIb) 的结构：



(IIb)

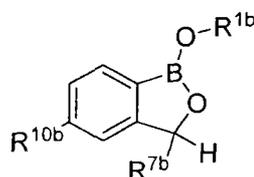
其中

$R^{7b}$  为选自 H、甲基、乙基和苯基中的成员；

$R^{10b}$  为选自 H、卤素、取代或未被取代的苯氧基、取代或未被取代的苯基烷氧基、取代或未被取代的苯硫基和取代或未被取代的苯基烷硫基中的成员；且

$R^{11b}$  为选自 H、OH、甲基、取代或未被取代的苯氧基、取代或未被取代的苯基烷氧基、取代或未被取代的苯硫基和取代或未被取代的苯基烷硫基中的成员。

7. 权利要求 4 所述的药物制剂，其中所述的化合物具有式 (IIc) 的结构：

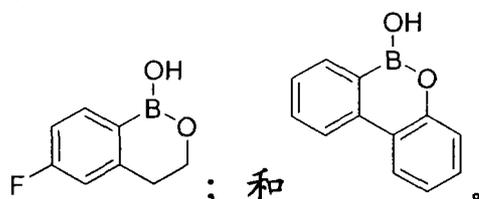


(IIc)

其中

$R^{10b}$  为选自 H、卤素、CN 和取代或未被取代的  $C_{1-4}$  烷基中的成员。

8. 权利要求 4 所述的药物制剂，其中所述的化合物具有选自下列的成员的结构：



9. 权利要求 6 所述的药物制剂，其中  $R^{1b}$  为选自负电荷、H 和盐抗衡离子中的成员。

10. 权利要求 9 所述的药物制剂，其中  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  为 H。

11. 权利要求 6 所述的药物制剂，其中选自  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  中的一个成员为 H 且选自  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  的另一个成员为选自卤素，甲基，氰基，甲氧基，羟甲基和对-氰基苯氧基中的成员。

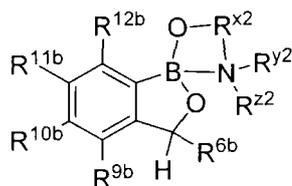
12. 权利要求 6 所述的药物制剂，其中  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  为独立地选自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基、羟甲基和对-氰基苯基中的成员。

13. 权利要求 6 所述的药物制剂，其中  $R^{1b}$  为选自负电荷、H 和盐抗衡离子中的成员； $R^{7b}$  为 H； $R^{10b}$  为 F 且  $R^{11b}$  为 H。

14. 权利要求 6 所述的药物制剂, 其中  $R^{1b}$  为选自负电荷、H 和盐抗衡离子中的成员;  $R^{7b}$  为 H;  $R^{10b}$  为 4-氰基苯氧基且  $R^{11b}$  为 H。

15. 权利要求 4 所述的药物制剂, 其中  $R^{11b}$  和  $R^{12b}$  与它们所结合的原子上连接成苯基。

16. 权利要求 4 所述的药物制剂, 其中所述的化合物具有式 (IIId) 的结构:



(IIId)

其中

B 为硼;

$R^{x2}$  为选自取代或未被取代的  $C_1-C_5$  烷基和取代或未被取代的  $C_1-C_5$  杂烷基中的成员;

$R^{y2}$  和  $R^{z2}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。

17. 权利要求 4 所述的药物制剂, 其中所述的赋形剂为药学上可接受的局部用载体。

18. 权利要求 4 所述的药物制剂, 其中所述的化合物在所述的药物制剂中的存在浓度约为 1% - 约 10%。

19. 杀伤微生物或抑制微生物生长的方法, 该方法包括使所述的微生物接触治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

20. 权利要求 19 所述的方法, 其中所述的微生物为真菌。

21. 权利要求 19 所述的方法, 其中所述的真菌为选自假丝酵母属 (Candida) 的种类、发癣菌属 (Trichophyton) 的种类、小孢子菌属 (Microsporium) 的种类、曲霉属 (Aspergillus) 的种类、隐球酵母属 (Cryptococcus) 的种类、芽生菌属 (Blastomyces) 的种类、球孢菌属 (Coccidioides) 的种类、组织胞浆菌属 (Histoplasma) 的种类、副球孢子菌属 (Paracoccidioides) 的种类、藻状菌纲 (Phycomycetes) 的种

类、鳞斑霉属 (*Malassezia*) 的种类、镰孢属 (*Fusarium*) 的种类、表皮癣菌属 (*Epidermophyton*) 的种类、小柱孢属 (*Scytalidium*) 的种类、帚霉属 (*Scopulariopsis*) 的种类、链格孢属 (*Alternaria*) 的种类、青霉属 (*Penicillium*) 的种类、瓶霉属 (*Phialophora*) 的种类、根霉属 (*Rhizopus*) 的种类、足放线病菌属 (*Scedosporium*) 的种类和接合菌亚纲 (*Zygomycetes*) 中的成员。

22. 权利要求 19 所述的方法, 其中所述的真菌为选自皮肤癣菌、发癣菌、小孢子菌属、表皮癣菌属和酵母类真菌中的成员。

23. 杀伤微生物或抑制微生物生长的方法, 该方法包括使所述的微生物接触治疗有效量的权利要求 4 的药物制剂。

24. 权利要求 23 所述的方法, 其中所述的微生物为真菌。

25. 权利要求 23 所述的方法, 其中所述的真菌为选自假丝酵母属的种类、发癣菌属的种类、小孢子菌属的种类、曲霉属的种类、隐球酵母属的种类、芽生菌属的种类、球孢菌属的种类、组织胞浆菌属的种类、副球孢子菌属的种类、藻状菌纲的种类、鳞斑霉属的种类、镰孢属的种类、表皮癣菌属的种类、小柱孢属的种类、帚霉属的种类、链格孢属的种类、青霉属的种类、瓶霉属的种类、根霉属的种类、足放线病菌属的种类和接合菌亚纲中的成员。

26. 权利要求 23 所述的方法, 其中所述的真菌为选自皮肤癣菌、发癣菌、小孢子菌属、表皮癣菌属和酵母类真菌中的成员。

27. 治疗或预防动物感染的方法, 该方法包括对所述的动物给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

28. 权利要求 27 所述的方法, 其中所述的感染为选自全身感染、皮肤感染和指甲或甲周感染中的成员。

29. 权利要求 27 所述的方法, 其中所述的感染为选自 chloronychia、甲沟炎、类丹毒、脆甲症、淋病、游泳池肉芽肿、幼虫移行行匍行疹、麻风病、触染性深脓疱结节、挤奶工结节、疱疹性瘰疬、急性细菌性甲周炎、慢性甲周炎、孢子丝菌病、梅毒、皮肤疣结核、兔热病、潜蚤病、指甲周和指甲下疣、带状疱疹、指甲营养不良

(trachyonychia)、皮肤病、银屑病、脓疱性牛皮癣、斑形脱发、脓疱性角化不全、接触性皮炎、莱特尔综合征、肢端牛皮癣形皮炎、扁平苔癣、指甲中的特发性萎缩病、光泽苔癣、条纹状苔癣、炎性线形疣状表皮痣(ILVEN)、秃顶、天疱疮、大疱性类天疱疮、获得性大疱性表皮松解、达里埃病、毛发红糠疹、掌跖角化病、接触性湿疹、多形红斑、疥疮、巴泽克斯综合征、全身性硬皮病、系统性红斑狼疮、慢性红斑狼疮、皮炎、孢子丝菌病、真菌性角膜炎、扩散性眼真菌病、内生性眼真菌病、瘢痕疙瘩性芽生菌病、足菌病、毛结节菌病、花斑癣、体癣、股癣、脚癣、须癣、头癣、黑色小孢子菌病、耳真菌病、黄癣、着色真菌病和叠瓦癣中的成员。

30. 权利要求 27 所述的方法，其中所述的感染为甲癣。

31. 权利要求 27 所述的方法，其中所述的动物为选自人、牛、山羊、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、家兔、猫、小鸡和火鸡中的成员。

32. 治疗或预防动物感染的方法，该方法包括对所述的动物给予治疗有效量的权利要求 4 的药物制剂。

33. 权利要求 32 所述的方法，其中所述的感染为选自全身感染和指甲或甲周感染中的成员。

34. 权利要求 32 所述的方法，其中所述的感染选自 chloronychia、甲沟炎、类丹毒、脆甲症、淋病、游泳池肉芽肿、幼虫移行行匍行疹、麻风病、触染性深脓疱结节、挤奶工结节、疱疹性瘰疬、急性细菌性甲周炎、慢性甲周炎、孢子丝菌病、梅毒、皮肤疣结核、兔热病、潜蚤病、指甲周和指甲下疣、带状疱疹、指甲营养不良(trachyonychia)、皮肤病、银屑病、脓疱性牛皮癣、斑形脱发、脓疱性角化不全、接触性皮炎、莱特尔综合征、肢端牛皮癣形皮炎、扁平苔癣、指甲中的特发性萎缩病、光泽苔癣、条纹状苔癣、炎性线形疣状表皮痣(ILVEN)、秃顶、天疱疮、大疱性类天疱疮、获得性大疱性表皮松解、达里埃病、毛发红糠疹、掌跖角化病、接触性湿疹、多形红斑、疥疮、巴泽克斯综合征、全身性硬皮病、系统性红斑狼疮、慢性红斑狼疮、皮炎、孢子丝菌病、真菌性

角膜炎、扩散性眼真菌病、内生性眼真菌病、瘢痕疙瘩性芽生菌病、足菌病、毛结节菌病、花斑癣、体癣、股癣、脚癣、须癣、头癣、黑色小孢子菌病、耳真菌病、黄癣、着色真菌病和叠瓦癣为中的成员。

35. 权利要求 32 所述的方法，其中所述的感染为甲癣。

36. 权利要求 32 所述的方法，其中所述的动物为选自人、牛、山羊、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、家兔、猫、小鸡和火鸡中的成员。

37. 合成权利要求 1 所述的化合物的方法。

38. 合成权利要求 4 所述的药物制剂的方法。

39. 将化合物从指甲板背侧层递送至甲床的方法，该方法包括：

使所述的细胞在足以穿透所述的指甲板的条件下接触能够穿透指甲板的化合物；

其中

所述的化合物具有约 100 - 约 200 Da 的分子量；

所述的化合物具有约 1.0 - 约 2.6 的 log P 值；

所述的化合物具有大于约 0.1 mg/mL 辛醇/饱和水的水溶性；

由此递送所述的化合物。

## 含硼的小分子

### 相关申请的交叉参考

本申请涉及 2005 年 2 月 16 日提交的美国临时专利申请 US60/654,060, 为所有目的而将该文献完整地引入作为参考。

### 背景技术

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

长期全身(口服)给予抗真菌药治疗甲癣通常需要在甲床内产生治疗作用。例如，使用抗真菌化合物酮康唑(ketoconazole)口服治疗一般需要给予 200 - 400 mg/天，持续 6 个月，此后才能实现任何明显的治疗有益性。如此长期限的高剂量全身疗法可存在显著的不良作用。例如，已经报导酮康唑具有肝毒性作用并且因对睾丸的不良作用而降低血液中睾酮水平。患者的依从性因如此长期疗法，尤其是那些包括严重不良作用的疗法而存在问题。此外，这类长期口服疗法不便于治疗患有蹄部真菌感染的马或其它反刍动物。因此，与非肠胃治疗相关的风险因其应用和患者明显的不配合而产生明显的局限。

手术除去全部或部分指甲或甲周，随后局部治疗也存在严重的缺陷。与手术相关的疼痛和不适感以及不理想的指甲或甲床美容外观代表了明显的问题，特别是对女性患者或那些对身体外观更敏感的患者而

言。一般而言，这类治疗对诸如马这类反刍动物是不现实的。

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

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

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

本领域众所周知称作穿透或渗透促进剂的化合物可产生皮肤或其它身体膜对药物活性剂的渗透性增加。这种增加的渗透性使得药物通过皮肤渗透并且进入血流的速度增加。渗透促进剂成功地克服了药物活性剂通过皮肤的不渗透性。然而，约为 10-15 个细胞厚度并且一般因细胞从基底层迁移至皮肤表面的皮肤的薄角质层比指甲更易于穿透。此外，尚未证实已知的渗透促进剂可用于有利于药物通过指甲组织迁移。

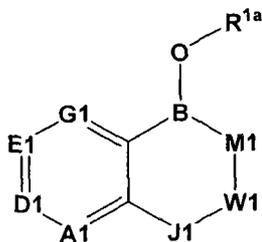
已经证实用于控制细菌和真菌感染的包含 8-羟基喹啉和烷基苯磺酸的金属螯合物的抗微生物组合物因亲脂性基团穿透微细胞脂类层的能力增加而有效。然而，这些化合物无法有效增加携带抗真菌药物活性剂通过皮肤的角质化层或角质层的能力。美国专利 US4,602,011, West 等, 1986 年 7 月 22 日；美国专利 US4,766,113, West 等, 1988 年 8 月 23 日。

因此，本领域中对可有效穿透指甲的化合物存在需求。本领域中还对可有效治疗指甲和/或甲周感染的化合物存在需求。本发明解决了

这些和其它需求。

### 发明内容

本发明在第一个方面中提供了具有式 I 的结构化合物：

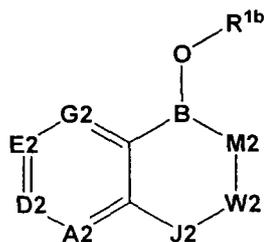


(I)

其中 B 为硼。R<sup>1a</sup> 为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。M1 为选自氧、硫和 NR<sup>2a</sup> 中的成员。R<sup>2a</sup> 为选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。J1 为选自 (CR<sup>3a</sup>R<sup>4a</sup>)<sub>n1</sub> 和 CR<sup>5a</sup> 中的成员。R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup> 和 R<sup>5a</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 n1 为选自 0-2 的整数。W1 为选自 C=O (羰基)、(CR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m1</sub> 和 CR<sup>8a</sup> 中的成员。R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 m1 为选自 0 和 1 中的成员。A1 为选自 CR<sup>9a</sup> 和 N 中的成员。D1 为选自 CR<sup>10a</sup> 和 N 中的成员。E1 为选自 CR<sup>11a</sup> 和 N 中的成员。G1 为选自 CR<sup>12a</sup> 和 N 中的成员。R<sup>9a</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>11a</sup> 和 R<sup>12a</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。氮的组合 (A1 + D1 + E1 + G1) 为选自 0-3 的整数。选自 R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup> 和 R<sup>5a</sup> 中的成员和选自 R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 中的成员与它们

所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{3a}$  和  $R^{4a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{6a}$  和  $R^{7a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{9a}$  和  $R^{10a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{10a}$  和  $R^{11a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。该方面具有的条件为：当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$  时， $R^{9a}$  不为卤素、甲基、乙基或不任选与  $R^{10a}$  连接成苯基环； $R^{10a}$  不为未被取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 $CF_3$ 、甲氧基、乙氧基或不任选与  $R^{9a}$  连接成苯基环； $R^{11a}$  不为卤素或不任选与  $R^{10a}$  连接成苯基环；且  $R^{12a}$  不为卤素。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$  时， $R^{6a}$  或  $R^{7a}$  均不为卤代苯基。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$ ，且  $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$  和  $R^{11a}$  为 H 时， $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{12a}$  不为 H。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，其中  $n1$  为 1，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 0，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$ ， $R^{9a}$  为 H， $R^{10a}$  为 H， $R^{11a}$  为 H， $R^{6a}$  为 H， $R^{7a}$  为 H， $R^{12a}$  为 H 时，W1 不为 C=O (羰基)。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，W1 为  $CR^{5a}$ ，J1 为  $CR^{8a}$ ，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$ ， $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为 H 时， $R^{5a}$  和  $R^{8a}$  与它们所结合的原子不形成苯基环。

本发明在第二个方面中提供了药物制剂，其包含 (a) 药学上可接受的赋形剂；和 (b) 具有式 II 的结构化合物：



(II)

其中 B 为硼。R<sup>1b</sup> 为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。M2 为选自氧、硫和 NR<sup>2b</sup> 中的成员。R<sup>2b</sup> 为选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。J2 为选自 (CR<sup>3b</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>n2</sub> 和 CR<sup>5b</sup> 中的成员。R<sup>3b</sup>、R<sup>4b</sup> 和 R<sup>5b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 n2 为选自 0-2 的整数。W2 为选自 C=O (羰基)、(CR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m2</sub> 和 CR<sup>8b</sup> 中的成员。R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup> 和 R<sup>8b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 m2 为选自 0 和 1 中的整数。A2 为选自 CR<sup>9b</sup> 和 N 中的成员。D2 为选自 CR<sup>10b</sup> 和 N 中的成员。E2 为选自 CR<sup>11b</sup> 和 N 中的成员。G2 为选自 CR<sup>12b</sup> 和 N 中的成员。R<sup>9b</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>11b</sup> 和 R<sup>12b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。氮的组合 (A2 + D2 + E2 + G2) 为选自 0-3 的整数。选自 R<sup>3b</sup>、R<sup>4b</sup> 和 R<sup>5b</sup> 的成员和选自 R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup> 和 R<sup>8b</sup> 中的成员与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>3b</sup> 和 R<sup>4b</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>6b</sup> 和 R<sup>7b</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>9b</sup> 和 R<sup>10b</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。

$R^{10b}$  和  $R^{11b}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{11b}$  和  $R^{12b}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。

本发明在另一个方面中提供了杀伤微生物的方法，该方法包括使该微生物接触治疗有效量的本发明化合物。

本发明在另一个方面中提供了抑制微生物生长的方法，该方法包括使该微生物接触治疗有效量的本发明化合物。

本发明在另一个方面中提供了治疗动物感染的方法，该方法包括对该动物给予治疗有效量的本发明化合物。

本发明在另一个方面中提供了预防动物感染的方法，该方法包括对该动物给予治疗有效量的本发明化合物。

本发明在另一个方面中提供了治疗人全身感染或指甲或甲周感染的方法，该方法包括对该动物给予治疗有效量的本发明化合物。

本发明在另一个方面中提供了治疗人甲癣的方法，该方法包括对该动物给予治疗有效量的本发明化合物。

本发明在另一个方面中提供了合成本发明化合物的方法。

本发明在另一个方面中提供了将化合物从指甲板的背侧层递送至甲床的方法。该方法包括使所述的细胞接触能够穿透指甲板的化合物，其条件为足以穿透所述的指甲板并进而递送所述的化合物。该化合物具有约 100 - 约 200 Da 的分子量。该化合物还具有约 1.0 - 约 2.6 的 log P 值。该化合物具有约 0.1 mg/mL - 1.0 g/mL 辛醇/饱和水的水溶性。

#### 附图说明

附图 1 为 C10 对各种真菌的最低抑制浓度 (MIC) 数据。

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

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

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

附图 4 展示了 C10 和环吡酮在 14-天治疗后在棉球支持的床样品中的当量比较。

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

附图 6 展示了 5 天内每天施用的  $40 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  的 C10 10%w/v 溶液等分试样的结果。对 *T. rubrum* 的生长观察到了 100%, 67%, 46%, 57%, 38% 和 71% 的抑制区 (依据为附图中所示的细胞)。绿色箭头表示抑制区的测量值。

附图 7 展示了 5 天内每天施用的  $40 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  的 C10 10%w/v 溶液等分试样的结果。对 *T. rubrum* 的生长观察到了 74%, 86%, 100%, 82%, 100% 和 84% 的抑制区 (依据为附图中所示的细胞)。

附图 8 展示了 5 天内每天施用的  $40 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  的在市售涂料中 8% 环吡酮等分试样 (以 w/w 计) 的结果。未观察到抑制区; *T. rubrum* 完全铺板生长。

附图 9 展示了 5 天内每天施用的  $40 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  的在市售涂料中 5% 阿莫罗芬等分试样 (以 w/w 计) 的结果。未观察到抑制区; *T. rubrum* 完全铺板生长。

## 发明详述

### I. 定义和缩写

本文所用的缩写一般具有其在化学和生物学领域中通常的含义。

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

MIC 或最低抑制浓度为相对于未处理的对照组而言, 化合物使 90% 以上的细胞停止生长的点。

如果取代基被指定按常用的从左到右书写化学式, 那么它们等同于包括可以因从右到左书写产生的化学上相同的取代基, 例如,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  意旨也书写为  $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的术语"多"意旨至少 2 个。例如, 多价金属离子为价态至少为 2 的金属离子。

"部分"意旨与另一部分结合的分子的基团。

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

除非另作陈述，否则术语“烷基”自身或作为另一取代基的组成部分意旨直链或支链或环状烃基或其组合，它们可以为完全饱和的，单-或多不饱和的并且可以包括具有指定碳原子数的二-和多价基团(即  $C_1-C_{10}$  意旨1-10个碳)。饱和烃基的实例包括，但不限于下列基团：诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基，例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基的同系物和异构体等。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括，但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。除非另作陈述，否则术语“烷基”还意旨包括那些在下文中更详细定义的烷基衍生物，诸如“杂烷基”。限于烃基的烷基称作“同型烷基(homoalkyl)”。

术语“亚烷基”自身或作为另一取代基的组成部分意旨来源于烷烃的二价基团，作为典型的是，但不限于  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ，并且进一步包括那些下文如“杂亚烷基”中所述的基团。一般而言，烷基(或亚烷基)带有1-24个碳原子，其中本发明优选带有10个或10个以下碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”为较短链，一般具有8个或8个以下碳原子的烷基或亚烷基。

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

除非另作陈述，否则术语“杂烷基”自身或与另一术语组合意旨由所述碳原子数和至少一个杂原子组成的稳定的直链或支链或环状烃基或其组合。在典型的实施方案中，杂原子可以选自B、O、N和S，并且其中氮和硫原子可以任选被氧化且氮杂原子可以任选被季铵化。杂原子B、O、N和S可以位于杂烷基的任意内部位置上或烷基与分子剩余部分结合的位

置上。实例包括,但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以相邻,诸如,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。类似地,术语“杂亚烷基”自身或作为另一取代基的组成部分意旨来源于杂烷基的二价基团,作为举例,但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。就杂亚烷基而言,杂原子还可以占据链末端之一或两侧(例如亚烷氧基、亚烷二氧基、亚烷氨基、亚烷二氨基等)。此外,就亚烷基和杂亚烷基连接基而言,书写连接基通式的方向并不意味着连接基的方向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 同时表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 。

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

除非另作陈述,否则术语“卤代(halo)”或“卤素(halogen)”自身或作为另一取代基的组成部分意旨氟、氯、溴或碘原子。另外,术语,诸如“卤代烷基”意旨包括一卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )烷基”意旨包括,但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

除非另作陈述,否则术语“芳基”意旨可以为单环或多环(优选1-3个环)的彼此稠合或共价连接的多不饱和芳族取代基。术语“杂芳基”意旨包含1-4个杂原子的芳基(或环)。在典型的实施方案中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选被氧化并且氮原子任选被季铵化。杂芳基可以通过杂原子与分子的剩余部分结合。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁

唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、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-喹啉基和6-喹啉基。用于上述芳基和杂芳基环系的各自的取代基选自下述可接受的取代基组。

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

上述术语(例如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)各自意旨包括所示基团的取代和未被取代的两种形式。各类基团的优选的取代基如下所述。

烷基和杂烷基的取代基(包括那些通常称作亚烷基、链烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的基团)一般称作“烷基取代基”且它们可以为选自下列的各种基团中的一种或多种，但不限于它们： $-OR'$ ， $=O$ ， $=NR'$ ， $=N-OR'$ ， $-NR'R''$ ， $-SR'$ ，-卤素， $-OC(O)R'$ ， $-C(O)R'$ ， $-CO_2R'$ ， $-CONR'R''$ ， $-OC(O)NR'R''$ ， $-NR''C(O)R'$ ， $-NR'-C(O)NR''R'''$ ， $-NR''C(O)_2R'$ ， $-NR-C(NR'R''R''')$ ， $=NR''''$ ， $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ ， $-S(O)R'$ ， $-S(O)_2R'$ ， $-S(O)_2NR'R''$ ， $-NRSO_2R'$ ， $-CN$ 和 $-NO_2$ ，其中数值范围为 $0 - (2m'+1)$ ，其中 $m'$ 为这类基团中的碳原子总数。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 各自优选独立地指氢、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的芳基，例如被1-3个卤素取代的芳基、取代或未被取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。例如，当本发明的化合物包括一种以上R基团，R基团各自独立的选作 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 各基团，此时存在一种以上的这些基团。当 $R'$ 和 $R''$ 与相同氮原子结合时，它们可以与氮原子合并成5-、6-或7-元环。例如， $-NR'R''$ 意

旨包括，但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。从上述取代基讨论中，本领域技术人员可以理解术语“烷基”意旨包括包含与非氢基团的基团结合的碳原子在内的基团，诸如卤代烷基（例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）和酰基（例如 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等）。

与对烷基描述的取代基类似，芳基和杂芳基的取代基一般称作“芳基取代基”。例如，该取代基选自：卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}'$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、卤素、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''=\text{NR}''''$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''=\text{NR}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、氟( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )烷氧基和氟( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )烷基，其中数值范围为0 - 在芳族环系上的开放化合价总数；且其中 $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 、 $\text{R}'''$ 和 $\text{R}''''$ 优选独立地选自氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基。当本发明的化合物包括一种以上R基团时，例如R基团各自独立的选作 $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 、 $\text{R}'''$ 和 $\text{R}''''$ 各基团，此时存在一种以上的这些基团。

芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选被式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 的取代基取代，其中T和U独立为 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CRR}'-$ 或单键且q为0 - 3的整数。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选被式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代，其中A和B独立为 $-\text{CRR}'-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 或单键且r为1 - 4的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选被双键取代。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选被式 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}-(\text{CR}''\text{R}''')_d-$ 的取代基取代，其中s和d独立为0 - 3的整数，并且X为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 。取代基 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 和 $\text{R}'''$ 优选独立地选自氢或取代或未被取代的( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )烷基。

本文所用的“环”意旨取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。环包括稠合环部分。环上的原子数一般由环上成员的数量确定。例如，

“5-至7-元环”意旨存在环绕排列的5-7个原子。环任选包括杂原子。因此，术语“5-至7-元环”包括：例如吡啶基和哌啶基。术语“环”进一步包括包含一个以上“环”的环系，其中各“环”如下所述彼此独立。

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

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

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

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

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

术语“药学上可接受的盐”意旨包括由相对无毒性酸或碱制备的本发明化合物的盐，这依赖于本文所述的化合物中发现的特定取代基。当本发明的化合物包含相对酸性的官能基时，可以通过使这类化合物的中性形式与足量的所需碱在纯净条件下或在合适的情性溶剂中接触获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物包含相对碱性的官能基时，可以通过使这类化合物的中性形式与足量的所需酸在纯净条件下或在合适的情性溶剂中接触获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括那些来源于无机酸的盐和来源于相对无毒性的有机酸的盐，所述的无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等，所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛

二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐，诸如精氨酸盐等，和有机酸，如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸的盐等（例如，参见 Berge 等，"Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)）。本发明的某些具体化合物同时包含能够使化合物转化成碱或酸加成盐的碱性和酸性官能基。

化合物的中性形式优选通过使其盐与碱或酸接触并且按照常规方式分离母体化合物再生。化合物的母体形式在某些物理特性，诸如在极性溶剂中的溶解度方面与各种盐不同。

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

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

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

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

术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的媒介物”意指任意制剂或载体介质，它可如本文所述提供有效量活性剂的适当递送，不会干扰活性剂的生物活性的有效性并且对宿主或患者而言足够的无毒性。有代表性的载体包括水、植物和动物油、霜剂基质、洗剂基质、软

膏剂基质等。这些基质包括悬浮剂、增稠剂、渗透促进剂等。其制剂为化妆品和局部用药领域中众所周知的。有关载体的其它信息可以在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott, Williams & Wilkins (2005) 中找到, 将该文献引入本文作为参考。

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

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

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

通常已知术语“赋形剂”意旨为配制有效用于所需应用的药物组合

物中使用的载体、稀释剂和/或媒介物。

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

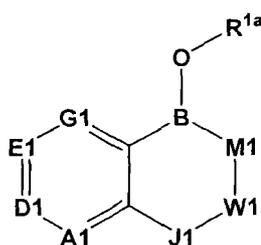
术语“透皮递送”意旨因组合物局部给药或其它施用导致活性剂通过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的屏障扩散。角质层作为屏障起作用并且几乎没有药物活性剂能够穿透完整的皮肤。相反，表皮和真皮可透过许多溶质并且通过暴露表皮的角质层刮擦或者剥离的皮肤、指甲、毛发、爪或蹄由此更易于进行药物吸收。透皮递送包括通过皮肤、指甲、毛发、爪或蹄或粘膜的任意部分注射或其它递送和通过剩余部分吸收或渗透。可以通过将活性剂置于合适的药学上可接受的媒介物中，此后施用于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄来促进通过完整皮肤、指甲、毛发、爪或蹄吸收。被动局部给药可以由将活性剂与软化剂或渗透促进剂联用直接施用于治疗部位组成。本文所用的透皮递送用以包括通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

## II. 引言

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

## III. 化合物

本发明在第一个方面中提供了具有式 I 的结构化合物：

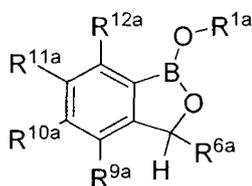


(I)

其中 B 为硼。R<sup>1a</sup> 为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。M1 为选自氧、硫和 NR<sup>2a</sup> 中的成员。R<sup>2a</sup> 为选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。J1 为选自 (CR<sup>3a</sup>R<sup>4a</sup>)<sub>n1</sub> 和 CR<sup>5a</sup> 中的成员。R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup> 和 R<sup>5a</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 n1 为选自 0-2 的整数。W1 为选自 C=O (羰基)、(CR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m1</sub> 和 CR<sup>8a</sup> 中的成员。R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 m1 为选自 0 和 1 的整数。A1 为选自 CR<sup>9a</sup> 和 N 中的成员。D1 为选自 CR<sup>10a</sup> 和 N 中的成员。E1 为选自 CR<sup>11a</sup> 和 N 中的成员。G1 为选自 CR<sup>12a</sup> 和 N 中的成员。R<sup>9a</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>11a</sup> 和 R<sup>12a</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。氮的组合 (A1 + D1 + E1 + G1) 为选自 0-3 的整数。选自 R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup> 和 R<sup>5a</sup> 的成员和选自 R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 的成员与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>3a</sup> 和 R<sup>4a</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>6a</sup> 和 R<sup>7a</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>9a</sup> 和 R<sup>10a</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>10a</sup> 和 R<sup>11a</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。R<sup>11a</sup> 和 R<sup>12a</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。该方面具有的条件为：当 M1 为氧，W1 为选自 (CR<sup>3a</sup>R<sup>4a</sup>)<sub>n1</sub> 中的成员，其中 n1 为 0，J1 为选自 (CR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m1</sub> 中的成员，其中 m1 为 1，A1 为 CR<sup>9a</sup>，D1 为 CR<sup>10a</sup>，E1 为 CR<sup>11a</sup>，G1 为 CR<sup>12a</sup> 时，R<sup>9a</sup> 不为卤素、甲基、乙基或不任选与 R<sup>10a</sup> 连接成苯基环；R<sup>10a</sup> 为未被

取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 $CF_3$ 、甲氧基、乙氧基或任选与  $R^{9a}$  连接成苯基环； $R^{11a}$  不为卤素或不任选与  $R^{10a}$  连接成苯基环；且  $R^{12a}$  不为卤素。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$  时， $R^{6a}$  和  $R^{7a}$  均不为卤代苯基。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，W1 为选自  $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$  中的成员，其中  $n1$  为 0，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 1，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$ ，且  $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$  和  $R^{11a}$  为 H 时， $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{12a}$  不为 H。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，其中  $n1$  为 1，J1 为选自  $(CR^{6a}R^{7a})_{m1}$  中的成员，其中  $m1$  为 0，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$ ， $R^{9a}$  为 H， $R^{10a}$  为 H， $R^{11a}$  为 H， $R^{6a}$  为 H， $R^{7a}$  为 H， $R^{12a}$  为 H 时，W1 不为  $C=O$  (羰基)。该方面具有的另外条件为：当 M1 为氧，W1 为  $CR^{5a}$ ，J1 为  $CR^{8a}$ ，A1 为  $CR^{9a}$ ，D1 为  $CR^{10a}$ ，E1 为  $CR^{11a}$ ，G1 为  $CR^{12a}$ ， $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为 H 时， $R^{5a}$  和  $R^{8a}$  与它们所结合的原子一起不形成苯基环。

在一个典型实施方案中，化合物具有式 (Ia) 的结构：

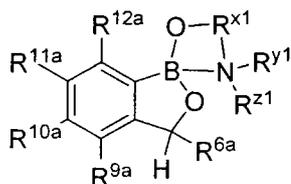


(Ia)

其中 B 为硼。 $R^{1a}$  为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。 $R^{6a}$  为独立地选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。 $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为独立地选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。 $R^{9a}$  和  $R^{10a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{10a}$  和  $R^{11a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  与

它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。该实施方案具有的条件为： $R^{9a}$  不为卤素、甲基、乙基或不任选与  $R^{10a}$  连接成 4-7 元环。该实施方案具有的条件为： $R^{10a}$  不是未被取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 $CF_3$ 、甲氧基、乙氧基、任选与  $R^{9a}$  连接成 4-7 元环，或任选与  $R^{11a}$  连接成 4-7 元环。该实施方案具有的条件为： $R^{11a}$  不为卤素或不任选与  $R^{10a}$  连接成 4-7 元环。该实施方案具有的条件为： $R^{12a}$  不为卤素。

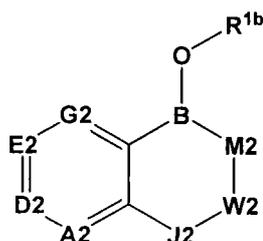
在一个典型实施方案中，化合物具有式 (Ib) 的结构：



(Ib)

其中 B 为硼。 $R^{X1}$  为选自取代或未被取代的  $C_1-C_5$  烷基、取代或未被取代的  $C_1-C_5$  杂烷基中的成员。 $R^{Y1}$  和  $R^{Z1}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。 $R^{6a}$  为独立地选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。 $R^{9a}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为独立地选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4-7 元环。该实施方案具有的条件为：当  $R^{9a}$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  为 H 时， $R^{10a}$  不为 H、卤素、未被取代的苯氧基或叔丁基。该实施方案具有的另外条件为：当  $R^{9a}$  为 H 时， $R^{10a}$  和  $R^{11a}$  与它们所结合的原子一起不连接成苯基环。该实施方案具有的另外条件为：当  $R^{11a}$  为 H 时， $R^{9a}$  和  $R^{10a}$  与它们所结合的原子一起不连接成苯基环。

本发明在另一个方面中提供了具有式 II 的结构的化合物：



(II)

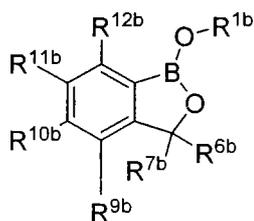
其中 B 为硼。R<sup>1b</sup> 为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。M2 为选自氧、硫和 NR<sup>2b</sup> 中的成员。R<sup>2b</sup> 为选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。J2 为选自 (CR<sup>3b</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>n2</sub> 和 CR<sup>5b</sup> 中的成员。R<sup>3b</sup>、R<sup>4b</sup> 和 R<sup>5b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 n2 为选自 0 - 2 的整数。W2 为选自 C=O (羰基)，(CR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m2</sub> 和 CR<sup>8b</sup> 中的成员。R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup> 和 R<sup>8b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 m2 为选自 0 和 1 的整数。A2 为选自 CR<sup>9b</sup> 和 N 中的成员。D2 为选自 CR<sup>10b</sup> 和 N 中的成员。E2 为选自 CR<sup>11b</sup> 和 N 中的成员。G2 为选自 CR<sup>12b</sup> 和 N 中的成员。R<sup>9b</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>11b</sup> 和 R<sup>12b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。氮的组合 (A2 + D2 + E2 + G2) 为选自 0 - 3 的整数。选自 R<sup>3b</sup>、R<sup>4b</sup> 和 R<sup>5b</sup> 的成员和选自 R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup> 和 R<sup>8b</sup> 的成员与它们所结合的原子一起任选连接成 4 - 7 元环。R<sup>3b</sup> 和 R<sup>4b</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4 - 7 元环。R<sup>6b</sup> 和 R<sup>7b</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4 - 7 元环。R<sup>9b</sup> 和 R<sup>10b</sup> 与它们所结合的原子一起任选连接成 4 - 7 元环。R<sup>10b</sup>

和  $R^{11b}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4 - 7 元环。 $R^{11b}$  和  $R^{12b}$  与它们所结合的原子一起任选连接成 4 - 7 元环。

在一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E 为  $CR^{11b}$ ，G 为  $CR^{12b}$  时， $R^{9b}$  不为选自卤素、甲基、乙基中的成员或不任选与  $R^{10b}$  连接成苯基环。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_n$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_m$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E2 为  $CR^{11b}$ ，G2 为  $CR^{12b}$  时， $R^{10b}$  不为选自未被取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 $CF_3$ 、甲氧基、乙氧基中的成员或不任选与  $R^{9b}$  连接成苯基环。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_n$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E2 为  $CR^{11b}$ ，G2 为  $CR^{12b}$  时， $R^{11b}$  不为选自卤素中的成员或不任选与  $R^{10b}$  连接成苯基环。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E2 为  $CR^{11b}$ ，G2 为  $CR^{12b}$  时， $R^{12b}$  不为卤素。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E2 为  $CR^{11b}$ ，G2 为  $CR^{12b}$  时， $R^{6b}$  不为卤代苯基。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E2 为  $CR^{11b}$ ，G2 为  $CR^{12b}$  时， $R^{7b}$  不为卤代苯基。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E2 为  $CR^{11b}$ ，G2 为  $CR^{12b}$  时， $R^{6b}$  和  $R^{7b}$  不为卤代苯基。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当 M2 为氧，W2 为选自  $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$  中的成员，其中  $n2$  为 0，J2 为选自  $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$  中的成员，其中  $m2$  为 1，A2 为  $CR^{9b}$ ，D2 为  $CR^{10b}$ ，E2 为  $CR^{11b}$ ，G2 为  $CR^{12b}$ ，且  $R^{9b}$ 、 $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  为 H 时， $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$  和  $R^{12b}$  不为 H。在另一个典型的

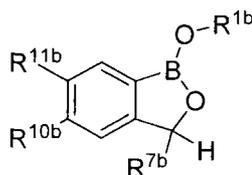
实施方案中, 该方面具有的条件为: 当M2为氧, 其中n2为1, J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员, 其中m2为0, A2为 $CR^{9b}$ , D2为 $CR^{10b}$ , E2为 $CR^{11b}$ , G2为 $CR^{12b}$ ,  $R^{9b}$ 为H,  $R^{10b}$ 为H,  $R^{11b}$ 为H,  $R^{6b}$ 为H,  $R^{7b}$ 为H,  $R^{12b}$ 为H时, W2不为C=O(羰基)。在另一个典型的实施方案中, 该方面具有的条件为: 当M2为氧, W2为 $CR^{5b}$ , J2为 $CR^{8b}$ , A2为 $CR^{9b}$ , D2为 $CR^{10b}$ , E2为 $CR^{11b}$ , G2为 $CR^{12b}$ ,  $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11b}$ 和 $R^{12b}$ 为H时,  $R^{5b}$ 和 $R^{8b}$ 与它们所结合的原子一起不形成苯基环。

在一个典型的实施方案中, 化合物具有式(IIa)的结构:



(IIa)。

在另一个典型的实施方案中, 化合物具有式(IIb)的结构:



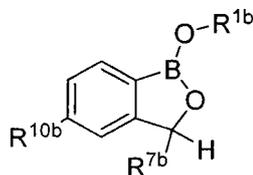
(IIb)

其中  $R^{7b}$  为选自 H、甲基、乙基和苯基中的成员。 $R^{10b}$  为选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、卤素、取代或未被取代的苯氧基、取代或未被取代的苯基烷氧基、取代或未被取代的苯硫基和取代或未被取代的苯基烷硫基中的成员。 $R^{11b}$  为选自 H、OH、 $NH_2$ 、SH、甲基、取代或未被取代的苯氧基、取代或未被取代的苯基烷氧基、取代或未被取代的苯硫基和取代或未被取代的苯基烷硫基中的成员。

在另一个典型的实施方案中,  $R^{1b}$  为选自负电荷, H 和盐抗衡离子中的成员。在另一个典型的实施方案中,  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  为 H。在另一个典型的实施方案中, 选自  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  的一个成员为 H, 而选自  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  的另一个成员为选自卤素、甲基、氰基、甲氧基、羟甲基和对-氰基苯氧基中的成员。在另一个典型的实施方案中,  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  为独立地选自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基、羟甲基和对-氰基苯基中的成员。在另一个典型的实施方案中,  $R^{1b}$  为选自负电荷、H 和盐抗衡离子中的成员;  $R^{7b}$  为 H;  $R^{10b}$  为 F 且  $R^{11b}$  为 H。在另一个典型的实施方案中,  $R^{11b}$  和  $R^{12b}$  与它们所结合

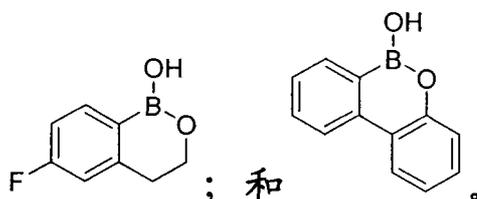
的原子一起连接成苯基。在另一个典型的实施方案中,  $R^{1b}$  为选自负电荷, H 和盐抗衡离子中的成员;  $R^{7b}$  为 H;  $R^{10b}$  为 4-氟苯氧基; 且  $R^{11b}$  为 H。

在另一个典型的实施方案中, 化合物具有式 (IIc) 的结构:

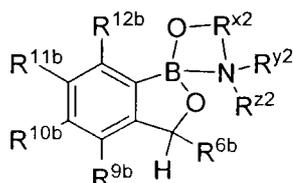


(IIc)

其中  $R^{10b}$  为选自 H、卤素、CN 和取代或未被取代的  $C_{1-4}$  烷基中的成员。在另一个典型的实施方案中, 化合物具有选自下列的成员的结构式:



在另一个典型的实施方案中, 化合物具有式 (IIId) 的结构:



(IIId)

其中 B 为硼。  $R^{x2}$  为选自取代或未被取代的  $C_1-C_5$  烷基和取代或未被取代的  $C_1-C_5$  杂烷基中的成员。  $R^{y2}$  和  $R^{z2}$  为独立地选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。

式 (I) 或 (II) 的化合物可以与水形成水合物, 与醇类, 诸如甲醇、乙醇、丙醇等形成溶剂化物; 与氨基化合物, 诸如氨、甲胺、乙胺等形成加合物; 与酸, 诸如甲酸、乙酸等形成加合物; 与乙醇胺、喹啉、氨基酸等形成复合物。

### 含硼的小分子的制备

下列例举方案解释了制备本发明含硼的分子的方法。这些方法并不限于生产所示的化合物, 而可以用于制备各种分子, 诸如本文所述的化合物和复合物。还可以通过并非明确由方案中所示, 而是充分属于本

领域技术人员技能范围内的方法合成本发明的化合物。可以使用易于商购的已知中间体原料制备化合物。

在下列方案中，符号 X 表示溴或碘。符号 Y 选自 H、低级烷基和芳烷基。符号 Z 选自 H、烷基和芳基。符号 PG 表示保护基。符号 A, D, E, G, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 可以用于指式 (I) 或 (II) 中相应的符号。例如，对各式的条件为，符号 A 可以指式 (I) 的 A1 或式 (II) 的 A2。

### 制备策略#1

在方案 1 的步骤 1 和 2 中，将化合物 1 或 2 转化成醇 3。在步骤 1 中，用还原剂在合适的溶剂中处理化合物 1。合适的还原剂包括硼烷复合物，诸如硼烷-四氢呋喃、硼烷-二甲硫醚、其组合等。氢化铝锂或硼氢化钠也可以用作还原剂。相对于化合物 1 或 2 而言，还原剂的使用量可以为 0.5 - 5 当量。合适的溶剂包括乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、其组合等。反应温度在 0°C - 所用溶剂沸点的范围；反应完成时间范围为 1 - 24 小时。

在步骤 2 中，用还原剂在合适的溶剂中处理化合物 2 的羰基。合适的还原剂包括硼烷复合物，诸如硼烷-四氢呋喃、硼烷-二甲硫醚、其组合等。氢化铝锂或硼氢化钠也可以用作还原剂。相对于化合物 2 而言，还原剂的使用量可以为 0.5 - 5 当量。合适的溶剂包括低级醇，诸如甲醇、乙醇和丙醇；乙醚；四氢呋喃；1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷；其组合等。反应温度在 0°C - 所用溶剂沸点的范围；反应完成时间范围为 1 - 24 小时。

在步骤 3 中，用在中性或碱性条件下稳定的保护基保护化合物 3 的羟基。保护基一般选自甲氧基甲基、乙氧基乙基、四氢呋喃-2-基、三甲代甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三丁基甲硅烷基、其组合等。就甲氧基甲基而言，用 1 - 3 当量的氯甲基甲基醚在有碱存在下处理化合物 3。合适的碱包括氢氧化钠、叔丁醇钾、叔胺类，诸如二异丙基乙胺、三乙胺、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯；和无机碱，诸如氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾、其组合等。相对于化合物 3 而言，碱

的使用量可以为 1-3 当量。反应温度在 0℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 0-40℃；反应完成时间范围为 1-48 小时。

就四氢呋喃-2-基而言，用 1-3 当量的 3,4-二氢-2H-吡喃在有 1-10 mol% 的酸性催化剂存在下处理化合物 3。合适的酸性催化剂包括对甲苯磺酸吡啶鎓、对甲苯磺酸、樟脑磺酸；氯化氢、硫酸、其组合等。合适的溶剂包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、苯和乙腈、其组合等。反应温度在 0℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 0-40℃；反应完成时间为 1-48 小时。

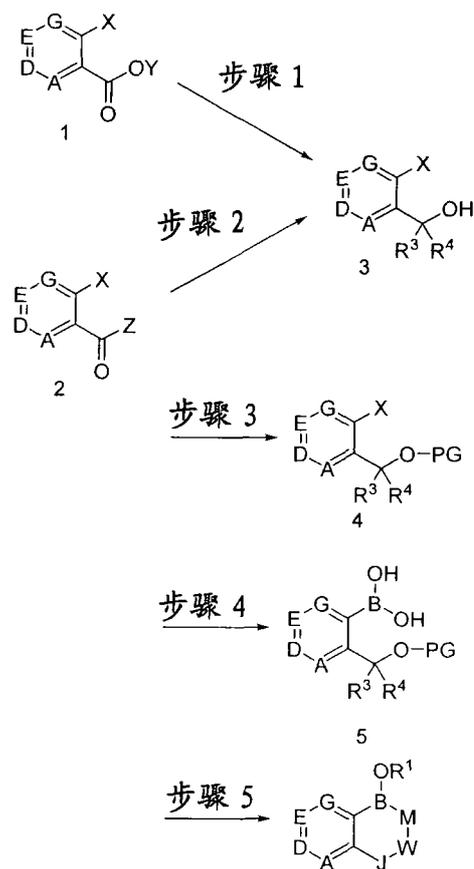
就三甲代甲硅烷基而言，在有 1-3 当量的碱存在下用 1-3 当量的氯三烷基硅烯 (silyane) 处理化合物 3。合适的碱包括叔胺类，诸如咪唑、二异丙基乙胺、三乙胺、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯、其组合等。反应温度在 0℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 0-40℃；反应完成时间范围为 1-48 小时。

在步骤 4 中，通过卤素金属交换反应将化合物 4 转化成硼酸 (5)。用相对于化合物 4 而言 1-3 当量的烷基金属试剂，诸如正-丁基锂、仲-丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁处理化合物 4，随后添加相对于化合物 4 而言 1-3 当量的硼酸三烷基酯，诸如硼酸三甲酯、硼酸三异丙酯或硼酸三丁酯。合适的溶剂包括四氢呋喃、醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、己烷类、其组合等。还可以在有硼酸三烷基酯存在下加入烷基金属试剂。在 -100 至 0℃，优选 -80 至 -40℃ 下添加丁基锂。在 -80 至 40℃，优选 -20 至 30℃ 下添加异丙基氯化镁。在加入硼酸三烷基酯后，将该反应体系温至室温，一般为 15-30℃。当在有硼酸三烷基酯存在下加入烷基金属试剂时，在添加后将该反应混合物温至室温。反应完成时间范围为 1-12 小时。可以分离化合物 5 并且可以在不进行纯化的情况下或在单罐反应中用于下一步。

在步骤 5 中，在酸性条件下除去化合物 5 的保护基而得到式 (I) 和 (II) 的化合物。合适的酸包括乙酸、三氟乙酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、对甲苯磺酸等。酸的使用量相对于化合物 5 可以为 0.1-20 当量。当保护基为三烷基甲硅烷基时，还可以使用碱性试剂，诸如四丁基氟化铵。

合适的溶剂包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、丙醇、乙腈、丙酮、其组合等。反应温度在 0℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 10 - 40℃；反应完成时间范围为 0.5 - 48 小时。

### 方案 1



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

### 制备策略#2

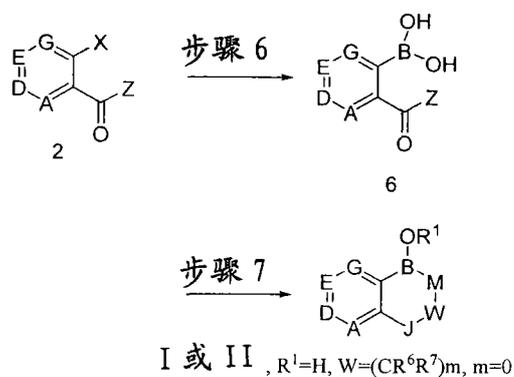
在方案 2 的步骤 6 中，通过过渡金属催化的交叉偶联反应将化合物 2 转化成硼酸 (6)。在有过渡金属催化剂存在下，通过使用合适的配体并且如果必要使用碱，用 1 - 3 当量的双(频哪醇酸)二硼或 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷处理化合物 2。合适的过渡金属催化剂包括乙酸钯(II)、乙酰乙酸钯(II)、四(三苯膦)钯、二氯双(三苯膦)钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)、其组合等。相对于化合物

2 而言, 催化剂的使用量可以在 1-5 mol% 范围内。合适的配体包括三苯膦、三(邻-甲苯基)膦、三环己基膦、其组合等。相对于化合物 2 而言, 配体的使用量可以在 1-5 当量范围内。合适的碱包括碳酸钠、碳酸钾、酚钾、三乙胺、其组合等。相对于化合物 2 而言, 碱的使用量可以在 1-5 当量范围内。合适的溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲苯、其组合等。反应温度在 20℃ - 所用溶剂沸点的范围; 优选 50-150℃; 反应完成时间范围为 1-72 小时。

然后将频哪醇酯氧化裂解成化合物 6。用高碘酸, 随后用酸处理频哪醇酯。相对于化合物 6 而言, 高碘酸钠的使用量可以在 2-5 当量范围内。合适的溶剂包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、甲醇、乙醇、其组合等。合适的酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、其组合等。反应温度在 0℃ - 所用溶剂沸点的范围; 优选 0-50℃; 反应完成时间范围为 1-72 小时。

在步骤 7 中, 在合适的溶剂中用还原剂处理化合物 6 的羰基而得到式 (I) 和 (II) 的化合物。合适的还原剂包括硼烷复合物, 诸如硼烷-四氢呋喃、硼烷-二甲硫醚、其组合等。氢化铝锂或硼氢化钠也可以用作还原剂。相对于化合物 6 而言, 还原剂的使用量可以在 0.5-5 当量范围内。合适的溶剂包括低级醇, 诸如甲醇、乙醇和丙醇; 乙醚; 四氢呋喃; 1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷; 其组合等。反应温度在 0℃ - 所用溶剂沸点的范围; 反应完成时间范围为 1-24 小时。

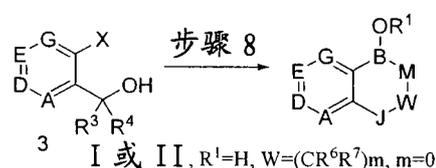
## 方案 2



### 制备策略#3

在方案 3 的步骤 8 中，可以一步由化合物 3 制备式 (I) 和 (II) 的化合物。将化合物 3 与硼酸三烷基酯混合，然后用烷基金属试剂处理。合适的烷基金属试剂包括正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、其组合等。合适的硼酸三烷基酯类包括硼酸三甲酯、硼酸三异丙酯、硼酸三丁酯、其组合等。在 -100 至 0 °C，优选 -80 至 -40 °C 下添加丁基锂。在添加后将该反应混合物温至室温。反应完成时间范围为 1 - 12 小时。相对于化合物 3 而言，硼酸三烷基酯的使用量可以在 1 - 5 当量范围内。相对于化合物 3 而言，烷基金属试剂的使用量可以在 1 - 2 当量范围内。合适的溶剂包括四氢呋喃、醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、己烷类、其组合等。反应完成时间范围为 1 - 12 小时。或者，将化合物 3 和硼酸三烷基酯的混合物回流 1 - 3 小时并且在添加烷基金属试剂前蒸馏出酯交换时形成的醇分子。

### 方案 3



### 制备策略#4

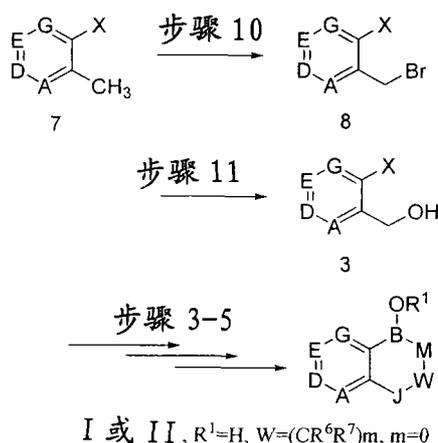
在方案 4 的步骤 10 中，使用 N-溴琥珀酰亚胺的使化合物 7 的甲基溴化。相对于化合物 7 而言，N-溴琥珀酰亚胺的使用量可以在 0.9 - 1.2 当量范围内。合适的溶剂包括四氯化碳、四氢呋喃、1,4-二噁烷、氯苯、其组合等。反应温度在 20 °C - 所用溶剂沸点的范围；优选 50 - 150 °C；反应完成时间范围为 1 - 12 小时。

在步骤 11 中，将化合物 8 的溴亚甲基转化成苄醇 3。用乙酸钠或乙酸钾处理化合物 8。相对于化合物 8 而言，这些乙酸盐的使用量可以在 1 - 10 当量范围内。合适的溶剂包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二

甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、其组合等。反应温度在 20℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 50 - 100 ℃；反应完成时间范围为 1 - 12 小时。在碱性条件下将所得乙酸酯水解成化合物 3。合适的碱包括氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、其组合等。相对于化合物 8 而言，碱的使用量可以在 1 - 5 当量范围内。合适的溶剂包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、水、其组合等。反应温度在 20℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 50 - 100 ℃；反应完成时间范围为 1 - 12 小时。或者，在上述类似条件下，可以将化合物 8 转化成化合物 3。

步骤 3 - 5 将化合物 3 转化成式 (I) 和 (II) 的化合物。

#### 方案 4



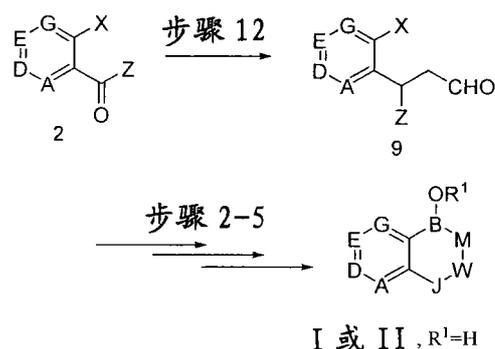
#### 制备策略#5

在方案 5 的步骤 12 中，在有碱存在下用(甲氧基甲基)三苯基磷鎓氯化物或(甲氧基甲基)三苯基磷鎓溴化物处理化合物 2，随后用酸水解而得到化合物 9。合适的碱包括氯化钠、叔丁醇钾、二异丙基酰胺锂、丁基锂、六甲基二硅氮烷锂、其组合等。相对于化合物 2 而言，(甲氧基甲基)三苯基磷鎓盐的使用量可以在 1 - 5 当量范围内。相对于化合物 2 而言碱的使用量可以在 1 - 5 当量范围内。合适的溶剂包括四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、醚、甲苯、己烷、N,N-二甲基甲酰胺、其组合等。反应温度在 0℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 0 - 30 ℃；反

应完成时间范围为 1 - 12 小时。在酸性条件下水解形成的烯醇醚。合适的酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸等。合适的溶剂包括四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、其组合等。反应温度在 20℃ - 所用溶剂沸点的范围; 优选 50 - 100 °C; 反应完成时间范围为 1 - 12 小时。

步骤 2 - 5 将化合物 9 转化成式 (I) 和 (II) 的化合物。

#### 方案 5



#### 制备策略#6

在方案 6 中, 通过与相应的醇 R<sup>1</sup>OH 混合将其中 R<sup>1</sup> 为 H 的化合物 (I), 转化成其中 R<sup>1</sup> 为烷基的化合物 (I)。合适的溶剂包括四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲苯、其组合等。也可以将醇 (R<sup>1</sup>OH) 用作溶剂。反应温度在 20℃ - 所用溶剂沸点的范围; 优选 50 - 100 °C; 反应完成时间范围为 1 - 12 小时。

#### 方案 6



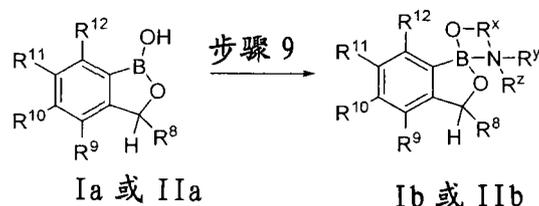
I 或 II, R<sup>1</sup>=H      I 或 II, R<sup>1</sup>≠H

#### 制备策略#7

在方案 7 中, 将化合物 (Ia) 转化成氨基醇复合物 (Ib)。用 HOR<sup>1</sup>NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> 处理化合物 (Ia)。相对于化合物 (Ia) 而言, 氨基醇的使用量可以在 1 - 10 当量范围内。合适的溶剂包括甲醇、乙醇、丙醇、四氢呋喃、丙酮、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、水、

其组合等。反应温度在 20℃ - 所用溶剂沸点的范围；优选 50 - 100 ℃；反应完成时间范围为 1 - 24 小时。

### 方案 7



可以通过与上述类似的方法将式 (I) 或 (II) 的化合物转化成水合物和溶剂化物。

### IV. 抑制微生物生长或杀伤微生物的方法

本发明在另一个方面中提供了抑制微生物生长或杀伤微生物或它们两者的方法，该方法包括使所述的微生物接触式 (I) 或 (II) 的化合物。微生物为选自真菌、酵母、病毒、细菌和寄生虫中的成员。在另一个典型的实施方案中，微生物在动物体内或其表面上。在一个典型的实施方案中，动物为选自人、牛、鹿、驯鹿、山羊、蜜蜂、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、家兔、猫、骆驼、牦牛、象、鸵鸟、水獭、小鸡、鸭、鹅、珍珠鸡、鸽子、天鹅和火鸡中的成员。在另一个典型的实施方案中，所述的动物为人。

在一个典型的实施方案中，所述的微生物为选自真菌和酵母中的成员。在另一个典型的实施方案中，真菌或酵母为选自假丝酵母属 (*Candida*) 的种类、发癣菌属 (*Trichophyton*) 的种类、*Microsporium* 的种类、曲霉属 (*Aspergillus*) 的种类、隐球酵母属 (*Cryptococcus*) 的种类、芽生菌属 (*Blastomyces*) 的种类、*Coccidioides* 的种类、组织胞浆菌属 (*Histoplasma*) 的种类、副球孢子菌属 (*Paracoccidioides*) 的种类、藻状菌纲 (*Phycomycetes*) 的种类、鳞斑霉属 (*Malassezia*) 的种类、镰孢属 (*Fusarium*) 的种类、表皮癣菌属 (*Epidermophyton*) 的种类、小柱孢属 (*Scytalidium*) 的种类、帚霉属 (*Scopulariopsis*)

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

表皮癣菌属和酵母类真菌中的成员。

在一个典型的实施方案中，微生物为细菌。在一个典型的实施方案中，细菌为革兰氏阳性菌。在另一个典型的实施方案中，革兰氏阳性菌为选自葡萄球菌属（*Staphylococcus*）的种类、链球菌属（*Streptococcus*）的种类、芽孢杆菌属（*Bacillus*）的种类、分支杆菌属（*Mycobacterium*）的种类、棒杆菌属（*Corynebacterium*）的种类（丙酸杆菌属（*Propionibacterium*）的种类）、梭菌属（*Clostridium*）的种类、放线菌属（*Actinomyces*）的种类、肠球菌属（*Enterococcus*）的种类和链霉菌属（*Streptomyces*）的种类中的成员。在另一个典型的实施方案中，细菌为革兰氏阴性菌。在另一个典型的实施方案中，革兰氏阴性菌为选自不动杆菌属（*Acinetobacter*）的种类、奈瑟氏菌属（*Neisseria*）的种类、假单胞细菌属（*Pseudomonas*）的种类、布鲁氏菌属（*Brucella*）的种类、土壤杆菌属（*Agrobacterium*）的种类、博德特氏菌属（*Bordetella*）的种类、埃希氏杆菌属（*Escherichia*）的种类、志贺氏菌属（*Shigella*）的种类、耶尔森氏菌属（*Yersinia*）的种类、沙门氏菌属（*Salmonella*）的种类、克雷伯氏菌属（*Klebsiella*）的种类、肠杆菌属（*Enterobacter*）的种类、嗜血杆菌属（*Haemophilus*）的种类、巴斯德氏菌属（*Pasteurella*）的种类、链杆菌属（*Streptobacillus*）的种类、螺旋体的种类、弯曲杆菌属（*Campylobacter*）的种类、弧菌属（*Vibrio*）的种类和缠绕杆菌属（*Helicobacter*）的种类中的成员。在另一个典型的实施方案中，细菌为选自疮疱丙酸杆菌（*Propionibacterium acnes*）；金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）；表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）；腐生葡萄球菌（*Staphylococcus saprophyticus*）；酿脓链球菌（*Streptococcus pyogenes*）；无乳链球菌（*Streptococcus agalactiae*）；肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*）；粪肠球菌（*Enterococcus faecalis*）；屎肠球菌（*Enterococcus faecium*）；炭疽芽孢杆菌（*Bacillus anthracis*）；贪食分枝杆菌-胞内分枝杆菌（*Mycobacterium avium-intracellulare*）；结核分枝杆菌

(*Mycobacterium tuberculosis*) ; 鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) ; 白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheria*) ; 产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*) ; 肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*) ; 破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) ; 淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) ; 脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*) ; 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) ; 侵肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) ; 大肠埃希氏杆菌 (*Escherichia coli*) ; 鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*) ; 流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*) ; 幽门螺旋菌 (*Helicobacter pylori*) ; 胎盘弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*) ; 空肠弯曲杆菌空肠亚种 (*Campylobacter jejuni*) ; 霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) ; 副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) ; 彻白密螺旋体 (*Treponema pallidum*) ; 衣氏放线菌 (*Actinomyces israelii*) ; 普氏立克次氏体 (*Rickettsia prowazekii*) ; 立氏立克次氏体 (*Rickettsia rickettsii*) ; 砂眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*) ; 鸚鵡热衣原体 (*Chlamydia psittaci*) ; 流产布鲁氏菌 (*Brucella abortus*) ; 根癌土壤杆菌 (*Agrobacterium tumefaciens*) ; 和土拉热弗朗西丝氏菌 (*Francisella tularensis*) 中的成员。

在一个典型的实施方案中, 微生物为细菌, 其为选自下列中的成员: 抗酸菌, 其中包括分支杆菌属的种类; 杆菌, 其中包括芽胞杆菌属的种类、棒杆菌属的种类 (也称作丙酸杆菌属) 和梭菌属的种类; 丝状细菌, 其中包括放线菌属的种类和链霉菌属的种类; 杆菌, 诸如假单胞菌属的种类、布鲁氏菌属的种类、土壤杆菌属的种类、博德特氏菌属的种类、埃希氏杆菌属的种类、志贺氏菌属的种类、耶尔森氏菌属的种类、沙门氏菌属的种类、克雷伯氏菌属的种类、肠杆菌属的种类、嗜血杆菌属的种类、巴斯德氏菌属的种类和链杆菌属的种类; 螺旋体的种类、弯曲杆菌属的种类、弧菌属的种类; 和胞内菌, 其中包括立克次氏体属 (*Rickettsiae*) 的种类和衣原体属 (*Chlamydia*) 的种类。

在一个典型的实施方案中, 微生物为病毒。在一个典型的实施方案中, 病毒为选自甲-乙型肝炎病毒、人鼻病毒、黄热病毒、人呼吸冠

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

表 A、病毒

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

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

在另一个典型的实施方案中，微生物为寄生虫。在一个典型的实施方案中，寄生虫为选自恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、蛋形疟原虫 (*P. ovale*)、三日疟原虫 (*P. malariae*)、柏格鼠疟原虫 (*P. berghei*)、杜氏利什曼原虫 (*Leishmania donovani*)、婴儿利什曼原虫 (*L. infantum*)、恰加斯利什曼原虫 (*L. chagasi*)、墨西哥利什曼原虫 (*L. mexicana*)、*L. amazonensis*、*L. venezuelensis*、*L. tropics*、硕大利什曼原虫 (*L. major*)、*L. minor*、埃塞俄比亚利什曼原虫 (*L. aethiopica*)、*L. Biana braziliensis*、*L. (V.) guyanensis*、*L. (V.) panamensis*、秘鲁利什曼原虫 (*L. (V.) peruviana*)、罗德西亚布氏锥虫 (*Trypanosoma*

brucei rhodesiense)、冈比亚布氏锥虫 (*T. brucei gambiense*)、克氏锥虫 (*T. cruzi*)、肠贾第虫 (*Giardia intestinalis*)、*G. lambda*、鼠弓形体 (*Toxoplasma gondii*)、溶组织内阿米巴 (*Entamoeba histolytica*)、阴道毛滴虫 (*Trichomonas vaginalis*)、卡氏肺囊虫 (*Pneumocystis carinii*) 和小球隐孢子虫 (*Cryptosporidium parvum*) 中的成员。

#### V. 治疗或预防感染的方法

本发明在另一个方面中提供了治疗或预防感染或它们两者的方法。该方法包括对动物给予足以治疗或预防所述感染的治疗有效量的本发明化合物。在一个典型的实施方案中，本发明的化合物为式(I)或(II)。在另一个典型的实施方案中，所述的动物为选自人、牛、鹿、驯鹿、山羊、蜜蜂、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、家兔、猫、骆驼、牦牛、象、鸵鸟、水獭、小鸡、鸭、鹅、珍珠鸡、鸽子、天鹅和火鸡中的成员。在另一个典型的实施方案中，所述的为人。在另一个典型的实施方案中，所述动物为选自人、牛、山羊、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、家兔、猫、小鸡和火鸡中的成员。在另一个典型的实施方案中，所述的感染为选自全身感染、皮肤感染和指甲或甲周感染中的成员。

#### V. a) 治疗或 (of) 预防指甲和/或甲周感染的方法

本发明在另一个方面中提供了治疗或预防指甲和/或甲周感染的方法。该方法包括对动物给予足以治疗或预防所述感染的治疗有效量的本发明化合物。在另一个典型的实施方案中，该方法包括对选自皮肤、指甲、毛发、蹄、爪和在皮肤、指甲、毛发、蹄和爪周围皮肤中的成员的部位上给予本发明的化合物。

#### V. a) 1) 甲癣

甲癣为酵母、皮肤癣菌或其它霉菌导致的指甲疾病并且约占所有指甲病症的 50%。趾甲感染约占甲癣发病率的 80%，而约有 20% 的病例指甲受到侵害。皮肤癣菌是甲板发病的最常见的原因，特别是趾甲甲癣。因皮肤癣菌导致的甲癣称作甲癣 (*Tinea unguium*)。深红色发癣菌显然

是最常见的分离的皮肤癣菌，其后是须发癣菌。远端指甲下的甲癣为最常见的甲癣表现，其中主要通过甲下皮(指甲游离远端下增厚的表皮)进入部位，从而及时进行性发展而涉及至甲床和甲板。变色、甲松离和指甲下碎屑蓄积和甲板营养不良表征了该病。该病对其受害者的生活质量存在不良影响，其中受试者主诉从不雅观的指甲和穿鞋不适到更严重的并发症，其中包括继发性细菌感染。

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

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

在一个典型的实施方案中，本发明提供了治疗或预防甲癣的方法。该方法包括对动物给予治疗有效量的足以治疗或预防甲癣的本发明药物制剂。在另一个典型的实施方案中，该方法包括对选自皮肤、指甲、毛发、蹄、爪和在皮肤、指甲、毛发、蹄和爪周围皮肤中的成员的部位上给予本发明的药物制剂。在另一个典型的实施方案中，所述的药物制剂包括具有的结构(IIb)的化合物式。在另一个典型的实施方案中， $R^{1b}$ 是H。在另一个典型的实施方案中， $R^{10b}$ 和 $R^{11b}$ 为H。在另一个典型的实施方案中，选自 $R^{10b}$ 和 $R^{11b}$ 的一个成员为H，而选自 $R^{10b}$ 和 $R^{11b}$ 的另一个成员为选自卤素、甲基、氰基、甲氧基、羟甲基和对-氰基苯氧基中的成员。在另一个典型的实施方案中， $R^{10b}$ 和 $R^{11b}$ 为独立地选自氟、氯、甲基、

氰基、甲氧基、羟甲基和对-氰基苯基中的成员。在另一个典型的实施方案中， $R^{1b}$ 为H； $R^{7b}$ 为H； $R^{10b}$ 为F且 $R^{11b}$ 为H。在另一个典型的实施方案中， $R^{11b}$ 和 $R^{12b}$ 与它们所结合的原子一起连接成苯基。

#### V. a) 2) 其它指甲 (Onychia) 和甲周感染

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

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

在一个典型的实施方案中，感染属于皮肤、指甲、毛发、爪或蹄、毛发、耳部和眼部的感染并且为选自孢子丝菌病、真菌性角膜炎、扩散性眼真菌病、内生性眼真菌病、瘢痕疙瘩性芽生菌病、足菌病、毛结节菌病、花斑癣、体癣、股癣、脚癣、须癣、头癣、黑色小孢子菌病、耳真菌病、黄癣、着色真菌病和叠瓦癣中的成员。

#### V. b) 治疗全身疾病的方法

本发明在另一个方面中提供了治疗全身疾病的方法。该方法包括使动物接触本发明的化合物。治疗全身疾病的递送方法可以为口服、静

脉内或透皮。

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

#### V. c) 治疗涉及病毒的疾病的方法

本发明的化合物同时用于治疗动物和人的疾病，其中包括病毒。在一个典型的实施方案中，所述的疾病为选自甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、黄热病、呼吸道合胞体、流感、AIDS、单纯疱疹、水痘、水痘带状疱疹和EB病中的成员。

#### V. d) 治疗涉及寄生虫的疾病的方法

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

#### VI. 指甲穿透方法

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

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

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

试化合物还对在有 5%角蛋白粉存在下的深红色发癣菌具有活性。

本发明在另一个方面中提供了将化合物从甲板的背侧层递送至甲板的方法。该方法包括使细胞接触能够在足以穿透指甲的条件下穿透甲板的化合物。该化合物具有约 100 - 约 200 Da 的分子量。该化合物还具有约 1.0 - 约 2.6 的 log P 值。该化合物还具有约 0.1 mg/mL - 1 g/mL 辛醇/饱和水的水溶性，由此递送所述的化合物。

在一个优选的实施方案中，根据对化合物通过甲板迁移预测的量描述的本发明化合物的物化特性，其中包括，但不限于分子量、log P 和在水中的溶解度等有效地提供了大量的甲板透入。

具有低于 200 Da 分子量的化合物以优于商购治疗甲癣的方法的方式穿透甲板。在本发明的一个实施方案中，化合物具有 130 - 200 的分子量。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 140 - 约 200 Da 的分子量。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 170 - 约 200 Da 的分子量。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 155 - 约 190 Da 的分子量。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 165 - 约 185 Da 的分子量。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 145 - 约 170 Da 的分子量。在另一个实施方案中，分子量为 151.93 或 168.39 Da。

在本发明的一个实施方案，化合物具有约 -3.5 到约 2.5 的 Log P 值。在另一个典型的实施方案中，化合物具有约 -1.0 到约 2.5 的 Log P。在另一个典型的实施方案中，化合物具有约 -1.0 到约 2.0 的 Log P 值。在另一个典型的实施方案中，化合物具有约 -0.5 到约 2.5 的 Log P 值。在另一个典型的实施方案中，化合物具有约 -0.5 到约 1.5 的 Log P 值。在另一个典型的实施方案中，化合物具有约 0.5 到约 2.5 的 Log P 值。在另一个典型的实施方案中，化合物具有约 1.0 到约 2.5 的 Log P 值。在另一个典型的实施方案中，化合物具有 1.9 或 2.3 的 Log P 值。

本发明还关注具有小于 2.5 的 Log P 值，分子量低于 200 Da 的分子量的仍然能够穿透甲板的化合物。

在本发明的一个实施方案中，化合物具有在辛醇饱和的水中约 0.1 mg/mL - 1 g/mL 的水溶性。在本发明的一个实施方案中，化合物具

有 0.1 mg/mL - 100 mg/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有水约 0.1 mg/mL - 10 mg/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 0.1 mg/mL - 1 mg/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 5 mg/mL - 1 g/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 10 mg/mL - 500 g/mL 的水溶性。在本发明的另一个实施方案中，化合物具有约 80 mg/mL - 250 mg/mL 的水溶性。

在一个典型的实施方案中，本发明提供了具有 Log P 值选自上述范围，分子量选自上述范围的仍然能够穿透甲板的化合物。

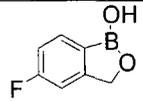
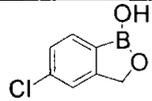
在一个典型的实施方案中，本发明提供了具有分子量选自上述范围，水溶性选自上述范围的仍然能够穿透甲板的化合物。

在一个典型的实施方案中，本发明提供了具有 Log P 值选自上述范围，水溶性选自上述范围的仍然能够穿透甲板的化合物。

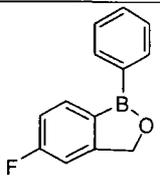
在一个典型的实施方案中，本发明提供了具有分子量选自上述范围，Log P 值选自上述范围且水溶性选自上述范围的仍然能够穿透甲板的化合物。

活性组分穿透甲板可以受制剂的极性影响。然而，并不预计制剂的极性对指甲穿透的影响远比某些其它因素（诸如活性组分的分子量或 Log P）的影响更大。制剂中存在穿透促进剂与不含穿透促进剂的类似制剂比较时能够增加活性剂的穿透。

下表中给出了具有最佳物化特性的分子的某些实例。

结构:	 (化合物 1)	 (化合物 2)
式:	$C_7H_6BF_2O_2$	$C_7H_6BClO_2$
分子量 (Da):	151.93	168.39
血浆蛋白结合率 (%):	66	83
LogP:	1.9	2.3
水溶性 ( $\mu\text{g/mL}$ ):	>100	>100

如下的化合物 3 为与环吡酮具有类似分子量的化合物的实例并且类似于环吡酮难以穿透甲板。

结构:	 (化合物 3)
式:	$C_{13}H_{10}BF_0$
分子量 (Da):	212.03
血浆蛋白结合率 (%):	100
cLogP:	3.55
水溶性 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ):	未测定

在一个优选的实施方案中，包括上述结构的式 (I) 或 (II) 的化合物的局部用制剂具有低于 200 Da 的总分子量，具有小于 2.5 的 Log P 和在有 5% 角蛋白存在下基本上不改变的对深红色发癣菌的最低抑制浓度。

本发明进一步涉及治疗哺乳动物至少部分由皮肤癣菌、发癣菌属、小孢子菌属或表皮癣菌属的种类或酵母类真菌，其中包括假丝酵母属的种类介导的病毒感染的方法，该方法包括对已经诊断为患有所述病毒感染或处于发生所述病毒感染风险中的哺乳动物给予药物组合物，该药物组合物包含药学上可接受的稀释剂和治疗有效量的本文所述的化合物或这类化合物中的一种或多种的混合物。在一个实施方案中，所述的感染为甲癣。

本发明关注的化合物可以具有广谱抗真菌活性并且照此可以为抗其它皮肤真菌感染的候选物。

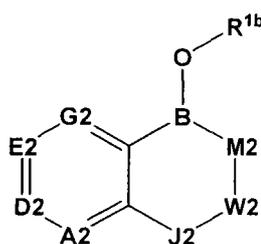
在本发明该方面中提供的方法用于穿透指甲和蹄并且治疗指甲和甲周疾病。

## VII. 药物制剂

本发明的另一个方面为药物制剂，其包括：(a) 药学上可接受的赋形剂；和 (b) 本发明的化合物。本发明的另一个方面为药物制剂，其包

括：(a) 药学上可接受的赋形剂；和 (b) 具有式 (I)，(Ia)，(Ib)，(Ic) 或 (Id) 的结构化合物。本发明的另一个方面为药物制剂，其包括：(a) 药学上可接受的赋形剂；和 (b) 具有结构式 (II)，(IIa)，(IIb)，(IIc)，(IId) 的化合物。

本发明的另一个方面为药物制剂，其包括：(a) 药学上可接受的赋形剂；和 (b) 具有式 II 的结构化合物：



(II)

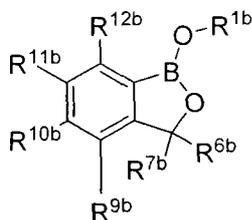
其中 B 为硼。R<sup>1b</sup> 为选自负电荷、盐抗衡离子、H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。M2 为选自氧、硫和 NR<sup>2b</sup> 中的成员。R<sup>2b</sup> 为选自 H、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。J2 为选自 (CR<sup>3b</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>n2</sub> 和 CR<sup>5b</sup> 中的成员。R<sup>3b</sup>、R<sup>4b</sup> 和 R<sup>5b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 n2 为选自 0-2 的整数。W2 为选自 C=O (羰基)、(CR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m2</sub> 和 CR<sup>8b</sup> 中的成员。R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup> 和 R<sup>8b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。标识 m2 为选自 0 和 1 的整数。A2 为选自 CR<sup>9b</sup> 和 N 中的成员。D2 为选自 CR<sup>10b</sup> 和 N 中的成员。E2 为选自 CR<sup>11b</sup> 和 N 中的成员。G2 为选自 CR<sup>12b</sup> 和 N 中的成员。R<sup>9b</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>11b</sup> 和 R<sup>12b</sup> 为独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、SH、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷

基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。氮的组合(A2 + D2 + E2 + G2)为选自0-3的整数。选自 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ 和 $R^{5b}$ 中的成员和选自 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 和 $R^{8b}$ 中的成员与它们所结合的原子一起任选连接成4-7元环。 $R^{3b}$ 和 $R^{4b}$ 与它们所结合的原子一起任选连接成4-7元环。 $R^{6b}$ 和 $R^{7b}$ 与它们所结合的原子一起任选连接成4-7元环。 $R^{9b}$ 和 $R^{10b}$ 与它们所结合的原子一起任选连接成4-7元环。 $R^{10b}$ 和 $R^{11b}$ 与它们所结合的原子一起任选连接成4-7元环。 $R^{11b}$ 和 $R^{12b}$ 与它们所结合的原子一起任选连接成4-7元环。

在一个典型的实施方案中,该方面具有的条件为:当M2为氧,W2为选自 $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$ 中的成员,其中 $n2$ 为0,J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员,其中 $m2$ 为1,A2为 $CR^{9b}$ ,D2为 $CR^{10b}$ ,E为 $CR^{11b}$ ,G为 $CR^{12b}$ 时, $R^{9b}$ 不为选自卤素、甲基、乙基中的成员,或不任选与 $R^{10b}$ 连接成苯基环。在另一个典型的实施方案中,该方面具有的条件为:当M2为氧,W2为选自 $(CR^{3b}R^{4b})_n$ 中的成员,其中 $n2$ 为0,J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_m$ 中的成员,其中 $m2$ 为1,A2为 $CR^{9b}$ ,D2为 $CR^{10b}$ ,E2为 $CR^{11b}$ ,G2为 $CR^{12b}$ 时, $R^{10b}$ 不为选自未被取代的苯氧基、 $C(CH_3)_3$ 、卤素、 $CF_3$ 、甲氧基、乙氧基中的成员或不任选与 $R^{9b}$ 连接成苯基环。在另一个典型的实施方案中,该方面具有的条件为:当M2为氧,W2为选自 $(CR^{3b}R^{4b})_n$ 中的成员,其中 $n2$ 为0,J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员,其中 $m2$ 为1,A2为 $CR^{9b}$ ,D2为 $CR^{10b}$ ,E2为 $CR^{11b}$ ,G2为 $CR^{12b}$ 时, $R^{11b}$ 不为选自卤素中的成员或不任选与 $R^{10b}$ 连接成苯基环。在另一个典型的实施方案中,该方面具有的条件为:当M2为氧,W2为中的成员选自 $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$ ,其中 $n2$ 为0,J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员,其中 $m2$ 为1,A2为 $CR^{9b}$ ,D2为 $CR^{10b}$ ,E2为 $CR^{11b}$ ,G2为 $CR^{12b}$ 时, $R^{6b}$ 不为卤代苯基。在另一个典型的实施方案中,该方面具有的条件为:当M2为氧,W2为选自 $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$ 中的成员,其中 $n2$ 为0,J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员,其中 $m2$ 为1,A2为 $CR^{9b}$ ,D2为 $CR^{10b}$ ,E2为 $CR^{11b}$ ,G2为 $CR^{12b}$ 时, $R^{7b}$ 不为卤代苯基。在另一个典型的实施方案中,该方面具

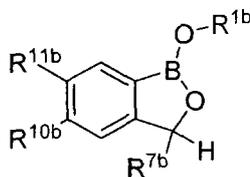
有的条件为：当M2为氧，W2为选自 $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$ 中的成员，其中 $n2$ 为0，J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员，其中 $m2$ 为1，A2为 $CR^{9b}$ ，D2为 $CR^{10b}$ ，E2为 $CR^{11b}$ ，G2为 $CR^{12b}$ 时， $R^{6b}$ 和 $R^{7b}$ 不为卤代苯基。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当M2为氧，W2为选自 $(CR^{3b}R^{4b})_{n2}$ 中的成员，其中 $n2$ 为0，J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员，其中 $m2$ 为1，A2为 $CR^{9b}$ ，D2为 $CR^{10b}$ ，E2为 $CR^{11b}$ ，G2为 $CR^{12b}$ 且 $R^{9b}$ 、 $R^{10b}$ 和 $R^{11b}$ 为H时， $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 和 $R^{12b}$ 不为H。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当M2为氧，其中 $n2$ 为1，J2为选自 $(CR^{6b}R^{7b})_{m2}$ 中的成员，其中 $m2$ 为0，A2为 $CR^{9b}$ ，D2为 $CR^{10b}$ ，E2为 $CR^{11b}$ ，G2为 $CR^{12b}$ ， $R^{9b}$ 为H， $R^{10b}$ 为H， $R^{11b}$ 为H， $R^{6b}$ 为H， $R^{7b}$ 为H， $R^{12b}$ 为H时，W2不为C=O(羰基)。在另一个典型的实施方案中，该方面具有的条件为：当M2为氧，W2为 $CR^{5b}$ ，J2为 $CR^{8b}$ ，A2为 $CR^{9b}$ ，D2为 $CR^{10b}$ ，E2为 $CR^{11b}$ ，G2为 $CR^{12b}$ ， $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11b}$ 和 $R^{12b}$ 为H时， $R^{5b}$ 和 $R^{8b}$ 与它们所结合的原子一起不形成苯基环。

在一个典型的实施方案中，所述的药物制剂具有含式(IIa)的结构的化合物：



(IIa)。

在另一个典型的实施方案中，所述的药物制剂具有含式(IIb)的结构的化合物：

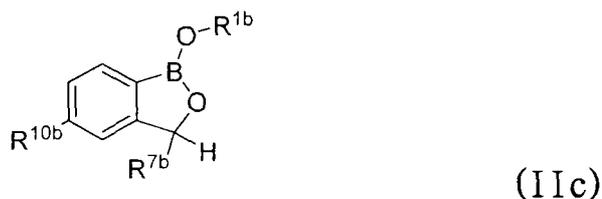


(IIb)

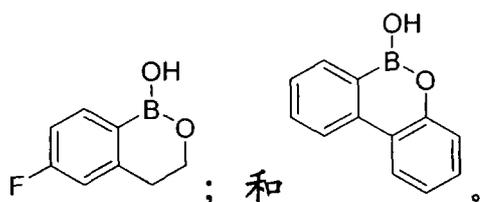
其中 $R^{7b}$ 为选自H、甲基、乙基和苯基中的成员。 $R^{10b}$ 为选自H、OH、 $NH_2$ 、SH、卤素、取代或未被取代的苯氧基、取代或未被取代的苯基烷氧基、取代或未被取代的苯硫基和取代或未被取代的苯基烷硫基中的成员。 $R^{11b}$ 为选自H、OH、 $NH_2$ 、SH、甲基、取代或未被取代的苯氧基、取代或未被取代的苯基烷氧基、取代或未被取代的苯硫基和取代或未被取代的苯基烷硫基中的成员。

在另一个典型的实施方案中， $R^{1b}$  为选自负电荷、H 和盐抗衡离子中的成员。在另一个典型的实施方案中， $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  为 H。在另一个典型的实施方案中，选自  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  的一个成员为 H，而选自  $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  的另一个成员为选自卤素、甲基、氰基、甲氧基、羟甲基和对-氰基苯氧基中的成员。在另一个典型的实施方案中， $R^{10b}$  和  $R^{11b}$  为独立地选自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基、羟甲基和对-氰基苯基中的成员。在另一个典型的实施方案中， $R^{1b}$  为选自负电荷、H 和盐抗衡离子中的成员； $R^{7b}$  为 H； $R^{10b}$  为 F 且  $R^{11b}$  为 H。在另一个典型的实施方案中， $R^{11b}$  和  $R^{12b}$  与它们所结合的原子一起连接成苯基。在另一个典型的实施方案中， $R^{1b}$  为选自负电荷、H 和盐抗衡离子中的成员； $R^{7b}$  为 H； $R^{10b}$  为 4-氰基苯氧基；且  $R^{11b}$  为 H。

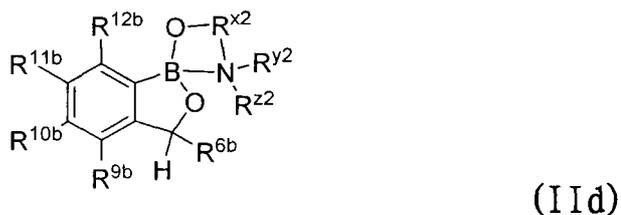
在另一个典型的实施方案中，所述的药物制剂具有含式 (IIc) 的结构化合物：



其中  $R^{10b}$  为选自 H、卤素、CN 和取代或未被取代的  $C_{1-4}$  烷基中的成员。在另一个典型的实施方案中，化合物具有选自下列中的成员的结构式：



在另一个典型的实施方案中，所述的药物制剂具有含式 (IIId) 的结构化合物：



其中 B 为硼。  $R^{x2}$  为选自取代或未被取代的  $C_1-C_5$  烷基和取代或未被取代的  $C_1-C_5$  杂烷基中的成员。  $R^{y2}$  和  $R^{z2}$  为独立地选自 H、取代或未被取

代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基中的成员。

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

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

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

可以按照制备药物制剂领域中公知的任意方法制备指定用于口服应用的组合物，并且这类组合物可以包含一种或多种选自增甜剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂，以便提供美观和适口的药物制剂。片剂可以包含活性组分与适合于制备片剂的无毒性药学上可接受赋形剂的混合物。这些赋形剂可以为：例如惰性稀释剂，诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。可以不给片剂包衣或通过公知技术给片剂包衣，以便延缓在胃肠道中的崩解和吸收，并进而在较长期限内提供持续作用。例如，可以使用延时物质，诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

还可以将口服应用的制剂制成：硬胶囊，其中将活性组分与惰性固体稀释剂，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或软胶囊，其中将活

性组分与水或油介质，例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

含水混悬液包含活性物质与适合于制备含水混悬液的赋形剂的混合物。这类赋形剂为：悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶；和分散剂或湿润剂，它们可以为天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或烷醇醚与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇类的缩合产物，例如十七烯氧基辛醇，或环氧乙烷与来源于脂肪酸和己糖醇的偏酯类的缩合产物，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇酐单油酸酯，或环氧乙烷与来源于脂肪酸和己糖醇酐类的偏酯类的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。含水混悬液还可以包含：一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯；一种或多种着色剂；一种或多种矫味剂；和一种或多种增甜剂，诸如蔗糖或糖精。

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

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

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

可以使用增甜剂，例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆剂

和酞剂。这类制剂还可以包含湿润剂、防腐剂，以及矫味剂和着色剂。药物制剂可以为无菌可注射水或油混悬液的形式。可以使用上述合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂，按照本领域公知的方法配制该混悬液。无菌可注射制剂还可以为在无毒性非肠道可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如制成在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的可以使用的媒介物和溶剂中有水、林格液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常用作溶剂或悬浮介质。就该目的而言，可以使用任意温和的固定油，其中包括合成的单甘油酯类或二脂酰甘油酯类。此外，脂肪酸，诸如油酸应用于制备注射剂。

还可以以栓剂的形式给予本发明的组合物，例如用于直肠给药。可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合制备这些组合物，所述的无刺激性赋形剂在常温下为固体，而在直肠温度下为液体，并且由此在直肠中融化以便释放药物。这类物质为可可脂和聚乙二醇类。

或者，通过非肠道给予在无菌介质中的组合物。根据所用媒介物和浓度的不同，可以将药物悬浮于或溶于媒介物中。有利的是可以将佐剂，局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶于媒介物中。

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

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

剂量频率也随所用化合物和治疗的具体疾病的不同而改变。然而，为了治疗大部分病症，优选每天4次或4次以下的剂量方案。不过，可以理解对任何特定患者而言，具体的剂量水平取决于各种因素，其中包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、膳食、

给药时间、给药途径和排泄率、联合用药和进行疗法的特定疾病的严重程度。

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

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

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

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

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

#### VII. a) 局部用制剂

在一个优选的实施方案中，本发明的方法可以通过局部施用本文所述的化合物应用。

本发明的组合物包含流体或半固体的媒介物，它们包括，但不限于聚合物、增稠剂、缓冲剂、中和剂、螯合剂、防腐剂、表面活性剂或乳化剂、抗氧化剂、蜡或油、软化剂、防晒剂和溶剂或混合溶剂系统。溶剂或混合溶剂系统对成形而言是重要的，因为它主要使药物溶解。尽管将不良溶剂添加到制剂中，但是最佳的溶剂或混合溶剂系统还能够维持药物在溶液中的临床相关水平。可以将用于本发明的局部用组合物制成

各种产品类型。它们包括，但不限于洗剂、霜剂、凝胶、棒、喷雾剂、软膏剂、糊剂、泡沫、摩丝和清洁剂。这些产品类型可以包含几种类型的载体系统，其中包括，但不限于颗粒、纳米颗粒和脂质体。如果需要，可以加入崩解剂，诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐，诸如藻酸钠。配制和给药技术可以在上文的 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 中找到。可以选择制剂以便将其最大限度地递送至体内的所需靶部位。

在没有擦拭的情况下，施用于皮肤、毛发、爪或蹄表面的制剂外用药水一般为液体或半固体制剂，其中分散有固体细粉、蜡或液体。外用药水一般包含悬浮剂以便产生更好的分散液并且使化合物用于局部定位并且保持活性剂与皮肤、毛发、爪或蹄接触，例如甲基纤维素或羧甲基纤维素钠等。

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

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

为半固体制剂的软膏剂一般基于凡士林或其它凡士林衍生物。正如本领域技术人员可以理解的，所用的具体软膏剂基质可为指定制剂选择的活性剂提供最佳递送，并且优选还提供其它所需的特性，例如柔软性等等的基质。就其它载体或媒介物而言，软膏剂基质应为惰性的，稳定的，无刺激性和无致敏性。正如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995)，第 1399-1404 页中解释的，可以将软膏剂基质分成四类：油性基质；可乳化基质；乳剂基质；和水溶性基质。油性软膏剂基质包括：例如植物油，

获自动物的脂肪和获自凡士林的半固体烃类。可乳化的软膏剂基质，也称作可吸收的软膏剂基质几乎不含或不含水，并且包括：例如硫酸羧基硬脂精、无水羊毛脂和亲水性凡士林。乳剂软膏剂基质为油包水型(W/O)乳剂或水包油型(O/W)乳剂并且包括：例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。优选的水溶性软膏剂基质由不同分子量的聚乙二醇类制备；此外，可以参照上文的 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 中的另外信息。

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

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

局部用药物组合物还可以包含合适的乳化剂，即促进或有利于混合或悬浮水包油或油包水的试剂。本文所用的乳化剂可以由单一乳化剂组成或可以为非离子型，阴离子型，阳离子型或两性表面活性剂或两种或多种这类表面活性剂的掺合物；优选本文应用非离子型或阴离子型乳化剂。这类表面活性剂描述在 McCutcheon Division, MC Publishing Company 1980 年出版的 "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition 中, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, USA。

本文优选使用高分子量醇类，诸如鲸蜡硬脂醇(cetearyl alcohol)、鲸蜡醇、十八烷醇、乳化蜡、单硬脂酸甘油酯。其它实例为乙二醇二硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(SPAN 60)、二甘醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、蔗糖二油酸酯、蔗糖硬脂酸酯(CRODESTA

F-160)、聚氧乙烯月桂基醚(BRIJ 30)、聚氧乙烯(2)硬脂酰醚(BRIJ 72)、聚氧乙烯(21)硬脂酰醚(BRIJ 721)、聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij 45)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(TWEEN 60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(TWEEN 80)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(TWEEN 20)和油酸钠。还可以将胆固醇和胆固醇衍生物应用于外用乳剂中并且促进 w/o 乳化。

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

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

局部用药物组合物还可以包含合适的软化剂。软化剂为用于防止或缓解干燥并且用于保护皮肤、指甲、毛发、爪或蹄的物质。有用的软化剂包括,但不限于鲸蜡醇、肉豆蔻酸异丙酯、十八烷醇等。已知各种合适的软化剂并且可以在本文中使用的。例如,参见 Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第 2 版, 第 1 卷, 第 32-43 页(1972)和 Deckner 等的在 1990 年 4 月 24 日授权的美国专利 US4,919,934, 将这两篇文献

完整地引入本文作为参考。这些物质购自 Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ)。

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

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

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

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

当本发明的局部用制剂包含至少一种防腐剂时, 防腐剂的总存在量在约 0.01 - 约 0.5 wt%, 优选约 0.1 - 0.5%, 更优选约 0.03 - 约 0.15。优选防腐剂为对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯按照 5/1 比例的混

合物。当将醇用作防腐剂时，其用量通常为 15 - 20%。

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

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

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

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

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

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

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

局部用药物组合物还可以包含一种或多种合适的溶剂。任何固体物质(溶质)在任何液体物质(溶剂)中溶解的能力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特性时,溶质在溶剂中的溶解度为最大。这就产生了传统的理解“相似相溶”。溶剂的特征可以在于一端为非极性的亲脂性油,而另一端为极性的亲水性溶剂。油溶剂通过范德瓦耳斯相互作用溶解其它非极性物质,而水和其它亲水性溶剂通过离子、偶极或氢键相互作用溶解极性物质。将所有的溶剂从极性最低的,即烃类,诸如癸烷开始连续至最具极性的水列出。溶质在具有等同极性的溶剂中具有其最大的溶解度。因此,就在水中具有最低溶解度的药物而言,极性较低的溶剂会提供改善的溶解度,其中溶剂具有与溶质接近等同的极性,从而提供最大的溶解度。大部分药物具有中间极性且由此在诸如丙二醇或乙醇这类极性显著低于水的溶剂中存在最大的溶解度。如果药物在丙二醇中具有的溶解度(例如 8%(w/w))大于在水中的溶解度(0.1%(w/w)),那么与纯的丙二醇相比,向丙二醇中添加水应降低药物在溶剂混合物中溶解的最大量。向良好的溶剂中添加不良溶剂与在良好的溶剂中的最大溶解度相比会降低在掺合物中的最大溶解度。

当将化合物掺入局部用制剂中时,活性组分在制剂中的浓度受到活性组分在选择溶剂和/或载体中的溶解度的限制。非亲脂性药物一般在药学上可接受的溶剂和/或载体中展示出极低的溶解度。例如,本发明的某些混合物在水中的溶解度低于 0.00025% wt/wt。本发明中的相同化合物在丙二醇或肉豆蔻酸异丙酯中的溶解度可以低于约 2% wt/wt。在本发明的一个实施方案中,二甘醇一乙醚(DGME)为用于溶解式(I)或式(II)的化合物的溶剂。认为用于本发明制剂中的本发明的化合物在 DGME 中具有约 10% wt/wt - 约 25% wt/wt 的溶解度。在另一个实施方案中, DGME 水共溶剂系统用于溶解溶解式(I)或式(II)的化合物。当加入水时, DGME 的溶剂能力下降;然而,可以设计 DGME/水共溶剂系统以便将所需浓度维持在约 0.1% - 约 5% wt/wt 的活性组分。优选活性组分在作为施用的局部用制剂中的存在量在约 0.5% - 约 3% wt/wt 且更优选为约 1% wt/wt。因为 DGME 的挥发性低于水,所以当局部用制剂在施用蒸发,活性剂在

霜剂中变得更可溶。这种增加的溶解度减少了药物在皮肤、指甲、毛发、爪或蹄表面上沉淀导致的生物利用度下降的可能性。

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

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

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

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

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

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

在一个典型的实施方案中，化合物在所述药物制剂中的存在浓度约 0.5% - 约 15%。在一个典型的实施方案中，化合物在所述药物制剂中的存在浓度约 0.1% - 约 12.5%。在一个典型的实施方案中，化合物在所述

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

#### VII. b) 另外的活性剂

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

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

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

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

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

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

有效控制或改变角质化的活性剂包括，但不限于：维 A 酸、他佐罗汀和阿达帕林。

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

在这类组合物中，另外的美容或药学上有效的活性剂，诸如，例如

抗炎药、维生素、抗衰老剂、遮光剂和/或痤疮治疗剂通常为最少的成分(约 0.001% - 约 20%重量或优选约 0.01% - 约 10%重量), 剩余部分为有助于形成所需给药剂型的各种媒介物或载体和加工助剂。

#### VII. c) 测试

用于本发明局部用制剂的优选化合物具有一定的药理学特性。这类特性包括, 但不限于低毒性、低血清蛋白结合率和理想的体外和体内半衰期。该测定方法可用于预测这些理想的药理学特性。用于预测生物利用度的测定方法包括通过人肠细胞单层, 其中包括 Caco-2 细胞单层的转运。可以根据清蛋白结合测定预测血清蛋白结合率。这类测定方法描述在 Oravcova 等的综述中(1996, *J. Chromat. B*677: 1-27)。化合物的半衰期与化合物的剂量频率成反比。可以根据如 Kuhnz 和 Gleschen 所述的微粒体半衰期测定法预测化合物的体外半衰期(*Drug Metabolism and Disposition*, (1998) 第 26 卷, 第 1120-1127 页)。

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

#### VII. d) 给药

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

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

可以根据个体情况调整剂量和间隔以便提供足以维持细菌细胞生长抑制作用的活性部分的血浆水平。通常全身给药的患者剂量在0.1-1000 mg/天范围内，优选1-500 mg/天，更优选10-200 mg/天，甚至更优选100-200 mg/天。就患者体表面积而言，通常的剂量范围在50-91 mg/m<sup>2</sup>/天。

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

提供下列实施例进一步解释本发明。这些实施例并不用来定义或限定本发明的范围。

### 实施例

用 Varian AS 300 光谱仪记录质子 NMR 并且将化学位移报导为在来自四甲基硅烷的低场中的  $\delta$  (ppm)。用 Micromass Quattro II 测定质谱。

### 实施例 1

#### 由化合物 1 制备化合物 3

##### 1.1 羧酸的还原

在 0°C 下向在氮气环境中的 1 (23.3 mmol) 在无水 THF (70 mL) 中的溶液中滴加 BH<sub>3</sub> THF 溶液 (1.0 M, 55 mL, 55 mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌过夜。然后用冰浴再次冷却该混合物并且滴加 MeOH (20 mL) 以便分解过量的 BH<sub>3</sub>。将所得混合物搅拌至无气泡放出且然后加入 10% NaOH (10 mL)。浓缩该混合物并且将残余物与水 (200 mL) 混合且用

EtOAc 萃取。通过硅胶闪蒸塔色谱法纯化来自旋转蒸发的残余物而得到 20.7 mmol 的化合物 3。

### 1.2 结果

下面提供了通过上述方法制备的结构 3 的典型化合物。

#### 1.2.a 2-溴-5-氟苄醇

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.50–7.49 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 5.59 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H) 和 4.46 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H) ppm.

#### 1.2.b 2-溴-5-甲氧基苄醇

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J_1 = 3$  Hz,  $J_2 = 3$  Hz, 1H), 5.43 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H)。

### 实施例 2

#### 由化合物 2 制备化合物 3

##### 2.1. 醛的还原

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

### 2.2 结果

下面提供了通过上述方法制备的结构 3 的典型化合物。

#### 2.2.a 2-溴-5-(4-氟基苯氧基)苄醇

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

#### 2.2.b 2-溴-4-(4-氟基苯氧基)苄醇

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.83 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.48 (t, 1H) 和 4.50 (d, 2H) ppm.

### 2.2.c 5-(4-氟基苯氧基)-1-茛满醇

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

### 2.2.d 2-溴-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄醇

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

可以通过该方法生产的化合物的另外实例包括 2-溴-4-(3-氟基苯氧基)苄醇; 2-溴-4-(4-氟基苯氧基)苄醇; 2-溴-4-苯氧基苄醇; 2-溴-5-(3,4-二氟基苯氧基)苄醇; 2-(2-溴-5-氟基)乙醇; 2-溴-5-氟苄醇; 和 1-溴-2-萘甲醇。

## 实施例 3

### 由化合物 3 制备化合物 4

#### 3.1 保护烷基化

将化合物 3 (20.7 mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) 并且用冰浴冷却至 0°C。向在氮气环境中的该溶液中依次加入  $N,N$ -二-异丙基乙胺 (5.4 mL, 31.02 mmol, 1.5 eq) 和氯甲基甲醚 (2 mL, 25.85 mmol, 1.25 eq)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜并且用  $\text{NaHCO}_3$ -饱和的水且然后用  $\text{NaCl}$ -饱和的水洗涤。通过硅胶闪蒸塔色谱法纯化旋转蒸发后的残余物而得到 17.6 mmol 的化合物 4。

#### 3.2 结果

下面提供了通过上述方法制备的结构 4 的典型化合物。

#### 3.2.a 2-溴-5-氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 2.4 \& 0.6$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.4 \& 2.4$  Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (s, 2H) 和 3.30 (s, 3H) ppm.

### 3.2.b 2-溴-5-氟-1-[1-(甲氧基甲氧基)乙基]苯

$^1\text{H-NMR}$  (300.058 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.43 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.55 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.07 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.25 (dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.8, 5.3$  Hz, 1H)。

### 3.2.c 2-溴-5-氟-1-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯

$^1\text{H-NMR}$  (300.058 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.04 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.77 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.82 (td,  $J = 8.2, 3.2$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 9.4, 2.9$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.8, 5.3$  Hz, 1H)。

### 3.2.d 2-溴-4,5-二氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$  (300.058 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.42 (s, 3H), 4.57 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H)。

### 3.2.e 2-溴-5-氟基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$  (300.058 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.43 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8.2, 4.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H)。

### 3.2.f 2-溴-5-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.48 (dd,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J_1 = 3$  Hz,  $J_2 = 3$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.74 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 3.32 (d,  $J = 2.1$  Hz, 3H) ppm。

### 3.2.g 1-苄基-1-(2-溴苯基)-1-(甲氧基甲氧基)乙烷

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.70-7.67 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 6H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 3H) 和 1.63 (s, 3H) ppm。

### 3.2.h 2-溴-6-氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.43 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.76 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.18 (td,  $J =$

8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.40(d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

3.2.i 2-溴-4-(4-氟苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.84(d, 2H), 7.56(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.19-7.12(m, 3H), 4.69(s, 2H), 4.56(s, 2H) 和 3.31(s, 3H) ppm。

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

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.19(s, 6H), 0.98(s, 9H), 3.43(s, 3H), 4.59(s, 2H), 4.75(s, 2H), 6.64(dd,  $J = 8.5, 2.9$  Hz, 1H), 6.98(d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.36(d,  $J = 8.5$  Hz, 1H)。

3.2.k 2-溴-5-(2-氟苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.41(s, 3H), 4.64(s, 2H), 4.76(s, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.16(td,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.28(d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.49(ddd,  $J = 8.8, 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.56(d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.67(dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H)。

3.2.l 2-溴-5-苯氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.40(s, 3H), 4.62(s, 2H), 4.74(s, 2H), 6.80(dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 7.01(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.12(t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.19(d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.35(t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.48(d,  $J = 8.5$  Hz, 1H)。

可以通过该方法生产的化合物的另外实例包括 2-溴-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-甲基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-(甲氧基甲氧基甲基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 1-溴-2-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-氟-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-苯基-1-(2-溴苯基)-1-(甲氧基甲氧基)乙烷; 2-溴-5-(4-氟苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-(3-氟苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-(4-氟苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-4-苯氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯; 2-溴-5-(3,4-二氟苯氧基)-1-(甲氧基甲氧基甲基)苯。

实施例 4

## 由化合物 4 通过化合物 5 制备 I

### 4.1 金属化和硼化

向在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下和氮气环境中的 4 (17.3 mmol) 在无水 THF (80 mL) 中的溶液中滴加叔丁基锂或正丁基锂 (11.7 mL) 并且该溶液变棕色。然后一次注射  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (1.93 mL, 17.3 mmol) 并且除去冷却浴。将该混合物在搅拌下逐步温热 30 分钟且然后使用水浴搅拌 2 小时。在添加 6N HCl (6 mL) 后, 将该混合物在室温下搅拌过夜并且如通过 TLC 分析所示有约 50% 水解发生。将该溶液旋转蒸发并且将残余物溶于 MeOH (50 mL) 和 6N HCl (4 mL) 中。将该溶液回流 1 小时并且如通过 TLC 分析所示水解完全。旋转蒸发得到残余物, 将其溶于 EtOAc 中, 用水洗涤, 干燥且然后蒸发。通过硅胶闪蒸塔色谱法纯化粗产物而得到具有 80% 纯度的固体。通过用己烷洗涤进一步纯化固体而得到 7.2 mmol 的 I。

### 4.2 结果

下面提供了结构 I 的例举化合物的分析数据。

#### 4.2.a 5-氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (benzoxaborole) (C1)

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

#### 4.2.b 1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C2)

M. p.  $83-86^{\circ}\text{C}$ 。MS (ESI):  $m/z = 135$  (M+1, 正) 和  $133$  (M-1, 负)。HPLC (220 nm): 95.4% 纯度。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.14 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H) 和 4.97 (s, 2H) ppm。

#### 4.2.c 5-氟-1,3-二氢-1-羟基-3-甲基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C3)

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

1H), 7.70 (dd,  $J = 8.2, 5.9$  Hz, 1H), 9.14 (s, 1H)。

4.2.d 6-氟-1-羟基-1,2,3,4-四氢-2,1-苯氧杂炔基硼  
(benzoxaborine) (C4)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.86 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.04 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.69 (dd,  $J = 8.2, 7.2$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)。

4.2.e 5,6-二氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C5)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.94 (s, 2H), 7.50 (dd,  $J = 10.7, 6.8$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 9.7, 8.2$  Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)。

4.2.f 5-氟基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C6)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 5.03 (s, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H)。

4.2.g 1,3-二氢-1-羟基-5-甲氧基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C7)

M. p. 102-104 °C。MS ESI:  $m/z = 165.3$  (M+1) 和 162.9 (M-1)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.95 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm。

4.2.h 1,3-二氢-1-羟基-5-甲基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C8)

M. p. 124-128 °C。MS ESI:  $m/z = 148.9$  (M+1) 和 146.9 (M-1)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.05 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm。

4.2.i 1,3-二氢-1-羟基-5-羟甲基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C9)

MS:  $m/z = 163$  (M-1, ESI-)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.08 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.53 (d, 2H) ppm。

4.2.j 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C10)

M. p. 110-114 °C。MS ESI:  $m/z = 150.9$  (M-1)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 6$  Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.95 (s, 2H) ppm。

4.2.k 1,3-二氢-2-氧杂-1-环戊[á]萘 (C11)

M. P. 139–143 °C。MS ESI:  $m/z = 184.9 (M+1)$ 。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J_1 = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 0.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.59–7.47 (m, 3H), 5.09 (s, 2H) ppm。

4.2.1 7-羟基-2,1-氧杂环戊硼烷并[5,4-c]吡啶 (C12)

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

4.2.m 1,3-二氢-6-氟-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C13)

M. p. 110–117.5 °C。MS (ESI):  $m/z = 151 (M-1, \text{负})$ 。HPLC (220 nm): 100%纯度。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.29 (td, 1H) 和 4.95 (s, 2H) ppm。

4.2.n 3-苄基-1,3-二氢-1-羟基-3-甲基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C14)

MS (ESI):  $m/z = 239 (M+1, \text{正})$ 。HPLC: 在220 nm下99.5%纯度且在254 nm下95.9%纯度。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.89 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 3H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.09–7.05 (m, 3H), 6.96–6.94 (m, 2H), 3.10 (d, 1H), 3.00 (d, 1H) 和 1.44 (s, 3H) ppm。

4.2.o 3-苄基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C15)

MS (ESI+):  $m/z = 225 (M+1)$ 。HPLC: 在220 nm下93.4%纯度。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.08 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.35–7.14 (m, 7H), 5.38 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H) 和 2.77 (dd, 1H) ppm。

4.2.p 1,3-二氢-4-氟-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C16)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 5.06 (s, 2H), 7.26 (ddd,  $J = 9.7, 7.9, 0.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (td,  $J = 8.2, 4.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 9.41 (s, 1H)。

4.2.q 5-(4-氟基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C17)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.95 (s, 2H), 7.08 (dd,  $J = 7.9$ , 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 9.22 (s, 1H)。

4.2.r 6-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C18)

M. p. 148–151°C. MS :  $m/z = 252$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 250$  (M-1) (ESI-)。HPLC: 在 254 nm 下 100% 纯度且在 220 nm 下 98.7% 纯度。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.26 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H) 和 4.99 (s, 2H) ppm。

4.2.s 6-(3-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C19)

M. p. 146–149°C. MS :  $m/z = 252$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 250$  (M-1) (ESI-)。HPLC: 在 254 nm 下 100% 纯度且在 220 nm 下 97.9% 纯度。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.21 (s, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H) 和 4.98 (s, 2H) ppm。

4.2.t 6-(4-氯苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C20)

M. p. 119–130°C. MS :  $m/z = 261$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 259$  (M-1) (ESI-)。HPLC: 在 254 nm 下 100% 纯度且在 220 nm 下 98.9% 纯度。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.18 (s, 1H), 7.45–7.41 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.01 (d, 2H) 和 4.96 (s, 2H) ppm。

4.2.u 6-苯氧基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C21)

M. p. 95–99°C. MS :  $m/z = 227$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 225$  (M-1) (ESI-)。HPLC: 在 254 nm 下 100% 纯度且在 220 nm 下 98.4% 纯度。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.17 (s, 1H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.19–7.09 (m, 2H), 6.99 (d, 2H) 和 4.96 (s, 2H) ppm。

4.2.v 5-(4-氰基苄氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C22)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 4.90 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.98 (dd,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)。

4.2.w 5-(2-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C23)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.32 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J = 9.1, 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H)。

4.2.x 5-苯氧基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C24)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 4.91 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 9.11 (s, 1H)。

4.2.y 5-[4-(N,N-二乙氨基甲酰基)苯氧基]-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C25)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 1.08 (br s, 6H), 3.1-3.5 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 9.15 (s, 1H)。

4.2.z 1,3-二氢-1-羟基-5-[4-(吗啉代羰基)苯氧基]-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C26)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 3.3-3.7 (m, 8H), 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 9.16 (s, 1H)。

4.2.aa 5-(3,4-二氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C27)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 4.97 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H),

8.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 9.26 (s, 1H)。

4.2.ab 6-苯硫基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼酸钾钠  
(C28)

M. p. 121–124°C. MS :  $m/z = 243$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 241$  (M-1) (ESI-)。 HPLC: 在254 nm下99.6%纯度且在220 nm下99.6%纯度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.25 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 3H) 和 4.98 (s, 2H) ppm。

4.2.ac 6-(4-三氟甲氧基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼酸钾钠 (C29)

M. p. 97–101°C. MS:  $m/z = 311$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 309$  (M-1) (ESI-)。 HPLC: 在254 nm下100%纯度且在220 nm下100%纯度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H) 和 4.97 (s, 2H) ppm。

4.2.ad 5-(N-甲基-N-苯基磺酰氨基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼酸钾钠 (C30)

M. p. 85–95°C. MS:  $m/z = 304$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 302$  (M-1) (ESI-)。 HPLC: 在254 nm下96.6%纯度且在220 nm下89.8%纯度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.23 (s, 1H), 7.72–7.63 (m, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.91 (s, 2H) 和 3.14 (s, 3H) ppm。

4.2.ae 6-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼酸钾钠 (C31)

M. p. 126–129°C. MS :  $m/z = 257$  (M+1) (ESI+) 和  $m/z = 255$  (M-1) (ESI-)。 HPLC: 在254 nm下98.4%纯度且在220 nm下98.4%纯度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.14 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.93 (s, 2H) 和 3.73 (s, 3H) ppm。

4.2.af 6-(4-甲氧基苯硫基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼

硫酸钾钠 (C32)

M. p. 95-100°C. MS:  $m/z = 272 (M^+)$ ,  $273 (M+1) (ESI^+)$  和  $m/z = 271 (M-1) (ESI^-)$ 。 HPLC: 在254 nm下100%纯度且在220 nm下99.2%纯度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.98 (d, 2H), 4.93 (s, 2H) 和 3.76 (s, 3H) ppm。

4.2. ag 6-(4-甲氧基苯基磺酰基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧

杂硼硫酸钾钠 (C33)

M. p. 180-192°C. MS:  $m/z = 305 (M+1) (ESI^+)$  和  $m/z = 303 (M-1) (ESI^-)$ 。 HPLC: 在254 nm下96.8%纯度且在220 nm下95.5%纯度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.02 (s, 2H) 和 3.80 (s, 3H) ppm。

4.2. ah 6-(4-甲氧基苯基亚磺酰基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯

氧杂硼硫酸钾钠 (C34)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 5.00 (s, 2H) 和 3.76 (s, 3H) ppm。

4.2. ai 5-三氟甲基-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠

(C35)

M. p. 113-118°C. MS:  $m/z = 203 (M+1) (ESI^+)$  和  $m/z = 201 (M-1) (ESI^-)$ 。 HPLC: 在254 nm下100%纯度且在220 nm下100%纯度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.48 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, 1H) 和 5.06 (s, 2H) ppm。

4.2. aj 4-(4-氟基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫

酸钾钠 (C36)

为了进行4-氟苄腈与取代的苯酚之间的偶联反应而得到原料2, 参见 Igarashi, S. 等 *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (2000), 48(11), 1689-1697。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 4.84 (s, 2H), 7.08 (d, J = 8.2

Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H)。

#### 4.2. ak 5-(3-氟基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C37)

为了进行3-氟苜睛与取代的苯酚之间的偶联反应而得到原料2, 参见Li, F.等, *Organic Letters*(2003), 5(12), 2169-2171。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ( $\text{ppm}$ ) 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

#### 4.2. a1 5-(4-羧基苯氧基)-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C38)

向 C17 中获得的 5-(4-氟基苯氧基)-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (430 mg, 1.71 mmol) 在乙醇 (10 mL) 内的溶液中加入 6 mol/L 氢氧化钠 (2 mL) 并且将该混合物回流 3 小时。加入盐酸 (6 mol/L, 3 mL) 并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (乙酸乙酯), 随后与二异丙醚一起研磨而得到靶子化合物 (37 mg, 8%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 4.94 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.8 (br s, 1H)。

#### 4.2. am 1-羟基-5-[4-(四唑-1-基)苯氧基]-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C39)

将 5-(4-氟基苯氧基)-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (200 mg, 0.797 mmol)、叠氮化钠 (103 mg, 1.59 mmol) 和氯化铵 (85 mg, 1.6 mmol) 在  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的混合物在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 2 天。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用水和盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (乙酸乙酯), 随后与乙酸乙酯一起研磨而得到靶子化合物 (55 mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 9.18 (br s, 1H)。

## 实施例 5

### 由 2 通过 6 制备 I

#### 5.1 催化硼化, 还原和环化

将 2 (10.0 mmol)、双(频哪醇酸)二硼 (2.79 g, 11.0 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (250 mg, 3 mol%) 和乙酸钾 (2.94 g, 30.0 mmol) 在 1,4-二噁烷 (40 mL) 中的混合物在 80°C 下搅拌过夜。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂。将粗产物溶于四氢呋喃 (80 mL), 然后加入高碘酸钠 (5.56 g, 26.0 mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 加入 2N HCl (10 mL) 并且将该混合物在室温下搅拌过夜。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且用醚处理残余物而得到 6.3 mmol 的相应硼酸。向获得的硼酸 (0.595 mmol) 在甲醇 (5 mL) 内的溶液中加入硼氢化钠 (11 mg, 0.30 mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤有机层并且用无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到 0.217 mmol 的 I。

#### 5.2 结果

下面提供了结构 I 的典型化合物的分析数据。

##### 5.2.a 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯氧杂硼硫酸钾钠 (C10)

在 4.2.j 中列出了该化合物的分析数据。

## 实施例 6

### 由化合物 3 制备化合物 I

#### 6.1 单罐硼化和环化

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

## 6.2 结果

下面提供了结构 I 的典型化合物的分析数据。

### 6.2.a 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯氧杂硼酸钾钠 (C10)

在 4.2.j 中列出了该化合物的分析数据。

#### 实施例 7

#### 由化合物 3 制备化合物 I

##### 7.1 单罐硼化和使用蒸馏环化

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

## 7.2 结果

下面提供了结构 I 的典型化合物的分析数据。

### 7.2.a 1,3-二氢-5-氟-1-羟基-2,1-苯氧杂硼酸钾钠 (C10)

在 4.2.j 中列出了该化合物的分析数据。

#### 实施例 8

#### 由化合物 7 制备化合物 8

##### 8.1 溴化

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

#### 实施例 9

#### 由化合物 8 制备化合物 3

### 9.1 羟基化

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

### 9.2 结果

下面提供了通过上述方法制备的结构 3 的典型化合物。

#### 9.2.a 2-溴-5-氟基苄醇

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 5.67 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.80 (s,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

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

#### 实施例 10

#### 由化合物 2 制备化合物 9

### 10.1 反应

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

## 实施例 11

### 步骤 13 的制备步骤

#### 11.1 反应

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

## 实施例 12

### 由化合物 Ia 制备化合物 Ib

#### 12.1 反应

向化合物 Ia 在甲苯内的溶液中加入氨基醇并且收集沉淀的固体而得到化合物 Ib。

#### 12.2 结果

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

##### 12.2a (C40)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 2.88 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.75 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.77 (br, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.31 (td,  $J=7.2, 1.2$  Hz, 1H)。

## 实施例 13

### 制剂

可以使用在下列三种涂料 (漆, lacquer) 制剂中任意一种中的治疗有效量的式 (I) 或 (II) 的化合物和一种溶剂制剂, 给予患者本发明的化合物。该涂料溶液提供了良好的耐久性, 而溶剂制剂提供了良好的便于使用性。还可以使用喷雾剂、油漆 (paint-on lacquer)、滴剂等施用这些化合物。

1. 20%丙二醇; 70%乙醇; 10%本发明的化合物;
2. 70%乙醇; 20%聚(乙烯基甲基醚-交替(alt)-马来酸一丁酯); 10%本发明的化合物;
3. 56%乙醇; 14%水; 15%聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯); 5%癸二酸

二丁酯; 10%本发明的化合物;

4. 55%乙醇; 15%乙酸乙酯; 15%聚(乙酸乙烯酯); 5%癸二酸二丁酯; 10%本发明的化合物。

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

#### 实施例 14

##### 抗真菌 MIC 测试

所有 MIC 测试均遵循 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 对酵母和丝状真菌的抗微生物的指导原则 (Pfaller 等, NCCLS 公开号 M38-A - Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS; 2002 (Vol. 22, No. 16), 但鳞斑霉属的种类除外, 将其在豚培养基中培育 (Nakamura 等, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44(8) 第 2185-2186 页)。MIC 的测试结果如附图 1 中所示。

#### 实施例 15

##### 角蛋白试验

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

几种本发明化合物在有和没有 5% 角蛋白存在下对 *T. rubrum* 的 MIC 数据比较如附图 1 中所示。

#### 实施例 16

##### (C10) 抗真菌活性谱

(C10) 是为用作局部用抗真菌治疗研发的新化合物。本研究的目的在于测定 (C10) 对 19 种测试真菌菌株的最低抑制浓度 (MIC), 其中包括: 烟曲霉 (*A. fumigatus*)、白色假丝酵母 (*C. albicans*, 酮康唑敏感性和抗性株)、*Candida glabrata* (*C. glabrata*)、克鲁斯氏假丝酵母 (*C.*

krusei)、新型隐球酵母 (*C. neoformans*)、近平滑假丝酵母 (*C. parapsilosis*)、热带假丝酵母 (*C. tropicalis*)、絮状表皮癣菌 (*E. floccosum*)、茄病镰孢 (*F. solani*)、比糠状鳞斑霉 (*M. furfur*)、*Malassezia pachydermatis* (*M. pachydermatis*)、*Malassezia sympodialis* (*M. sympodialis*)、*Microsporum audouinii* (*M. audouinii*)、犬小孢子菌 (*M. canis*)、石膏状小孢子菌 (*M. gypseum*)、须发癣菌 (*T. mentagrophytes*)、深红色发癣菌 (*T. rubrum*)、削断发癣菌 (*T. tonsurans*)。在接触不同浓度的 (C10) 后评价真菌生长。此外，还测定了在有 5% 角蛋白粉末存在下 (C10) 对 *T. rubrum* 的 MIC 和 (C10) 对 *T. rubrum* 和 *T. mentagrophytes* 的最低杀真菌浓度 (MFC)。将环吡酮和/或特比萘芬和/或氟康唑和/或伊曲康唑用作对比物并且按照类似方式测试。在 NAEJA Pharmaceutical, Inc. 进行这些研究。

#### 材料和方法

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

所有 MIC 测试均遵循 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 对酵母和丝状真菌的抗微生物的指导原则 (Pfaller 等, 2002)，但鳞斑霉属的种类除外，将其在豚培养基中培育 (Nakamura 等, 2000)。将微量培养基稀释方法用于测试 (C10) 对 19 种测试真菌菌株的体外活性。简言之，将化合物溶于 DMSO 并且用无菌水稀释成操作储备溶液。在 96-孔板中制备操作储备溶液的 2 倍连续稀释液并且加入培养基。培养基为 RPMI, RPMI + MOPS, 改进的 RPMI 或改进的豚培养基。用真菌混悬液接种平板而得到  $0.5-2.5 \times 10^3$  个细胞/mL 的酵母或  $0.4-5 \times 10^4$  CFU/mL 的丝状真菌的最终接种物大小且然后在 35 °C 下培育 24-168 小时。DMSO 的终浓度不超过 5%。将 MIC 定义为与不含药物的对照组相比导致生长减少 90% 以上的最低浓度。将 MFC 定义

为与不含药物的对照组相比杀灭 90%以上真菌的最低浓度。

### 结果和结论

(C10)和参比化合物对 19 种真菌菌株的 MIC 结果如附图 2 中所示。AN2690 对 2 种真菌菌株的 MFC 结果如表 2 中所示。(C10)具有的对所测试的所有真菌的 MIC 值在 0.25 - 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  范围内。向培养基中添加 5% 角蛋白粉末不会影响对 *T. rubrum* 的 MIC。(C10)具有对 *T. rubrum* 和 *T. mentagrophytes* 的杀真菌活性,其 MFC 值分别为 8 和 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。参比化合物具有 NCCLS 定义范围的 MIC 值。

### 实施例 17

通过 LC/MS/MS, 测定本发明化合物的溶解度、稳定性和 Log P

通过下列方法测定测定 C10 的溶解度、室温稳定性和 Log P。

试剂和标准品:

乙醇: 200 试验 ACS 级 (EM Science, Gibbstown, NJ, USA); 辛醇 (辛醇): 辛醇 (Octyl alcohol) (EM Science, Gibbstown, NJ, USA); 乙腈: HPLC 级 (Burdick & Jackson, Muskegon, MI, USA); 乙酸铵: 批号 3272X49621 (Mallinckrodt, Phillipsburg, NJ, USA); C10: 批号 A032-103 (Anacor Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, USA); 对-硝基苯酚 (PNP): 批号 OGN01 (TCI America, Portland, OR, USA); 水: 去离子水 (来自微孔系统, Billerica, MA, USA)。

### 溶解度

通过将正辛醇和水的混合物剧烈搅拌达 12 小时将两种溶剂彼此预饱和并且使该混合物分离。通过将 10  $\mu\text{L}$  20, 40, 200, 1000 和 5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  在 DMSO 内的 C10 中添加到预饱和的正辛醇或水中测定在各溶剂中的溶解度。将样品涡旋 10 秒后,以约 3000 rpm 将样品离心 10 分钟。进行视觉检查以便确定样品是否澄清或在管底部上是否已经形成沉淀。

### Log P

将 2X 终浓度的 C10 (10  $\mu\text{L}$  的 5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 加入到 0.5 mL 预饱和的正辛醇中并且混合。加入等体积 (0.5 mL) 的预饱和的水,涡旋混合且然后在旋转振荡器上混合 1 小时和 24 小时,在约 25  $^{\circ}\text{C}$  下按照一式三份进

行。通过在约 2000 rpm 下离心 5 分钟分离有机层和水层。取出 25  $\mu\text{L}$  辛醇(上)层并且置于预先标记的试管中。取出 25  $\mu\text{L}$  水层(下), 谨慎避免辛醇污染并且置于预先标记的试管中。

#### 在室温下的稳定性

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

#### 提取操作 C10

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

#### 计算

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

按照下述等式计算分配系数(P):

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

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

结果:

正如表 17A 中所示, C10 在辛醇和水二者中的溶解度在测试浓度范围内极佳。

表 17A. C10 在水和辛醇中的溶解度

靶向浓度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	水观察	辛醇观察
0.800	澄清	澄清
4.00	澄清	澄清
20.0	澄清	澄清
100	澄清	澄清

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

表 17B. C10 的 Log P

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

在不进行连续混合的情况下的 24 小时内，在室温下开始对 C10 的稳定性研究。表 17C 表示在纯水和辛醇中的 C10 在 24 小时内保持稳定。

表 17C. 24 小时后在室温下 C10 的水和辛醇稳定性

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

## 实施例 18

### C10 透入人指甲的测定

基于 Hui 等, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(1): 189-195 (2002) 中的方案 (“Hui 方案”) 进行两次指甲穿透研究。本研究的目的在于测定和比较在媒介物中的 C10 与在市售涂料 (Penlac<sup>®</sup>) 中的 8% 环吡酮 (以 w/w 计) 在体外穿透和分布入人甲板。

### 材料和方法

#### 测试制品和剂型

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

本研究由两组组成。剂型组成(重量%)如下:

4 组中的放射性标记的活性化合物。

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

\* A = C10 组, C = 环吡酮组

人指甲

从成年人尸体中采集健康人指甲板并且储存在 0 - 4<sup>0</sup>C 的密闭的容器中。在实验前,用生理盐水缓慢洗涤甲板以除去任何污染物,通过将它们置于用生理盐水浸湿的布上 3 小时再水化。将指甲样品随机选入 4 组中。

给药和表面洗涤操作步骤

剂量制备:

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

实验操作步骤:

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

W = 给药前每天一次 (9 ~ 10 AM)。

D = 每天一次 (9 ~ 10 AM)。

C = 在局部给药前表面洗涤后改变/取样棉球。

N = 指甲取样。

### 洗涤操作步骤

清晨在下次给药前 10 分钟开始表面洗涤，如下在一个周期中用棉签洗涤指甲表面：

a 用无水乙醇浸湿棉签，然后

a 用无水乙醇浸湿棉签，然后

a 用 50% IVORY 液体皂浸湿棉签，然后

a 用蒸馏水浸湿棉签，然后

a 用蒸馏水浸湿最后的棉签。

收集来自每个周期的每个指甲的洗涤样品并且通过将棉签折断入

闪烁玻璃瓶收集。将 3.0 mL 甲醇等分试样加入到每一小瓶中以便提取测试物质。用液体闪烁计数器测定每一样品的放射性。

### 培育系统

将特氟隆单腔室扩散池(PermeGear, Inc., Hellertown, PA)用于容纳每个指甲。为了接近生理条件,将用 0.1 mL 生理盐水浸湿的小棉球置于腔室内并且用作甲床且为甲板提供潮湿。每 3 天通过入口将 0.1 mL 生理盐水注入腔室以保持棉球湿润。将甲板置于接受器(1.0 cm 直径和 0.5 cm 高)的内部边缘上。指甲的前侧(内部)表面面向下放置并且置于湿棉球上。将池置于平台上充满了磷酸钠溶液的大玻璃贮槽中以保持池的恒定湿度为 40%。

### 取样仪器

指甲取样仪器具有两部分,即指甲样品台和钻头。指甲取样台由铜制指甲固定器、三个调整器和指甲粉俘获器组成。三个调整器能够在垂直方向上运动。第一个粗调整器(在上部)用于改变铜制池并且从俘获器中取粉末样品。另外两个调整器(下部)用于取样过程。第二个粗调整器能够运动 25 mm 并且精细的调整可以提供 0.20 mm 运动。指甲粉俘获器位于铜制池与截止器之间。俘获器的内部形状为倒置的漏斗并且漏斗末端与真空连接。通过将圆形滤纸放入漏斗内部,在取样过程中在滤纸上俘获指甲粉样品。

### 取样操作步骤

在完成培育期后,将甲板从扩散池转入澄清铜制指甲固定器以便进行取样过程。将甲板倒置,使得前侧(甲床)表面面向上和背侧(外侧)给药表面面向下。铜制指甲固定器具有开口,此时它位于台的上部。当取样过程开始时,调整粗调整器以便将台的位置移动至甲板恰好接触截止器的顶端。然后启动钻头并且启动精细调整器以便将台推进至更接近钻头,取出指甲芯样品。在上述过程后,从指甲的前侧(甲床)表面中心处收集深约 0.40 - 0.50mm 且直径为 7.9 mm 的粉末状指甲样品。

将粉末状指甲样品采集入玻璃闪烁小瓶并且称重。将 5.0 mL Packard soluene-350(Packard Instrument Company, Meriden, CT)

的等分试样加入到闪烁小瓶中以便溶解粉末。将指甲中心的上部，中间和背侧层，其中包括剂量施用面积切成直径与取样区域相同且然后放入含有 5.0 mL packard soluene-350 的玻璃闪烁小瓶内。另外将指甲的剩余部分置于含有 5.0 mL packard soluene-350 的玻璃闪烁小瓶中。

根据在钻孔和采集粉末中心部分前后甲板的重量差异，测定取出的指甲样品的量。

### 放射性测定

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

### 数据分析

通过手动将所有样品计数 (表示为 dpm) 转制成计算机化的表格程序 (Microsoft Excel)。将与指甲、垫料材料和洗涤样品的单个值和平均值 ( $\pm$  S.D.) 的量表示为每一时间点处的 dpm,  $\mu\text{Ci}$ , 给药剂量百分比和 mg 当量。由基于每一 [ $^{14}\text{C}$ ]-测试化学品的比活性数值计算  $^{14}\text{C}$ -标记的测试化学品的浓度。从制备中获得局部用制剂中未标记的测试化学品的浓度信息。测试化学当量的总浓度为  $^{14}\text{C}$ -标记的测试化学品浓度和未标记的测试化学品浓度的总和。根据基于样品的放射性和总 mg 测试化学当量和测试化学品的放射性之比的那些值计算每个指甲样品中测试化学当量的总量值。通过除以样品重量进一步校准数据。通过斯氏 t-检验来分析来自每两组的指甲样品的统计学显著性。

### 术语

前侧/中间中心: 从约 0.3 - 0.5 mm 深的内表面 (朝向甲床) 中心

至表面对粉状指甲样品钻孔。区域在指甲位置给药部位下，但不包括给药的表面(背侧指甲表面)。

背侧/中间中心：紧邻给药部位的区域。

指甲剩余部分：未给药的指甲的剩余部分。

支撑床：棉球位于扩散池的特氟隆腔室内以便对甲板提供潮湿并且还可以接受通过甲板穿透的化学品。

表面洗涤：在给药部位表面上的乙醇(或其它有机溶剂)和皂/水洗涤。

环：塑料环位于甲板上部以防止从给药部位渗漏到甲板的剩余部分上或池室的内部。

池的洗涤：扩散池内部乙醇(或其它有机溶剂)和皂/水洗涤。

结果

指甲样品的特征

就两组(A组和C组)而言，收集全甲板厚度、通过截止器取出的前侧表面芯样品的深度、全指甲厚度百分比和粉状指甲样品的实际重量。在两组之间未发现统计学差异( $P > 0.05$ )。

指甲中重量校准的C10和环吡酮当量

附图3表示在指甲样品的每部分(层)中的概述的校准药物当量。在重量校准后，在背侧/中间中心、前侧/中间中心和指甲样品剩余部分中的C10当量浓度明显高于环吡酮当量浓度( $p \leq 0.002$ )。

在棉球指甲支撑床中的C10和环吡酮当量

附图4表示在支撑床棉球样品中概述的C10和环吡酮当量。与在甲板样品中重量校准的C10当量类似，A组中每个棉球样品中C10当量的绝对量(14天给药后)明显高于C组中环吡酮的绝对量( $p \leq 0.004$ )。这两种测试化学品之差异为250倍。

14-天治疗后 $[^{14}\text{C}]$ -C10和 $[^{14}\text{C}]$ -环吡酮的放射性的质量平衡

表5表示从洗涤、指甲样品或支撑床棉球样品中概述的放射性收率。在A组和C组中碳-14的累积放射性收率分别为施用剂量的 $88 \pm 9.21$ 和 $89 \pm 1.56\%$ 。放射性标记物质占88%。

## 结论

在本研究中，使用 4 种不同给药和洗涤方法研究了在 Anacor 局部用制剂和 [<sup>14</sup>C]-环吡酮(在市售涂料中 8% w/w) 中的 [<sup>14</sup>C]-C10 透入人指甲的透入率。

结果表明与 [<sup>14</sup>C]-环吡酮相比，更大量的 [<sup>14</sup>C]-C10 透入指甲更深的部分。表 3 和 4 表示 A 组中指甲层和棉球支撑床的前侧/中间中心内 [<sup>14</sup>C]-C10 当量的量在 14-天给药期后在统计学意义上高于 ( $p \leq 0.002$ ) C 组。

## 实施例 19

### C10 透入人指甲的测定

本研究的目的在于在全规模实验中使用 MedPharm's TurChub®模型评价并且比较 C10 在简单媒介物中的甲周(perungual)吸收(参见 <http://www.medpharm.co.uk>; specifically <http://www.medpharm.co.uk/downloads/Skin%20and%20nail%20dec%202003.pdf>; viewed February 14, 2006)。进行 6 次包括 C10 的试验并且将制剂 Y(在商品涂料中 8% 环吡酮(以 w/w 计)和 Z(Locory, 在商品涂料中 5%阿莫罗芬(以 w/v 计)用作参比制剂。

下列物质用于这些实验。在不进行任何改变的情况下使用这些物质。

在 5 天总期限内每天将剂量为在 50: 50 丙二醇: 乙酸乙酯中 40  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$  的 C10 测试化合物施用于全厚度指甲样品上。还施用相同剂量的参比制剂。

### 抑制实验的 TurChub® Zone

使用抑制测定区，测试安慰剂、在媒介物中的试验项目 C10 和参比制剂 Y 和 Z 在通过全厚度人指甲后对深红色发癣菌(*T. rubrum*)生长的抑制作用。

### 制剂功效测试

附图 5-9 表示获自抑制试验的 TurChub 区的结果。可以观察到 C10 为有效的抗真菌剂，它可以穿透全厚度指甲以便引起对靶生物体 *T.*

rubrum 的作用。使用参比制剂 Y 和 Z 或安慰剂未观察到对 C10 观察到的抑制区。将使用 C10 的实验重复第二次以便证实该结果并且可以从附图 6 和 7 中观察到 C10 在第一次实验中表现出 100%，67%，46%，57%，38% 和 71% 的抑制区并且在第二次实验中表现出 74%，86%，100%，82%，100% 和 84% 的抑制区。从观察到的第一个生长点的指甲中取测定值。

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

### 实施例 20

#### C10 透入人指甲的测定：剂量响应

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

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

可以理解本文所述的实施例和实施方案仅用于解释目的并且提示本领域技术人员可以对依据它们进行各种变型或改变且均属于本说明书的实质和范围以及和待批权利要求的范围。为所有目的而将本文引述的所有公开文献、专利和专利申请完整地引入本文作为参考。

	MIC (ug/mL)							
	白色假丝酵母ATCC 90028	白色假丝酵母F66	新型隐球酵母F285	烟曲霉ATCC 13073	须发癣菌F311	啤酒糖酵母ANAS09	深红色发癣菌F296	深红色发癣菌F296 w/ 5%角蛋白
C1	1	2	2	1	2	0.5	1	1
C2	2	0.5	1	2	4		8	8
C3	16	32	32	16	16	4	32	
C4	64	64	> 64	32	32	8	32	
C5	4	8	2	2	4	0.25	4	
C6	8	16	8	16	16	64	16	
C7	> 64	> 64	> 64	> 64	32	4	64	
C8	2	2	8	2	4	2	8	
C9	> 64	> 64	> 64	> 64	64	>64	64	

图1A

C10	0.5	0.5	0.25	0.25	≤0.5	<0.06	1	2
C11	32	32	32	32	2	2	4	
C12	256					>64		
C13	16					2	16	
C16	32					8	16	
C17	64	64	64	16	4	16	8	
C18						2		
C19						0.5	8	
C20						8		
C21						4		
C22						>64		
C23						>64		

图1B

C24						16		
C25						>64		
C26						>64		
C27						>64		
C28						<0.06	4	
C31						8		

图1C

真菌	使用的培养基	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
		(C10)	环吡酮	特比萘芬	氟康唑	伊曲康唑
烟曲霉 ATCC 13073	RPMI	0.25	nt	nt	>64	0.25
白色假丝酵母 ATCC 90028	RPMI	1	0.5	nt	0.25	$\leq 0.12$
白色假丝酵母 F56	RPMI	0.5	nt	nt	>64	0.25
<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	RPMI + MOP <sub>s</sub>	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	64	nt	$\leq 0.5$
克鲁斯氏假丝酵母 ATCC 44507	RPMI + MOP <sub>s</sub>	1	$\leq 0.5$	64	nt	$\leq 0.5$
新型隐球酵母 F285	RPMI	0.25	nt	nt	2	$\leq 0.12$
近平滑假丝酵母 ATCC 22019	RPMI + MOP <sub>s</sub>	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$
热带假丝酵母 ATCC 13803	RPMI + MOP <sub>s</sub>	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	256	nt	1
絮状表皮癣菌 ATCC 52066	RPMI + MOP <sub>s</sub>	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$
茄病镰孢 ATCC 36031	RPMI + MOP <sub>s</sub>	$\leq 0.5$	4	64	nt	>256
桃瓣状链孢霉 ATCC 44344	豚	1	$\leq 0.5$	2	nt	$\leq 0.5$
<i>M. Pachydermatis</i> ATCC 96746	豚	1	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$
<i>M. Symptodialis</i> ATCC 44031	豚	1	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$
<i>M. audouinii</i> ATCC 42558	RPMI + MOP <sub>s</sub>	2	1	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$
大小孢子菌 ATCC 10214	RPMI + MOP <sub>s</sub>	2	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$
石膏状小孢子菌 ATCC 24103	RPMI + MOP <sub>s</sub>	2	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$
须发癣菌 F311	RPMI + MOP <sub>s</sub>	1	0.5	$\leq 0.5$	32	$\leq 0.12$
深红色发癣菌 F296	RPMI + MOP <sub>s</sub>	1	1	$\leq 0.5$	1	$\leq 0.12$
深红色发癣菌 F296	RPMI + MOP <sub>s</sub> + 5%角蛋白粉	2	1	nt	1	nt
削断发癣菌 ATCC 28942	RPMI + MOP <sub>s</sub>	2	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	nt	$\leq 0.5$

nt = 未测试

图 2A

真菌	使用的培养基*	MFC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
		(C10)	环吡酮	特比萘芬	伊曲康唑
须发癣菌F311	RPMI + MOPs	16	1	$\leq 0.5$	4
深红色发癣菌F296	RPMI + MOPs	8	2	$\leq 0.5$	4

图 2B

指甲样品	为mg当量/g指甲样品的放射性		
	A组 (C10)	C组 (环吡酮)	P值 (t-检验)
背侧/中间中心	25.65 ± 8.80	7.40 ± 3.47	0.0008
前侧/中间中心	20.46 ± 4.72	3.09 ± 2.07	0.0001
指甲剩余部分	26.06 ± 12.41	4.38 ± 2.73	0.0022

\* 数据表示每组的平均值 ± S. D. (n=6)

图 3

取样日	为mg当量/样品的放射性		
	A组 (C10)	C组 (环吡酮)	P值 (t-检验)
第3天	0.0609 ± 0.0605	0.0011 ± 0.0020	0.0043
第6天	0.1551 ± 0.1314	0.0013 ± 0.0027	0.0022
第9天	0.3892 ± 0.3714	0.0018 ± 0.0030	0.0022
第12天	0.6775 ± 0.6663	0.0014 ± 0.0019	0.0022
第15天	0.9578 ± 0.6106	0.0033 ± 0.0041	0.0022
总计	2.2405 ± 1.7325	0.0089 ± 0.0131	0.0022

\* 数据表示每组的平均值 ± S. D. (n=6)

图 4

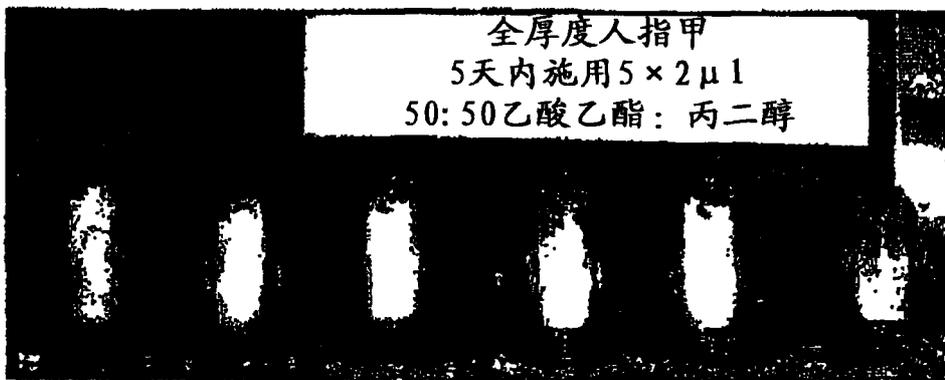


图5

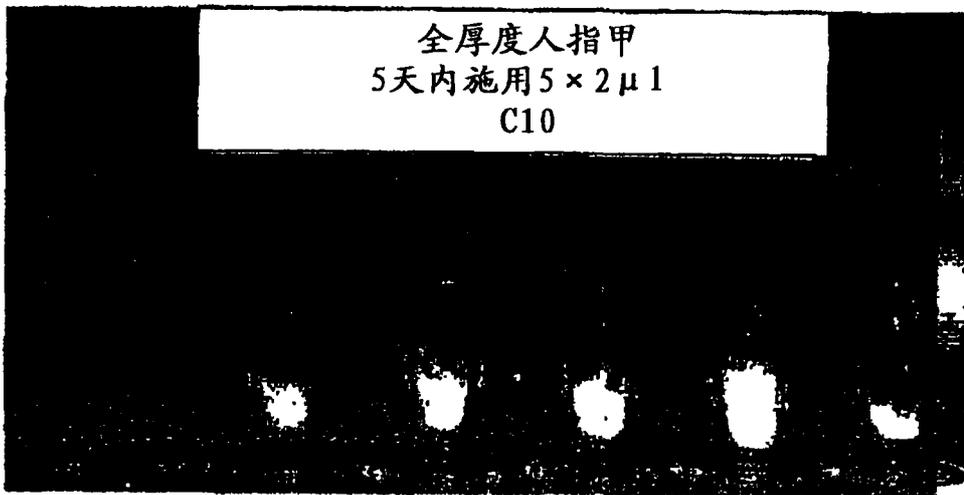


图6

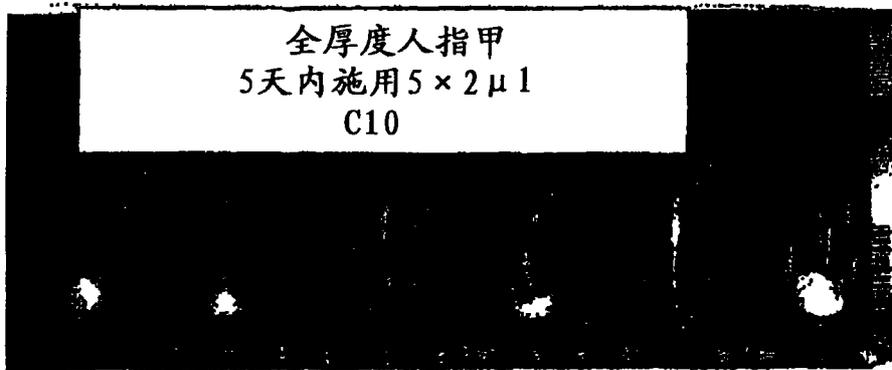


图7

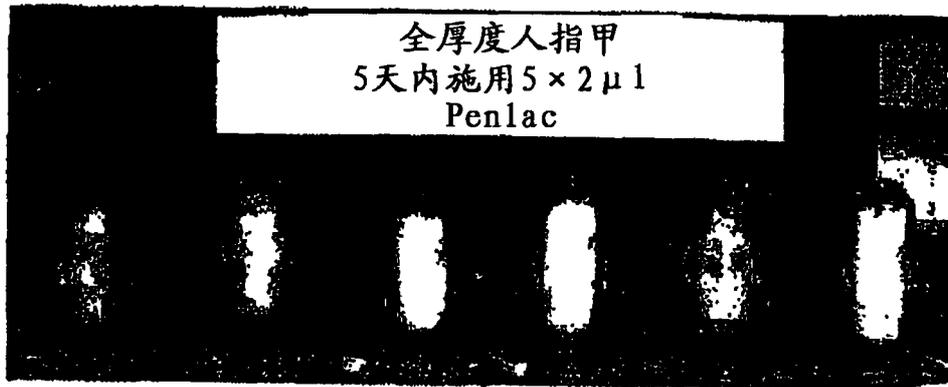


图8

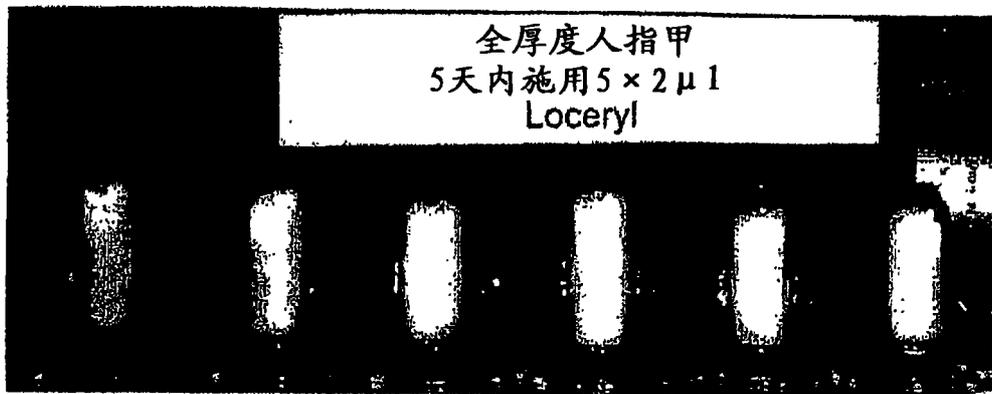


图9