

苯并硼唑类化合物在药物化学中的应用

王 川, 侯旭奔, 方 浩*

(山东大学药学院药物化学研究所, 山东 济南 250012)

摘要: 苯并硼唑 (benzoxaborole) 是一类含有硼原子的五元杂环化合物。近年来, 苯并硼唑类化合物在药物研发中的应用越来越广, 以其为骨架的药物他伐硼罗 (tavaborole) 和克立硼罗 (crisaborole) 相继被 FDA 批准上市。特别是, 研究人员在对苯并硼唑类化合物设计探索的过程中, 发现了新型的抗菌、抗寄生虫、抗肿瘤和抗炎药物。本文主要介绍苯并硼唑类化合物的性质、构效关系以及相关生物活性研究。

关键词: 苯并硼唑; 他伐硼罗; 克立硼罗; 构效关系; 生物活性

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)11-1940-09

Application of benzoxaboroles compounds in medicinal chemistry

WANG Chuan, HOU Xu-ben, FANG Hao*

(Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Science, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Benzoxaborole is a series of compounds with five member ring and boron atom. Since the approval of crisaborole and tavaborole by FDA, benzoxaborole gained lots of research interests and become widely used in current drug discovery. Specially, benzoxaborole derivatives were found to exhibit anti-bacterial, anti-fungal, anti-protozoal, anti-tumor and anti-inflammatory activities. Here, we will review the properties of benzoxaborole, structure activity relationships as well as the recent progress in the biological activity of benzoxaborole derivatives.

Key words: benzoxaboroles; tavaborole; crisaborole; structure activity relationships; biological activity

苯并硼唑是一类含有硼原子的五元杂环骨架的化合物 (图 1)。该类化合物由一个苯环和一个硼唑环 2 连接而成, 于 1957 年首次被 Torssell^[1] 合成。通常, 未取代的苯并硼唑 1 被命名为 1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并硼唑。最初, 该结构并未引起药物化学家的重视^[2], 直到 2006 年他伐硼罗 3 (tavaborole, 图 1) 被发现具有显著的抗真菌活性后, 越来越多的药物化学科研工作者开始针对其进行深入的结构改造^[3]。

近年来, 苯并硼唑类化合物在药物发现领域的应用取得了许多突破性的进展。2014 年用于治疗甲癣 (灰指甲/趾甲) 的他伐硼罗被 FDA 批准上市^[4]; 2015 年用于治疗人类非洲锥虫病 (昏睡病) 的化合物 4 (图 1)

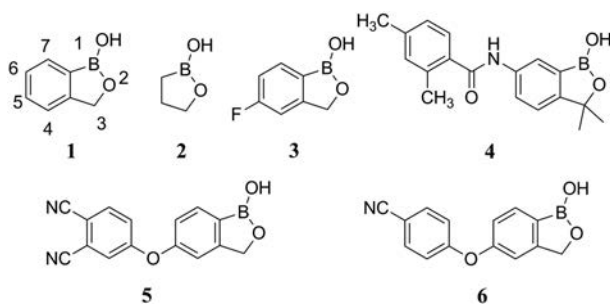


Figure 1 Chemical structures of benzoxaborole-based small molecule inhibitors

成功完成 I 期临床试验, 目前正处于临床试验 II B/III 期^[5]; 2016 年用于治疗过敏性皮炎的特效药克立硼罗 5 (crisaborole, 图 1) 被美国 FDA 批准上市^[6]; 2016 年用于治疗银屑病的化合物 6 (图 1) 进入了 II 期临床试验^[5]。

收稿日期: 2019-07-20; 修回日期: 2019-08-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21672127).

*通讯作者 Tel: 86-531-88382019, E-mail: haofangcn@sdu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0577

1 苯并硼唑类化合物的基本性质

Lewis 酸性是有机硼酸及其类似物的重要性质之一。与芳基硼酸相比, 苯并硼唑类化合物酸性更强。例如, 苯并硼唑的 pK_a 值约为 7~8, 比相应的苯硼酸低 1~2 个单位^[7] (图 2), 一般认为这主要是由于苯并硼唑的五元环张力引起的。环张力的存在使苯并硼唑容易被亲核试剂 (如 OH^-) 进攻, 更易由 sp^2 杂化形式 (trigonal planar) 转换成阴离子型的 sp^3 杂化 (tetrahedral) 形式。例如, 在生理 pH 的水溶液中, 50% 的苯并硼唑类化合物以阴离子型的 sp^3 杂化形式存在^[8]。这使得苯硼唑类化合物比苯硼酸具有更高的水溶性。众所周知, 良好的溶解性是临床候选药物的关键性质之一^[9]。因此, 苯并硼唑类化合物具有较好的成药性。

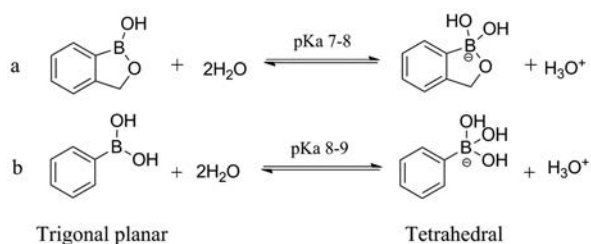


Figure 2 Comparison of pK_a values of benzoxaboroles (a) and phenylboronic acids (b)

此外, 相比芳基硼酸而言, 苯并硼唑的硼氧键不易被水解, 且硼碳键 (B-C) 的强度也更高。实验表明, 在 10% HCl 或 15% NaOH 回流条件下, 苯并硼唑的稳定性要高于芳基硼酸^[10]。

综上所述, 与芳基硼酸类化合物相比, 苯并硼唑类化合物稳定性强、水溶性高, 更适于作为类药化合物, 因此近年来也受到药物化学领域的更多重视。本文将就苯硼类化合物近来在创新药物研究领域的应用进行综述。

2 苯并硼唑类化合物的生物活性研究

对于苯并硼唑类化合物而言, 其特殊的路易斯酸

特性是其分子作用机制的基础。当苯并硼唑与酶的活性位点特异性结合时, 酶的生物学活性受到抑制从而发挥疗效。迄今为止, 苯并硼唑类化合物主要的作用靶点是亮氨酸-tRNA 合成酶 (LeuRS)。其中, 针对于真菌、细菌和 LeuRS 的苯并硼唑类化合物相继被报道, 其作用机制都是一致的。下文将以抗真菌药物他伐硼罗 (AN2690) 为例进行介绍。此外, 苯并硼唑类化合物还可以选择抑制包括磷酸二酯酶 PDE 4 (phosphodiesterases 4) 在内的其他作用靶标。但是一些苯并硼唑类化合物的作用机制并未被研究清楚, 例如抗寄生虫和抗肿瘤类苯并硼唑。由于该类化合物在药物发现的独特生物学活性, 药学科工作者针对苯并硼唑骨架进行了大量结构改造。本文将按照其临床治疗用途进行分类。

2.1 抗真菌 他伐硼罗 (AN2690) 是第一个被批准上市的苯并硼唑类药物。该药由 Anacor 公司研发, 可用于治疗甲癣 (俗称灰指甲)。其作用机制如图 3 所示, 该药通过抑制真菌亮氨酸-tRNA 合成酶 (LeuRS) 而发挥作用。由于五元苯并硼唑环存在环张力, 他伐硼罗在生理 pH 下主要以阴离子形式 II 存在。该药在 tRNA 合成酶的活性结合口袋中与腺苷酸核糖环 (III) 两个羟基 (2'-羟基和 3'-羟基) 形成中间体 IV 来阻断 LeuRS 的酶催化活性^[11]。

他伐硼罗的研发过程已有详细的介绍^[4], 本文主要就研究人员对于他伐硼罗的构效关系 (SAR, structure activity relationships) 研究进行简单的介绍。他伐硼罗系列的构效关系显示 (表 1): ① 当 R_2 为苯环时, 化合物展现出中等程度的抗真菌活性, 活性明显高于杂环取代; ② 当母核 5 位为 F 原子时, 对所有真菌的抑制活性明显提高; ③ 3 位引入甲基, 化合物活性显著降低; ④ 当 R_2 为 OH 时, 没有 F 原子的化合物活性一般, 但当 5 位引入 F 原子后, 化合物活性最好。之后研究人员对化合物 3 进行了临床试验研究。

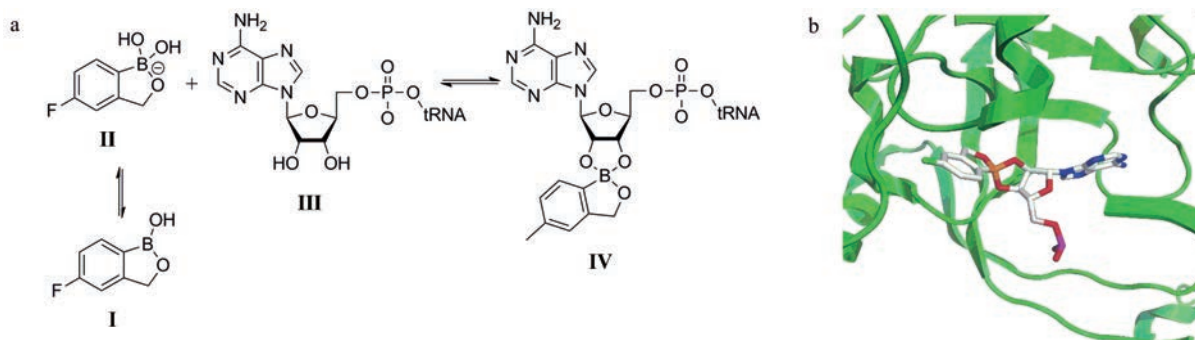
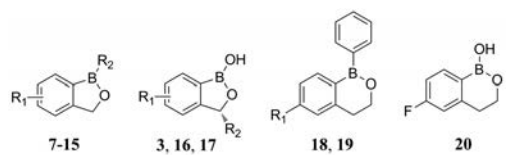


Figure 3 (a) Inhibition mechanism of AN2690 against LeuRS; (b) Adenosine-AN2690 adduct inside the editing active site of *T. thermophilus* LeuRS (PDB 2V0G)

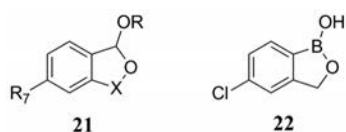
Table 1 Structure-activity relationship of AN2690 and its analogs


Compd.	R ₁	R ₂	Minimum inhibitory concentration/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$				
			<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. neoformans</i>	<i>A. fumigatus</i>
7	H		4	4	4	8	4
8	5-F		1	2	0.5	2	2
9	H		8	8	2	4	4
10	5-F		≤ 1	2	0.5	0.5	1
11	5-F		4	2	1	4	2
12	5-F		4	4	4	4	4
13	5-F		1	4	1	1	1
14	5-F		1	2	1	1	1
15	5-F		16	32	4	16	16
16	H	OH	8	4	2	1	2
3	5-F	OH	1	1	0.5	0.25	0.25
17	5-F	CH ₃	32	16	16	32	16
18	6-F	-	8	8	8	8	8
19	H	-	8	8	8	16	16
20	6-F	-	32	32	64	>64	32
Ciclopirox			0.5	0.5	0.5	0.5	1

在 III 期临床试验中, 通过两项双盲、随机的临床对照试验进一步证实了他伐硼罗的有效性和安全性。两项临床试验中共纳入 1194 名患者, 其中试验组 795 人, 对照组 399 人, 连续用药 48 周, 并在给药结束的第 52 周进行疗效评价。结果表明他伐硼罗对于甲癣的治愈率均在 50% 以上, 明显优于对照组^[12]。2014 年, 他伐硼罗被 FDA 批准上市, 商品名为 Kerydin。

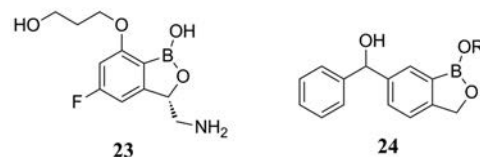
Anacor 公司还进一步开发了许多具有抗真菌作用的苯并硼唑类化合物, 结构通式为 **21**。这类化合物可渗透到皮肤、指甲和头发等部位, 从而实现对真菌的抑制作用。其中 AN2718 (化合物 **22**, 图 4) 属于这类结构的氯代衍生物, 对真菌 *T. mentagrophytes* 和 *T. rubrum* 具有良好的抑制作用, 穿透指甲能力与他伐硼罗相似^[13]。目前 AN2718 已经完成 I 期临床试验, 结果表明其对皮肤的刺激很低。

2.2 抗细菌感染 苯并硼唑类化合物对于亮氨酸-

**Figure 4** Chemical structures of benzoxaborole-based antifungal inhibitors

tRNA 合成酶 (LeuRS) 的抑制作用不仅局限于真菌, 对于细菌也有同样的作用, 其作用机制与真菌相似。AN3365 (**23**, GSK 2251052, 图 5) 被设计用来抑制革兰氏阴性菌 (包括大肠杆菌和铜绿假单胞菌) 的亮氨酸-tRNA 合成酶 (LeuRS)。X-射线单晶衍射结果表明 AN3365 与细菌 LeuRS 的结合方式与苯并硼唑在真菌 LeuRS 的结合方式基本一致。然而, 在治疗复杂泌尿道感染的 II 期临床试验中, 细菌对 AN3365 产生了耐药性, 因此该药的临床试验也被停止^[14]。

肺炎链球菌引起的细菌性肺炎是发病率和死亡率极高的疾病。2013 年 Hu 等^[15]报道了一种 LeuRS 抑制剂 **24**, 体外实验表明该化合物对于肺炎链球菌的 LeuRS 具有显著的抑制作用, 其 IC₅₀ 为 1.72 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 并且该化合物对人类正常细胞中 LeuRS 的抑制作用极低, 其 IC₅₀ 大于 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**Figure 5** Chemical structures of benzoxaborole-based antibacterial inhibitors

结核病是由结核分枝杆菌引起的一种高传染性的慢性细菌感染, 世界上将近三分之一的人口受到潜伏性肺结核的影响, 结核分枝杆菌 (*M.tuberculosis*, Mtb) 是造成肺结核的元凶^[16]。2017年, GlaxoSmithKline公司和 Anacor公司报道了一种针对 Mtb 亮氨酸-tRNA 合成酶 (LeuRS) 的 3-氨基乙基 4-卤素苯并硼唑类抑制剂 (表 2)^[17], 并测试了该系列化合物对 Mtb LeuRS 酶活性和体外抗 Mtb H37Rv 活性。通过 SAR 研究发现 (表 2): 苯并硼唑 3-位手性碳的构型对活性有重要影响, 通常 *S* 构型化合物的生物活性好于 *R* 构型和消旋体; 增加 *R* 取代基的碳链长度对化合物活性影响小; 当 *R* 从 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 变为亲水侧链 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 时, 化合物活性得到很大提高; 7 位取代的化合物活性普遍不如 6 位取代高。体外酶活性测试发现, 化合物 **34** 对其 LeuRS 有明显的抑制作用, 其 IC_{50} 为 $56.1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 且该化合物具有良好的抗 Mtb H37Rv 活性, 其 $\text{MIC} = 0.08 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。目前该化合物正在进行治疗肺结核的 I 期临床试验^[17]。

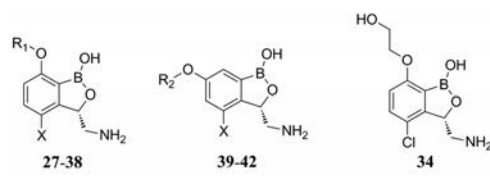
2.3 抗寄生虫 寄生虫病是由于原生动植物侵入人体而引起的疾病, 此类疾病较为常见, 尤以贫穷落后、卫生条件差的国家和地区最为严重^[18]。尽管这些疾病严重影响了贫困地区和国家人民的健康和生活, 但是由于利润低, 制药公司很少针对此类疾病开发新药。随着苯并硼唑类药物抗真菌、抗细菌和抗炎活性研究的逐步深入^[9], 研究人员将其应用到了寄生虫病药物的治疗和开发。除抗恰克斯病和利什曼病作用靶点-碳酸酐酶已被报道^[19], 其他类抗寄生虫苯并硼唑的作用

靶点有待进一步研究。

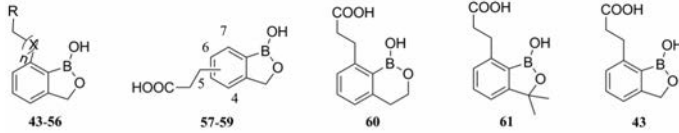
疟疾是经按蚊 (疟疾传播的主要媒介) 叮咬或输入携带疟原虫患者血液而感染所引起的虫媒传染病^[20]。据估计, 全球每年有 2.5 亿人感染疟疾, 并且每年会导致 100 万人死亡^[5]。然而, 抗疟药物的研发存在众多挑战, 新型抗疟药物应当具有药效强、口服生物利用度高、针对多种疟原虫有效、对儿童和孕妇的安全性高、生产成本低等优点^[21]。Anacor 公司设计了一系列针对 7-羰基乙基取代的苯并硼唑类化合物, 并测试了该系列化合物对恶性疟原虫的活性, SAR 显示 (表 3): 增加链长会使化合物活性降低, 当 $n=2$ 时, 化合物活性最好; 当 *R* 取代基从羧基换成其他基团时, 化合物活性降低; 母核上取代基的位置对化合物活性有很大的影响, 活性以 7 位取代化合物最佳; 改变硼氧环的大小, 或在硼氧环中引入基团后化合物无活性。其中含有丙酸的衍生物 **43** (表 3) 展现出良好的活性。该药抑制疟原虫的 $\text{IC}_{50} = 26 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 并且对人类细胞的毒性很低, 并且由于其分子量低, 亲水性强, 水溶性好, 为以后设计新型抗疟药物提供了思路^[22], 但是其作用机制有待进一步研究。

2017 年 Zhang 等^[23]报道了一系列新型酰胺吡嗪氧基苯并硼唑类抗疟抑制剂 **62** (图 6), 并通过一系列活性测试、药动力学和体内安全性实验发现化合物 **63** (图 6) 对培养的恶性疟原虫有较好的抑制作用 ($\text{IC}_{50} = 33 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 并且其对小鼠体内感染的恶性疟原虫和毕氏疟原虫均具有较好的抑制作用。

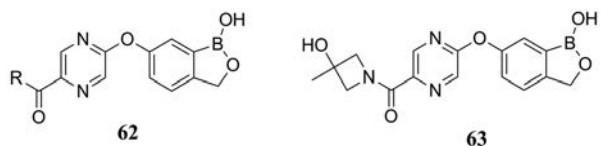
Table 2 Structure-activity relationship of 3-aminoethyl 4-halogen benzoborazole analogs as LeuRS inhibitors



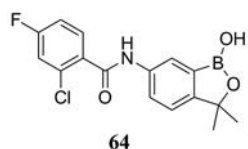
Compd.	Configuration	R	X	$\text{IC}_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Mtb LeuRS	$\text{MIC}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Mtb H37Rv
27	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	F	0.08	0.2
28	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Cl	0.056	0.1
29	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Br	0.075	0.1
30	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Cl	0.31	0.16
31	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Cl	0.27	0.6
32	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Cl	0.47	0.14
33	Racemate	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Cl	0.24	0.63
34	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Cl	0.2	0.08
35	(<i>R</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Cl	10	5
36	Racemate	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Br	0.15	0.16
37	(<i>S</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Br	0.12	0.08
38	(<i>R</i>)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Br	14.2	10
39	Racemate	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Cl	0.44	>5
40	Racemate	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Br	0.37	>5
41	Racemate	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Cl	1.11	>5
42	Racemate	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Br	0.89	>5

Table 3 Structure-activity relationship of 7-carbonyl ethyl substituted benzobenzoxazole derivatives


Compd.	R	n	X	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹
43	-COOH	2	C	0.026
44	-COOH	3	C	0.62
45	-COOH	4	C	2.01
46	-COOH	2	O	0.46
47	-COOH	2	NH	0.95
48	-COOH	2	NMe	>5
49	-C(O)Me	2	C	2.7
50	-COOMe	2	C	0.32
51	-C(O)NH ₂	2	C	1.30
52	-C(O)NMe ₂	2	C	>5
53	-C(O)NHSO ₂ -c-Pr	2	C	0.46
54	-CN	2	C	1.02
55	-CH ₂ NH ₂	2	C	0.52
56	-CN ₄ H	2	C	0.16
57	-6-CH ₂ CH ₂ COOH	2	C	0.12
58	-5-CH ₂ CH ₂ COOH	2	C	2.89
59	-4-CH ₂ CH ₂ COOH	2	C	>5
60	-	-	-	>5
61	-	-	-	>5

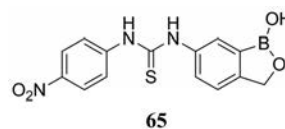
**Figure 6** Chemical structures of novel amide pyrazinyloxy benzoxaboroles

人类非洲锥虫病 (human African trypanosomiasis, HAT) 又称非洲昏睡病, 通常由原生动物的布氏锥虫 (*Trypanosoma Brucei*) 引起, 主要通过舌蝇传播^[24]。研究人员对大量苯并硼唑类化合物进行了筛选, 发现化合物 **64** (图7) 对于 HAT 的活性最好^[25]。研究表明, 苯并硼唑结构中所含的硼原子是该类化合物发挥活性所必需的, 相应的碳类似物和非环硼酸结构对 HAT 是没有活性的。

**Figure 7** Chemical structure of benzoxaborole-based HAT inhibitor

恰克斯病和利什曼病是世界卫生组织报告中提到应当关注的热带疾病。这两种疾病都是由动浆虫科寄生虫引起, 属于媒介传播疾病, 每年影响 2 000 万人, 造

成 5 万多人死亡^[19,26]。碳酸酐酶是一种金属酶, 通过催化可逆的 CO₂ 水合反应, 通过释放质子生成碳酸氢盐, 且该酶被认为是致病微生物生长和毒性的重要因素^[27]。2018 年 Nocentini 等^[19]报道了一种可用于该类疾病治疗的新型苯并硼唑类碳酸酐酶抑制剂。该类化合物通过对碳酸酐酶发挥抑制作用而产生活性。其中含有硫脲结构的苯并硼唑类抑制剂 (**65**, 图8) 不仅对克氏锥虫的碳酸酐酶具有良好的抑制活性 (IC₅₀ = 0.91 μmol·L⁻¹), 而且抑制人类碳酸酐酶的活性很低 (IC₅₀ > 100 μmol·L⁻¹), 故具有良好的选择性。上述研究也为碳酸酐酶用于恰克斯病和利什曼病的治疗提供了新的思路。

**Figure 8** Chemical structure of benzoxaborole-based carbonic anhydrase inhibitor

2.4 抗炎 特异性皮炎 (atopic dermatitis) 是一种常见的以瘙痒性湿疹为特征的炎症性皮肤病, 经常反复发作。该病多见于儿童, 可引起皮肤屏障破坏、水分流失和皮肤干燥^[28], 导致皮肤过敏、感染、以及皮肤的易感性增加。

研究发现炎症与磷酸二酯酶 PDE (phosphodiester-

ases) 活性升高有关, 其中 PDE4 在炎症细胞 (如: 巨噬细胞、T 细胞、单核细胞和中性粒细胞) 中的含量显著增加。PDE4 通过控制环磷酸腺苷 (cAMP) 的降解, 参与炎症细胞中 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 和前列腺素 PGE₂ 等炎症细胞因子的产生^[29]。由于该酶参与了特异性皮炎的病理过程, 因此 PDE4 可作为该病治疗的潜在治疗靶点。

克立硼罗 **5** (图 1) 是一种含有苯并硼唑结构的选择性 PDE4 抑制剂, 它可调节多种免疫和炎症通路^[30]。克立硼罗由于其特殊的理化性质和低分子量, 能够穿透表皮和真皮, 到达炎症部位, 适合于局部制剂。该药进入循环系统后, 将被迅速转化为无活性的代谢物 V 或者 VI (图 9), 之后二者会被人体迅速代谢, 对人体的毒害较小^[31]。

Ancor 研究人员发现化合物 **94** 具有一定的抑制 PDE 4 活性, 之后以该化合物为先导化合物设计了一系列的苯氧基类化合物, 并进行了 SAR 研究, 结果显示 (表 4): 当 4' 位为氰基 (-CN)、吗啉甲基 (-CON(CH₂CH₂)₂O) 和三氟甲基 (-CF₃) 时, 化合物活性较好; 氰基取代的位置是发挥活性的关键, 以 4' 位最佳, 当氰基取代在 2' 位或 3' 位时, 活性减弱; 4'-氰苯氧

基连接到母核 5 位是发挥活性的关键, 当其移至 4、6 或 7 位时活性降低。5-甲氧基取代的化合物无任何活性。

之后, Ancor 公司对具有优良活性的化合物 **6** 和 **78** 进行了动物抗炎实验 (表 5), 结果显示, **6** 和 **78** 对于动物耳部炎症具有明显的抑制作用, 在同等剂量下 **6** 的活性略高于阳性药 dexamethasone, 强于 3 倍剂量的 rolipram。随后 Ancor 公司对化合物 **6** 进行了临床试验。

Table 5 Anti-inflammatory activities of compound **6** and **78** in animal models

Compd.	Dose	Inhibition/%
6	1 mg/ear × 2	78
78	1 mg/ear × 2	68
Dexamethasone	1 mg/ear × 2	72
Rolipram	1 mg/ear × 2	6
	3 mg/ear × 2	5

在克立硼罗的临床试验^[32]中, 研究人员设计了两项双盲、随机的临床对照试验以评价克立硼罗的疗效和安全性。该研究招募了 2~79 岁之间的 1 522 名志愿者, 志愿者患有 5%~95% 不同程度的炎症。根据最

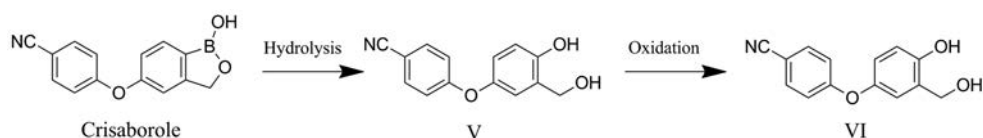


Figure 9 Metabolites of crisaborole *in vivo*

Table 4 Structure-activity relationship of crisaborole and its derivatives

Compd.	R	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹ or inhibition % at 10 μmol·L ⁻¹					
		PDE4	TNF-α	IL-2	IFN-γ	IL-5	IL-10
6	4'-CN	0.49	0.54	0.61	0.83	2.4	5.3
66	2'-CN	3.7	8.5	4.0	4.1	7.8	8.0
67	4'-SO ₂ NEt ₂	3.4	>10	>10	>10	>10	>10
68	4'-SO ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ -NMe	>30	>10	>10	>10	>10	>10
69	4'-COOH	6.4	>10	>10	>10	>10	>10
70	4'-CONEt ₂	1.5	1.3	1.4	0.43	4.3	2.0
71	4'-CON(CH ₂ CH ₂) ₂ O	0.57	0.44	0.33	0.17	1.9	0.37
72	5-PhO	6.8	>10	>10	>10	>10	>10
73	3'-CN	4.4	8.6	3.3	3.4	4.7	8.9
74	4'-F	7.7	>10	55%	15%	53%	>10
75	4'-Cl	1.3	>10	62%	29%	>10	>10
76	4'-Me	2.0	>10	>10	29%	>10	>10
77	4'-OMe	2.7	>10	>10	39%	>10	>10
78	4'-CF ₃	0.45	6.1	3.6	2.2	12%	49%
79	4-CN-PhO	6.0	>10	3.9	>10	8.2	>10
80	6-CN-PhO	>30	>10	>10	>10	>10	>10
81	7-CN-PhO	>30	>10	>10	>10	>10	>10
82	5-MeO	-	>10	>10	>10	>10	>10
Rolipram		0.86	0.16	0.23	0.23	0.5	0.88

新的炎症评价标准-ISGA^[31] (表 6), 38.5% 参与者得分为 2 (mild), 61.5% 参与者得分为 3 (moderate)。

Table 6 The evaluation criteria of ISGA

Scale	Grade	Defination
0	Clear	Minor residual hypopigmentation/hyperpigmentation; no erythema or induration/papulation; no oozing/crusting
1	Almost clear	Trace faintpink erythema, with barely perceptible induration/papulation and no oozing/crusting
2	Mild	Faint pink erythema with mild induration/papulation and no oozing/crusting
3	Moderate	Pink-red erythema with moderate induration/papulation with or without oozing/crusting
4	Severe	Deep or bright red erythema with severe induration/papulation and with oozing/crusting

在两项试验中, 受试者均以 2:1 的随机比例接受 克立硼罗或安慰剂治疗, 每天两次, 持续 28 天。并且在第 29 天以 ISGA 得分为标准评价疗效, 将得分为 0 或 1 定义为治愈。临床试验结果 (表 7) 表明: 克立硼罗对患者的治愈率在 32% 以上, 明显高于安慰剂。克立硼罗于 2016 年 12 月被 FDA 批准上市, 被用于轻至中度特异性皮炎患者的治疗。它是目前第一种也是唯

Table 7 Clinical study of crisaborole. ^aDefined as an ISGA score of 0 or 1

No.	Trial	Success in ISGA ^a
1	Crisaborole (<i>n</i> = 503)	32.8%
	Vehicle (<i>n</i> = 256)	25.4%
2	Crisaborole (<i>n</i> = 513)	31.4%
	Vehicle (<i>n</i> = 250)	18.0%

一种抑制 PDE-4 酶的非甾体单药, 并在美国以 Eucrisa 商品名销售。

2.5 抗肿瘤 2016 年, 周虎臣课题组设计并合成了一系列苯并硼唑-查尔酮化合物 **83** (图 10), 并用 MTT 法对

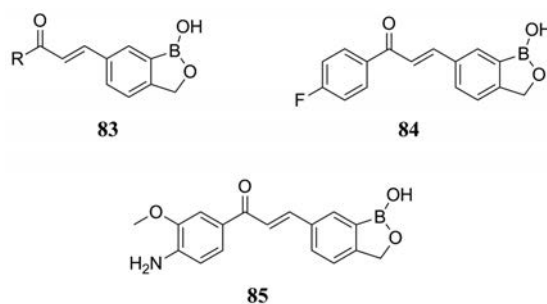


Figure 10 Chemical structures of benzoxaboroles-based anti-tumor inhibitors

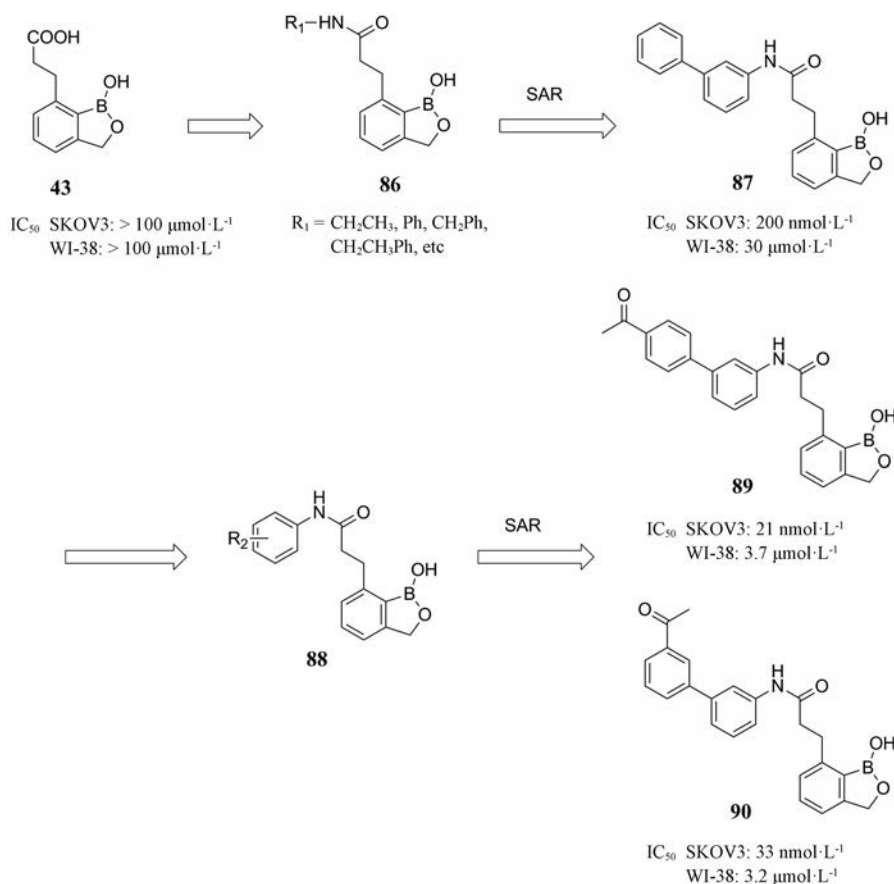


Figure 11 Development of 7-propionamide benzoxaboroles as anti-tumor compounds

SKOV3、MDA-MB-231、HCT116、MCF-10A 和 WI-38 五种肿瘤细胞进行了抗增殖活性筛选。结果发现, 化合物 **84** ($IC_{50}=1.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 **85** ($IC_{50}=1.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对于 SKOV3 细胞具有良好的抑制活性。其中, **84** 细胞毒性较大, 对正常细胞 MCF-10A 也具有很强的抑制作用; 而 **85** 对于正常细胞的毒性较小^[33]。但是其作用机制并未研究清楚。

2019 年 Zhang 等^[34]报道了一种 7-丙酰胺类苯并硼唑衍生物, 并检测了其对于肿瘤细胞 SKOV3 和正常细胞 WI-38 的抗增殖活性, 研究人员以抗疟类苯并硼唑 **43** 为先导化合物, 设计合成了 **86** 系列化合物, SAR 研究发现当 R1 为苯环时, 化合物 (**87**) 活性最高; 之后, 研究人员考察了 **87** 上苯环的不同取代基团对活性的影响。最终筛选出活性最好的化合物 **89** 和 **90** (图 11), 其中 **89** 对于 SKOV3 肿瘤细胞的 IC_{50} 为 $21 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 好于阳性对照药阿霉素 (SKOV3 肿瘤细胞 $IC_{50}=32 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。此外, 该化合物对正常细胞 WI-38 的 IC_{50} 为 $3.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。虽然苯并硼唑类化合物的作用机制还未研究清楚, 但是上述活性结构为以后苯并硼唑类抗癌药物的发现提供了新的方向。

3 小结

随着苯并硼唑类药物他伐硼罗和克立硼罗的相继上市, 苯并硼唑类化合物在药物化学领域的应用越来越广。与早期硼酸类蛋白酶抑制剂 (例如: 硼替佐米等) 相比, 苯并硼唑五元环类化合物的酸性强、水溶性好, 更易制成制剂, 易于作为设计新型酶抑制剂的关键结构片段。

本文介绍了两种已上市的苯并硼唑类药物 (克立硼罗和他伐硼罗) 以及多个处于临床阶段的苯并硼唑类化合物, 其适应症包括抗真菌、抗细菌、抗寄生虫、抗炎和抗肿瘤等, 并对代表性化合物的构效关系进行了综述。考虑到目前的研究现状和应用价值, 未来在抗细菌、抗寄生虫和抗肿瘤领域苯并硼唑类以其独特的理化性质将成为研究的热点。我们相信, 通过研究人员不懈的努力未来会出现更多的具有更好疗效和更低毒性的苯并硼唑类药物造福于人类。

References

- [1] Torssell K. Bromination of tolylboronic acids according to Wohl-Ziegler [J]. *Ark Kemi*, 1957, 10: 507-511.
- [2] Adamczyk-Woźniak A, Cyrański MK, Żubrowska A, et al. Benzoxaboroles - old compounds with new applications [J]. *J Organomet Chem*, 2009, 694: 3533-3541.
- [3] Baker SJ, Zhang YK, Akama T, et al. Discovery of a new boron-containing antifungal agent, 5-fluoro-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborole (AN2690), for the potential treatment of onychomycosis [J]. *J Med Chem*, 2006, 49: 4447-4450.
- [4] Guo ZR. R&D of tavaborole and crisaborole as external medication [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 1012-1018.
- [5] Nocentini A, Supuran CT, Winum JY. Benzoxaborole compounds for therapeutic uses: a patent review (2010-2018) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28: 493-504.
- [6] Akama T, Baker SJ, Zhang YK, et al. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 2129-2132.
- [7] Tomsho JW, Arnab P, Hall DG, et al. Ring structure and aromatic substituent effects on the pKa of the benzoxaborole pharmacophore [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3: 48-52.
- [8] Adamczyk-Woźniak A, Borys KM, Sporzynski A. Recent developments in the chemistry and biological applications of benzoxaboroles [J]. *Chem Rev*, 2015, 115: 5224-5247.
- [9] Baker SJ, Tomsho JW, Benkovic SJ. Boron-containing inhibitors of synthetases [J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 4279-4285.
- [10] Snyder H, Reedy AJ, Lennarz WJ. Synthesis of aromatic boronic acids. aldehydo boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine 1 [J]. *J Am Chem Soc*, 1958, 80: 835-838.
- [11] Rock FL, Mao W, Yaremchuk A, et al. An antifungal agent inhibits an aminoacyl-tRNA synthetase by trapping tRNA in the editing site [J]. *Science*, 2007, 316: 1759-1761.
- [12] Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, et al. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: results from 2 randomized phase-III studies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73: 62-69.
- [13] Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13: 1131-1142.
- [14] O'dwyer K, Spivak AT, Ingraham K, et al. Bacterial resistance to leucyl-tRNA synthetase inhibitor GSK2251052 develops during treatment of complicated urinary tract infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 289-298.
- [15] Hu QH, Liu RJ, Fang ZP, et al. Discovery of a potent benzoxaborole-based anti-pneumococcal agent targeting leucyl-tRNA synthetase [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2475.
- [16] Alam MA, Arora K, Gurrapu S, et al. Synthesis and evaluation of functionalized benzoboroxoles as potential anti-tuberculosis agents [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72: 3795-3801.
- [17] Li X, Hernandez V, Rock FL, et al. Discovery of a potent and specific *M. tuberculosis* leucyl-tRNA synthetase inhibitor: (s)-3-(aminomethyl)-4-chloro-7-(2-hydroxyethoxy)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (GSK656) [J]. *J Med Chem*, 2017, 60: 8011-8026.
- [18] Jacobs RT, Plattner JJ, Keenan M. Boron-based drugs as antiprotozoals [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24: 586-592.

- [19] Nocentini A, Cadoni R, Dumy P, et al. Carbonic anhydrases from *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania donovani* chagasi are inhibited by benzoxaboroles [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2018, 33: 286-289.
- [20] Biamonte MA, Wanner J, Le Roch KG. Recent advances in malaria drug discovery [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 2829-2843.
- [21] Wells TN, Van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC. Malaria medicines: a glass half full [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 424.
- [22] Zhang YK, Plattner JJ, Freund YR, et al. Synthesis and structure-activity relationships of novel benzoxaboroles as a new class of antimalarial agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 644-651.
- [23] Zhang YK, Plattner JJ, Easom EE, et al. Benzoxaborole antimalarial agents. Part 5. Lead optimization of novel amide pyrazinyloxy benzoxaboroles and identification of a preclinical candidate [J]. *J Med Chem*, 2017, 60: 5889-5908.
- [24] Jacobs RT, Nare BA, Phillips M. State of the art in African trypanosome drug discovery [J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11: 1255-1274.
- [25] Jacobs RT, Plattner JJ, Nare B, et al. Benzoxaboroles: a new class of potential drugs for human African trypanosomiasis [J]. *Future Med Chem*, 2011, 3: 1259-1278.
- [26] Mendes RE, Alley MRK, Sader HS, et al. Potency and spectrum of activity of AN3365, a novel boron-containing protein synthesis inhibitor, tested against clinical isolates of Enterobacteriaceae and nonfermentative Gram-negative bacilli [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 2849-2857.
- [27] Vermelho AB, Capaci GR, Rodrigues IA, et al. Carbonic anhydrases from *Trypanosoma* and *Leishmania* as anti-protozoan drug targets [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 1543-1555.
- [28] Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation [J]. *Allergol Int*, 2013, 62: 151-161.
- [29] Ahluwalia J, Udkoff J, Waldman A, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitor therapies for atopic dermatitis: progress and outlook [J]. *Drugs*, 2017, 77: 1389-1397.
- [30] Essayan DM, Huang SK, Kagey-Sobotka A, et al. Differential efficacy of lymphocyte- and monocyte-selective pretreatment with a type 4 phosphodiesterase inhibitor on antigen-driven proliferation and cytokine gene expression [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99: 28-37.
- [31] Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75: 494-503.
- [32] FDA. Clinical pharmacology review of crisaborole [EB/OL]. 2016 [2016-01-07]. <https://www.fda.gov/media/102760>.
- [33] Zhang J, Yang F, Qiao Z, et al. Chalcone-benzoxaborole hybrids as novel anticancer agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 5797-5801.
- [34] Zhang J, Zhang J, Hao G, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of 7-propanamide benzoxaboroles as potent anticancer agents [J]. *J Med Chem*, 2019, 62: 6765-6784.