



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103764646 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201280039384. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 06. 19

C07D 401/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 401/14 (2006. 01)

61/498, 571 2011. 06. 19 US

C07D 417/14 (2006. 01)

61/505, 949 2011. 07. 08 US

A61K 31/4439 (2006. 01)

61/611, 880 2012. 03. 16 US

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 02. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/043094 2012. 06. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/177603 EN 2012. 12. 27

(71) 申请人 威尔金制药有限公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 W·J·胡克斯特拉 S·W·拉弗蒂

C·M·耶茨 R·J·肖茨英格尔

M·洛索 M·萨伦伯杰

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

11322

代理人 龙淳 李巍

权利要求书10页 说明书120页

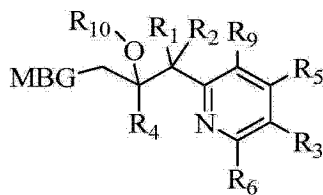
(54) 发明名称

金属酶抑制剂化合物

(57) 摘要

本发明描述了具有金属酶调节活性的化合物、以及治疗由这类金属酶介导的疾病、病症或其症状的方法。

1. 一种式 I 的化合物或其盐, 其中:



式 I

MBG 是任选取代的四唑基、任选取代的三唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的嘧啶基、任选取代的噻唑基或任选取代的吡唑基;

R_1 是 H、卤素、烷基或卤代烷基;

R_2 是 H、卤素、烷基或卤代烷基;

R_3 独立地为 H、烷基、烯基、环烷基、杂芳基、羟基烷基、氰基、卤代烷基、卤素、 $-C(O)$ 苯基、 $-CH(OH)$ (芳基)、 $-CH_2$ (芳基)、 $-CH_2$ (杂芳基)、 $-CF_2$ (芳基)、 $-CF_2$ (杂芳基)、 $-CH_2O$ (芳基)、 $-CH_2O$ (杂芳基)、 $-CH_2S(O)_x$ (芳基) 和环氨基, 其中烷基、烯基、环烷基、杂芳基、羟基烷基、卤代烷基、 $-C(O)$ 苯基、 $-CH(OH)$ (芳基)、 $-CH_2$ (芳基)、 $-CH_2$ (杂芳基)、 $-CF_2$ (芳基)、 $-CF_2$ (杂芳基)、 $-CH_2O$ (芳基)、 $-CH_2O$ (杂芳基)、 $-CH_2S(O)_x$ (芳基) 和环氨基中的每一个可以任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代;

R_4 是芳基、杂芳基、或环烷基, 其每一个任选地被 0、1、2 或 3 个独立的 R_8 取代;

R_5 独立地为 H、卤素、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代硫代烷基、硫代烷基、 SF_3 、 SF_6 、 SCN 、 SO_2R_{11} 、环烷基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基;

R_6 独立地为 H、卤素、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代硫代烷基、硫代烷基、 SF_3 、 SF_6 、 SCN 、 SO_2R_{11} 、环烷基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基;

每个 R_7 独立地为氰基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、卤代烷氧基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基;

每个 R_8 独立地为氰基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤素或卤代烷氧基;

R_9 是 H、卤素或卤代烷基;

R_{10} 是 H、烷基、 $-Si(R_{12})_3$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$ 、或任选地被氨基取代的 $-C(O)$ 烷基;

R_{11} 独立地为烷基、芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基;

R_{12} 独立地为烷基或芳基;

x 独立地为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 是氟。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_2 是氟。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是氟。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_4 是任选地被 0、1、2 或 3 个独立的 R_8 取代的苯基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_4 是任选地被 0、1、2 或 3 个独立的卤素取代的苯基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_4 是任选地被 0、1、2 或 3 个独立的氟取代的苯基。

基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R_4 是 2,4-二氟苯基。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R_5 是卤素。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的杂芳基。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中:

R_1 是氟;

R_2 是氟;

R_4 是 2,4-二氟苯基;且

R_3 是被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的烷基。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中:

R_1 是氟;

R_2 是氟;

R_4 是 2,4-二氟苯基;且

R_3 是被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的烯基。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中:

R_3 是卤素。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物,其是以下化合物之一:

1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(1);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(2);

(E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙烯酸(3);

(E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(4);

3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙酸乙酯(5);

(E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙-1-烯基)吡啶-2-基)丙-2-醇(6);

(E)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮(7);

4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-2-酮(8);

1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(9);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(10);

2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(11);

1-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(12);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(13);

1-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(14);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(5-氟嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(15);

2-(2,5-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(16);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(17);

1-(5-环丙基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(18);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇(19);

1-(6-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(20);

1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,5-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(21);

1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(22);

1-(5-溴吡啶-2-基)-1,1-二氟-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(23);

1-(4-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(24);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(25);

2-(4-氯-2-氟苯基)-1-(5-氯吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(26);

2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(27);

1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(28);

1-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇(29);

1-(6'-氯-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(30);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(6'-氟-[3,3'-联吡啶]-6-基)-3-(1H-四

唑-1-基)丙-2-醇(31);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(5-甲氧基苯硫-2-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(32);

1-(5-(5-(二氟甲基)苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(33);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(5-(三氟甲基)苯硫-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(34);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(6'-(三氟甲基)-[3,3'-联吡啶]-6-基)丙-2-醇(35);

1-(5-(5-溴噻唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(36);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(37);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(38);

2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(39);

2-(4-氯-2-氟苯基)-1-(5-环丙基吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(40);

2-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)硫代)乙酸甲酯(41);

(E)-1-(5-(3-(1H-四唑-1-基)丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(42);

(E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙-2-烯-1-醇(43);

3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙-1-醇(44);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(45);

(E)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-醇(46);

4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-2-醇(47);

(E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(48);

(Z)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(49);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(50);

(E)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(51);

(Z)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(52);

2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(53);

(E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-异丙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(54);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-异丙氧基丙基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(55);

1-(5-(2-氯嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(56);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(57);

2-(5-溴吡啶-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟-1-(嘧啶-5-基)乙醇(58);

1-(5-(环丙基甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(59);

2-(4-氯-2-氟苯基)-1-(5-(环丙基甲基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(60);

1-(5-烯丙基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(61);

1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(62);

1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(63);

1-(5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(64);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)-1-(吡啶-2-基)丙-2-醇(65);

(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(66);

(4-氯苯基)(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲酮(67);

(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)甲酮(68);

(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)(4-氟苯基)甲酮(69);

(3,4-二氟苯基)(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲酮(70);

(4-氯-3-氟苯基)(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)

丙基)吡啶-3-基)甲酮(71);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(羟基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(72);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)丙-2-醇(73);

1-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(74);

1-(5-苄基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(75);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡啶-2-基)丙-2-醇(76);

1-(5-(4-氯苄基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(77);

1-(5-(5-溴苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(78);

4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苄腈(79);

4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(2H-四唑-2-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苄腈(80);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-吗啉代吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(81);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(82);

1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(噁唑-5-基)丙-2-醇(83);

3-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-氟-1-(1H-四唑-1-基)丁-2-醇(84);

3-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-氟-1-(1H-四唑-1-基)丁-2-醇(85);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(噻唑-5-基)丙-2-醇(86);

1-(5-(5-氯苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(87);

4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-氟苄腈(88);

3-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-氟苄腈(89);

4-(((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲基)硫代)-3-氟苄腈(90);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(异丙氧基甲基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(91);

1-(5-((二氟甲氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四

唑-1-基)丙-2-醇(92);

1-(5-氯-[2,3'-联吡啶]-6'-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(93);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基)丙-2-醇(94);

6'-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)-[2,3'-联吡啶]-5-甲腈(95);

1-([3,4'-联吡啶]-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(96);

1-(5-((6-氯吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(97);

6-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)烟腈(98);

2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇(99);

1-(5-(((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(100);

1-(5-(二氟(4-氟苯基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(101);

1-(5-(二氟(4-(三氟甲基)苯基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(102);或

4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)二氟甲基)苄腈(103)。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中所述化合物通过与金属形成一种或多种以下类型的化学相互作用或键而获得金属酶亲和力: σ 键、共价键、配位-共价键、离子键、 π 键、 δ 键或反馈键相互作用。

16. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中所述化合物与金属结合。

17. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中所述化合物与铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼或铜结合。

18. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中所述化合物抑制选自细胞色素P450家族、组蛋白脱乙酰基酶、基质金属蛋白酶、磷酸二酯酶、环氧合酶、碳酸酐酶和一氧化氮合酶的酶类。

19. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中所述化合物抑制选自4-羟基苯基丙酮酸双加氧酶、5-脂肪氧合酶、腺苷脱氨酶、醇脱氢酶、氨基肽酶N、血管紧张素转化酶、芳香酶(CYP19)、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚-O-甲基转移酶、环氧合酶家族、二氢嘧啶脱氢酶-1、DNA聚合酶、法呢基二磷酸合酶、法呢基转移酶、富马酸还原酶、GABA氨基转移酶、HIF-脯氨酰羟化酶、组蛋白脱乙酰基酶家族、HIV整合酶、HIV-1逆转录酶、异亮氨酸tRNA连接酶、羊毛甾醇脱甲基酶(CYP51)、基质金属蛋白酶家族、甲硫氨酸氨基肽酶、中性肽链内切酶、一氧化氮合酶家族、磷酸二酯酶III、磷酸二酯酶IV、

磷酸二酯酶 V、丙酮酸铁氧还蛋白氧化还原酶、肾肽酶、核糖核苷二磷酸还原酶、凝血噁烷合酶 (CYP5a)、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、和黄嘌呤氧化酶的酶。

20. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物抑制选自 1- 脱氧-D- 木酮糖-5- 磷酸还原异构酶 (DXR)、17- α 羟化酶 /17, 20- 裂解酶 (CYP17)、醛甾酮合酶 (CYP11B2)、氨基肽酶 P、炭疽致死因子、精氨酸酶、 β - 内酰胺酶、细胞色素 P4502A6、D-Ala D-Ala 连接酶、多巴胺 β - 羟化酶、内皮素转化酶-1、谷氨酸羧肽酶 II、谷氨酰胺酰基环化酶、乙二醛酶、血红素加氧酶、HPV/HSV E1 解旋酶、吡啶胺 2, 3- 双加氧酶、白三烯 A4 水解酶、甲硫氨酸氨基肽酶 2、肽脱甲酰基酶、磷酸二酯酶 VII、释放酶、视黄酸羟化酶 (CYP26)、TNF- α 转化酶 (TACE)、UDP-(3-O-(R-3- 羟基十四酰基))-N- 乙酰葡萄糖胺脱乙酰基酶 (LpxC)、血管粘附蛋白-1 (VAP-1)、和维生素 D 羟化酶 (CYP24) 的酶。

21. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物被鉴别为与金属结合。

22. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物被鉴别为与铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼或铜结合。

23. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物被鉴别为抑制选自细胞色素 P450 家族、组蛋白脱乙酰基酶、基质金属蛋白酶、磷酸二酯酶、环氧合酶、碳酸酐酶和一氧化氮合酶的酶类。

24. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物被鉴别为抑制选自 4- 羟基苯基丙酮酸双加氧酶、5- 脂肪氧合酶、腺苷脱氢酶、醇脱氢酶、氨基肽酶 N、血管紧张素转化酶、芳香酶 (CYP19)、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚-O- 甲基转移酶、环氧合酶家族、二氢嘧啶脱氢酶-1、DNA 聚合酶、法呢基二磷酸合酶、法呢基转移酶、富马酸还原酶、GABA 氨基转移酶、HIF- 脯氨酰羟化酶、组蛋白脱乙酰基酶家族、HIV 整合酶、HIV-1 逆转录酶、异亮氨酸 tRNA 连接酶、羊毛甾醇脱甲基酶 (CYP51)、基质金属蛋白酶家族、甲硫氨酸氨基肽酶、中性肽链内切酶、一氧化氮合酶家族、磷酸二酯酶 III、磷酸二酯酶 IV、磷酸二酯酶 V、丙酮酸铁氧还蛋白氧化还原酶、肾肽酶、核糖核苷二磷酸还原酶、凝血噁烷合酶 (CYP5a)、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、和黄嘌呤氧化酶的酶。

25. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物抑制(或被鉴别为抑制) 羊毛甾醇脱甲基酶 (CYP51)。

26. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物被鉴别为具有针对目标有机体的活性范围(例如白色念珠菌 (*C. albicans*) MIC<0.25 μ g/mL)。

27. 一种抑制金属酶活性的方法, 其包括使权利要求 1-14 中任一项所述的化合物与金属酶接触。

28. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述接触是体内的。

29. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述接触是体外的。

30. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述金属酶包括金属原子, 所述金属原子为铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼或铜。

31. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述金属酶是选自细胞色素 P450 家族、组蛋白脱乙酰基酶、基质金属蛋白酶、磷酸二酯酶、环氧合酶、碳酸酐酶和一氧化氮合酶的酶类的成员。

32. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述金属酶是羊毛甾醇脱甲基酶(CYP51)。

33. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述金属酶是 4- 羟基苯基丙酮酸双加氧酶、5- 脂肪氧合酶、腺苷脱氨酶、醇脱氢酶、氨基肽酶 N、血管紧张素转化酶、芳香酶(CYP19)、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚 -O- 甲基转移酶、环氧合酶家族、二氢嘧啶脱氢酶 -1、DNA 聚合酶、法呢基二磷酸合酶、法呢基转移酶、富马酸还原酶、GABA 氨基转移酶、HIF- 脯氨酰羟化酶、组蛋白脱乙酰基酶家族、HIV 整合酶、HIV-1 逆转录酶、异亮氨酸 tRNA 连接酶、羊毛甾醇脱甲基酶(CYP51)、基质金属蛋白酶家族、甲硫氨酸氨基肽酶、中性肽链内切酶、一氧化氮合酶家族、磷酸二酯酶 III、磷酸二酯酶 IV、磷酸二酯酶 V、丙酮酸铁氧还蛋白氧化还原酶、肾肽酶、核糖核苷二磷酸还原酶、凝血噁烷合酶(CYP5a)、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、和黄嘌呤氧化酶。

34. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述金属酶是 1- 脱氧 -D- 木酮糖 -5- 磷酸还原异构酶(DXR)、17- α 羟化酶 /17, 20- 裂解酶(CYP17)、醛甾酮合酶(CYP11B2)、氨基肽酶 P、炭疽致死因子、精氨酸酶、 β - 内酰胺酶、细胞色素 P450A6、D-Ala D-Ala 连接酶、多巴胺 β - 羟化酶、内皮素转化酶 -1、谷氨酸羧肽酶 II、谷氨酰胺酰基环化酶、乙二醛酶、血红素加氧酶、HPV/HSV E1 解旋酶、吡啶胺 2, 3- 双加氧酶、白三烯 A4 水解酶、甲硫氨酸氨基肽酶 2、肽脱甲酰基酶、磷酸二酯酶 VII、释放酶、视黄醇羟化酶(CYP26)、TNF- α 转化酶(TACE)、UDP-(3-O-(R-3- 羟基十四酰基))-N- 乙酰葡萄糖胺脱乙酰基酶(LpxC)、血管粘附蛋白 -1 (VAP-1)、或维生素 D 羟化酶(CYP24)。

35. 根据权利要求 27 所述的方法,还包括对受试者施用所述化合物。

36. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述式 I 的化合物被鉴别为具有针对目标有机体的活性范围(例如白色念珠菌(*C. albicans*) MIC<0.25 μ g/mL)。

37. 一种调节受试者中金属酶活性的方法,其包括以足以调节金属酶活性的量和条件,使所述受试者与权利要求 1 所述的化合物相接触。

38. 一种治疗患有或易感于金属酶相关病症或疾病的受试者的方法,其包括对所述受试者施用有效量的权利要求 1 所述的化合物。

39. 一种治疗患有或易感于金属酶相关病症或疾病的受试者的方法,其中所述受试者已经被鉴别为对金属酶相关病症或疾病的治疗有需求,其包括对需要的受试者施用有效量的权利要求 1 所述的化合物,使得所述受试者得以治疗所述病症。

40. 一种治疗患有或易感于金属酶介导的病症或疾病的受试者的方法,其中所述受试者已经被鉴别为对金属酶介导的病症或疾病的治疗有需求,其包括对需要的受试者施用有效量的权利要求 1 所述的化合物,使得所述受试者中的金属酶活性得以调节(例如,下调、抑制)。

41. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述疾病或病症由 4- 羟基苯基丙酮酸双加氧酶、5- 脂肪氧合酶、腺苷脱氨酶、醇脱氢酶、氨基肽酶 N、血管紧张素转化酶、芳香酶(CYP19)、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚 -O- 甲基转移酶、环氧合酶家族、二氢嘧啶脱氢酶 -1、DNA 聚合酶、法呢基二磷酸合酶、法呢基转移酶、富马酸还原酶、GABA 氨基转移酶、HIF- 脯氨酰羟化酶、组蛋白脱乙酰基酶家族、HIV 整合酶、HIV-1 逆转录酶、异亮氨酸 tRNA 连接酶、羊毛甾醇脱甲基酶(CYP51)、基质金属蛋白酶家族、甲硫氨酸氨基肽酶、中性肽链内切酶、一氧化氮合酶家族、磷酸二酯酶 III、磷酸二酯酶 IV、磷酸

二酯酶 V、丙酮酸铁氧还蛋白氧化还原酶、肾肽酶、核糖核苷二磷酸还原酶、凝血噁烷合酶 (CYP5a)、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、或黄嘌呤氧化酶中的任意者介导。

42. 根据权利要求 40 所述的方法, 其中所述疾病或病症由 1- 脱氧 -D- 木酮糖 -5- 磷酸还原异构酶 (DXR)、17- α 羟化酶 /17, 20- 裂解酶 (CYP17)、醛甾酮合酶 (CYP11B2)、氨基肽酶 P、炭疽致死因子、精氨酸酶、 β - 内酰胺酶、细胞色素 P4502A6、D-Ala D-Ala 连接酶、多巴胺 β - 羟化酶、内皮素转化酶 -1、谷氨酸羧肽酶 II、谷氨酰胺酰基环化酶、乙二醛酶、血红素加氧酶、HPV/HSV E1 解旋酶、吡啶胺 2, 3- 双加氧酶、白三烯 A4 水解酶、甲硫氨酸氨基肽酶 2、肽脱甲酰基酶、磷酸二酯酶 VII、释放酶、视黄酸羟化酶 (CYP26)、TNF- α 转化酶 (TACE)、UDP-(3-O-(R-3- 羟基十四酰基))-N- 乙酰葡萄糖胺脱乙酰基酶 (LpxC)、血管粘附蛋白 -1 (VAP-1)、或维生素 D 羟化酶 (CYP24) 中的任意者介导。

43. 根据权利要求 40 所述的方法, 其中所述疾病或病症是癌症、心血管疾病、内分泌疾病、炎症性疾病、传染病、妇科疾病、代谢性疾病、眼科疾病、中枢神经系统 (CNS) 疾病、泌尿系疾病或胃肠疾病。

44. 根据权利要求 40 所述的方法, 其中所述疾病或病症是全身性真菌感染或甲癣。

45. 一种组合物, 其包括权利要求 1 所述的化合物和药学可接受的载体。

46. 根据权利要求 45 所述的组合物, 还包括额外的治疗剂。

47. 根据权利要求 45 所述的组合物, 还包括额外的治疗剂, 所述额外的治疗剂为抗癌剂、抗真菌剂、心血管药剂、抗炎药剂、化疗药剂、抗血管生成剂、细胞毒素剂、抗增殖药剂、代谢性疾病药剂、眼科疾病药剂、中枢神经系统 (CNS) 疾病药剂、泌尿系疾病药剂或胃肠疾病药剂。

金属酶抑制剂化合物

背景技术

[0001] 活的有机体已经形成了特异性地输入金属、将其运输至细胞内储存位点并最终将其运输至使用位点的紧密调节过程。金属比如锌和铁在生物体系内最重要的功能之一是实现金属酶的活性。金属酶是将金属离子结合至酶活性位点并利用金属作为催化过程一部分的酶。所有得到表征的酶中三分之一以上是金属酶。

[0002] 金属酶的功能高度依赖于酶的活性位点中金属离子的存在。人们公认,与活性位点金属离子结合并使其失活的试剂大大降低了酶的活性。大自然采用此相同的策略在不需要酶活性的时期降低某些金属酶的活性。例如,蛋白质 TIMP (金属蛋白酶的组织抑制剂)在多种基质金属蛋白酶的活性位点中与锌离子结合,从而抑制酶活性。制药工业在治疗剂的设计中已经使用相同的策略。例如,唑类抗真菌剂氟康唑(fluconazole)和伏立康唑(voriconazole)含有 1-(1,2,4-三唑)基团,其与目标酶羊毛甾醇脱甲基酶的活性位点中存在的血红素铁结合,从而使该酶失活。另一个实例包括锌结合氧肟酸基团,其已被引入到大多数已公开的基质金属蛋白酶和组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂中。另一个实例是锌结合羧酸基团,其已被引入到大多数已公开的血管紧张素转化酶抑制剂中。

[0003] 在临床上安全且有效的金属酶抑制剂的设计中,对于特定的目标和临床适应症使用最合适的金属结合基团是至关重要的。如果使用结合弱的金属结合基团,效力可能未达最佳。另一方面,如果使用结合非常紧密的金属结合基团,对目标酶的选择性相对于相关金属酶可能未达最佳。缺乏最佳的选择性可以是临床毒性的原因,因为对这些靶标外金属酶产生非预期的抑制。这种临床毒性的一个例子是人药物代谢酶例如细胞色素 P450C9 (CYP2C9)、CYP2C19 和 CYP3A4 受到目前可用的唑类抗真菌剂例如氟康唑和伏立康唑的非预期的抑制。据信这种靶标外的抑制主要是由目前采用的 1-(1,2,4-三唑)与 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 的活性位点中的铁不加区别地结合造成的。这一点的另一个例子是许多基质金属蛋白酶抑制剂的临床试验中观察到的关节痛。该毒性被认为是与因氧肟酸基团与靶标外活性位点中的锌不加区别地结合而引起的靶标外金属酶的抑制有关。

[0004] 因此,对可以实现更好的效力与选择性平衡的金属结合基团的探索仍然是重要的目标,并且对实现解决当前治疗和预防疾病、病症及其症状方面未满足的需求的治疗剂和方法意义重大。

[0005] 杀真菌剂是作用于保护和治愈植物免于农业相关真菌造成的损害的天然或合成来源的化合物。通常,没有在所有情况下均可用的单一的杀真菌剂。因此,正在研究制造可以具有更好的性能、更容易使用且成本更低的杀真菌剂。

[0006] 本公开内容涉及以下所示的式 I 的化合物及其衍生物、和其作为杀真菌剂的用途。本公开内容的化合物可以针对子囊菌纲(ascomycetes)、担子菌纲(basidiomycetes)、半只菌纲(deuteromycetes)和卵菌纲(oomycetes)提供保护。

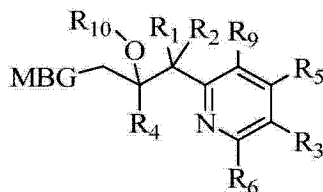
发明内容

[0007] 本发明涉及调节金属酶活性的化合物(例如在本文所述化合物中的任意者)、方法

以及治疗疾病、病症及其症状的方法。上述方法可以包括本文的化合物。

[0008] 控制处于由病原体引发疾病的风险中的植物中的病原体诱导疾病的方法包括使植物和与植物邻近的区域之一与式 I 的组合物或其盐、溶剂化物、水合物或前药接触, 其中:

[0009]



式 I

[0010] MBG 是任选取代的四唑基、任选取代的三唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的嘧啶基、任选取代的噻唑基或任选取代的吡唑基;

[0011] R_1 是 H、卤素、烷基或卤代烷基;

[0012] R_2 是 H、卤素、烷基或卤代烷基;

[0013] R_3 独立地为 H、烷基、烯基、环烷基、杂芳基、羟基烷基、氰基、卤代烷基、卤素、 $-C(O)$ 芳基、 $-CH(OH)$ (芳基)、 $-CH_2$ (芳基)、 $-CH_2$ (杂芳基)、 $-CF_2$ (芳基)、 $-CF_2$ (杂芳基)、 $-CH_2O$ (芳基)、 $-CH_2O$ (杂芳基)、 $-CH_2S(O)_x$ (芳基) 和环氨基, 其中烷基、烯基、环烷基、杂芳基、羟基烷基、卤代烷基、 $-C(O)$ 芳基、 $-CH(OH)$ (芳基)、 $-CH_2$ (芳基)、 $-CH_2$ (杂芳基)、 $-CF_2$ (芳基)、 $-CF_2$ (杂芳基)、 $-CH_2O$ (芳基)、 $-CH_2O$ (杂芳基)、 $-CH_2S(O)_x$ (芳基) 和环氨基中的每一个可以任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代;

[0014] R_4 是芳基、杂芳基、烷基或环烷基, 其每一个任选地被 0、1、2 或 3 个独立的 R_8 取代;

[0015] R_5 独立地为 H、卤素、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代硫代烷基、硫代烷基、 SF_3 、 SF_6 、 SCN 、 SO_2R_{11} 、环烷基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基;

[0016] R_6 独立地为 H、卤素、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代硫代烷基、硫代烷基、 SF_3 、 SF_6 、 SCN 、 SO_2R_{11} 、环烷基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基;

[0017] 每个 R_7 独立地为氰基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、卤代烷氧基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基;

[0018] 每个 R_8 独立地为氰基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤素或卤代烷氧基;

[0019] R_9 是 H、卤素或卤代烷基;

[0020] R_{10} 是 H、烷基、 $-Si(R_{12})_3$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$ 、或任选地被氨基取代的 $-C(O)$ 烷基;

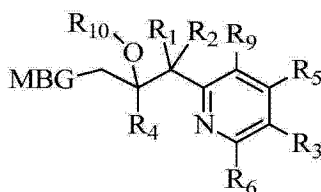
[0021] R_{11} 独立地为烷基、芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基;

[0022] R_{12} 独立地为烷基或芳基,

[0023] x 独立地为 0、1 或 2。

[0024] 一个方面是式 I 的化合物或其盐、溶剂化物、水合物或前药, 其中:

[0025]



式 I

[0026] MBG 是任选取代的四唑基、任选取代的三唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的嘧啶基、任选取代的噻唑基或任选取代的吡唑基；

[0027] R_1 是卤素；

[0028] R_2 是卤素；

[0029] R_3 独立地为 H、烷基、烯基、杂芳基、氰基、卤代烷基、卤素，其每一个可以任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代；

[0030] R_4 是任选地被 0、1、2 或 3 个独立的 R_8 取代的芳基；

[0031] R_5 独立地为 H、卤素、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基；

[0032] R_6 独立地为 H、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基；且

[0033] 每个 R_7 独立地为氰基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基；

[0034] 每个 R_8 独立地为氰基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤素或卤代烷氧基；

[0035] R_9 是 H、卤素或卤代烷基。

[0036] 在其他方面，化合物是本文通式的任意化合物；

[0037] 其中 MBG 是四唑基、三唑基、噁唑基、嘧啶基、噻唑基或吡唑基，其每一个任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代；

[0038] 其中 MBG 是 1H-四唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、嘧啶-5-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、2H-四唑-2-基、噁唑-5-基或噻唑-5-基，其每一个任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代；

[0039] 其中 MBG 是 1H-四唑-1-基或 2H-四唑-2-基；

[0040] 其中 MBG 是 1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基或 1H-吡唑-4-基；

[0041] 其中 R_1 是氟；

[0042] 其中 R_2 是氟；

[0043] 其中 R_1 和 R_2 是氟；

[0044] 其中 R_4 是任选地被 0、1、2 或 3 个独立的 R_8 取代的苯基；

[0045] 其中 R_4 是任选地被 0、1、2 或 3 个独立的卤素取代的苯基；

[0046] 其中 R_4 是任选地被 0、1、2 或 3 个独立的氟取代的苯基；

[0047] 其中 R_4 是 2,4-二氟苯基；

[0048] 其中 R_5 是卤素；

[0049] 其中 R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的杂芳基；

[0050] 其中 R_3 是吡啶基、嘧啶基、噻吩基或三唑基，其每一个任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代；

[0051] 其中 R_3 是 3-吡啶基、4-嘧啶基、2-噻吩基或 2H-1,2,3-三唑基，其每一个任选地

被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代；

[0052] 其中 R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的环烷基；

[0053] 其中 R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的烷基；

[0054] 其中 R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的烯基；

[0055] 其中 R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的烯基；

[0056] 其中 R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的 $-C(0)$ 芳基；

[0057] 其中 R_3 是被卤代烷基取代的烷基；

[0058] 其中：

[0059] R_1 是氟；

[0060] R_2 是氟；

[0061] R_4 是 2,4-二氟苯基；且

[0062] R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的环烷基；

[0063] 其中：

[0064] R_1 是氟；

[0065] R_2 是氟；

[0066] R_4 是 2,4-二氟苯基；且

[0067] R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的烷基；

[0068] 其中：

[0069] R_1 是氟；

[0070] R_2 是氟；

[0071] R_4 是 2,4-二氟苯基；且

[0072] R_3 是吡啶基、嘧啶基、噻吩基或三唑基，其每一个任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代；

[0073] 其中：

[0074] R_1 是氟；

[0075] R_2 是氟；

[0076] R_4 是 2,4-二氟苯基；且

[0077] R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的 $-C(0)$ 芳基；

[0078] 其中：

[0079] R_1 是氟；

[0080] R_2 是氟；

[0081] R_4 是 2,4-二氟苯基；且

[0082] R_3 是任选地被 1、2 或 3 个独立的 R_7 取代的烯基；或

[0083] 其中 R_3 是卤素。

[0084] 本文的化合物包括其中化合物被鉴别为通过与金属形成一种或多种以下类型的化学相互作用或键至少部分地获得金属酶亲和力的那些化合物： σ 键、共价键、配位-共价键、离子键、 π 键、 δ 键或反馈键(backbonding)相互作用。该化合物也可以通过与金属较弱的相互作用获得亲和力，例如范德华相互作用、 π -阳离子相互作用、 π -阴离子相互作用、偶极-偶极相互作用、离子-偶极相互作用。在一方面，化合物被鉴别为经由 1-四唑基

部分具有与金属的结合相互作用；在另一方面，化合物被鉴别为经由1-四唑基部分的N2具有与金属的结合相互作用；在另一方面，化合物被鉴别为经由1-四唑基部分的N3具有与金属的结合相互作用；在另一方面，化合物被鉴别为经由1-四唑基部分的N4具有与金属的结合相互作用。

[0085] 评价金属-配体结合相互作用的方法是本领域已知的，如以下文献中所例示，包括，例如，“Principles of Bioinorganic Chemistry”，Lippard 和 Berg, University Science Books, (1994)；“Mechanisms of Inorganic Reactions”，Basolo 和 Pearson, John Wiley&Sons Inc, 第二版(1967年9月)；“Biological Inorganic Chemistry”，Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books(2007)；Xue 等人，“Nature Chemical Biology”，vol. 4, no. 2, 107-109(2008)。

[0086] 在一些情形中，本发明的化合物选自以下式 I（及其药学和农业可接受的盐、溶剂化物或水合物）：

[0087] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(1)；

[0088] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(2)；

[0089] (E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙烯腈(3)；

[0090] (E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(4)；

[0091] 3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙酸乙酯(5)；

[0092] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(6)；

[0093] (E)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮(7)；

[0094] 4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-2-酮(8)；

[0095] 1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(9)；

[0096] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(10)；

[0097] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(11)；

[0098] 1-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(12)；

[0099] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(13)；

[0100] 1-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)

丙-2-醇(14)；

[0101] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(5-氟嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(15)；

[0102] 2-(2,5-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(16)；

[0103] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(17)；

[0104] 1-(5-环丙基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(18)；

[0105] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇(19)；

[0106] 1-(6-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(20)；

[0107] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,5-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(21)；

[0108] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(22)；

[0109] 1-(5-溴吡啶-2-基)-1,1-二氟-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(23)；

[0110] 1-(4-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(24)；

[0111] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(25)；

[0112] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1-(5-氯吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(26)；

[0113] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(27)；

[0114] 1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(28)；

[0115] 1-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇(29)；

[0116] 1-(6'-氯-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(30)；

[0117] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(6'-氟-[3,3'-联吡啶]-6-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(31)；

[0118] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(5-甲氧基苯硫-2-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(32)；

[0119] 1-(5-(5-(二氟甲基)苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(33)；

- [0120] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(5-(三氟甲基)苯硫-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(34);
- [0121] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(6'-(三氟甲基)-[3,3'-联吡啶]-6-基)丙-2-醇(35);
- [0122] 1-(5-(5-溴噻唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(36);
- [0123] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(37);
- [0124] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(38);
- [0125] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(39);
- [0126] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1-(5-环丙基吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(40);
- [0127] 2-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)硫代)乙酸甲酯(41);
- [0128] (E)-1-(5-(3-(1H-四唑-1-基)丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(42);
- [0129] (E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙-2-烯-1-醇(43);
- [0130] 3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙-1-醇(44);
- [0131] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(45);
- [0132] (E)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-醇(46);
- [0133] 4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-2-醇(47);
- [0134] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(48);
- [0135] (Z)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(49);
- [0136] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(50);
- [0137] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(51);
- [0138] (Z)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(52);
- [0139] 2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四

唑-1-基)丙-2-醇(53);

[0140] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-异丙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(54);

[0141] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-异丙氧基丙基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(55);

[0142] 1-(5-(2-氯嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(56);

[0143] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(57);

[0144] 2-(5-溴吡啶-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟-1-(嘧啶-5-基)乙醇(58);

[0145] 1-(5-(环丙基甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(59);

[0146] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1-(5-(环丙基甲基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(60);

[0147] 1-(5-烯丙基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(61);

[0148] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(62);

[0149] 1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(63);

[0150] 1-(5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(64);

[0151] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)-1-(吡啶-2-基)丙-2-醇(65);

[0152] (6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(66);

[0153] (4-氯苯基)(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲酮(67);

[0154] (6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)甲酮(68);

[0155] (6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)(4-氟苯基)甲酮(69);

[0156] (3,4-二氟苯基)(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲酮(70);

[0157] (4-氯-3-氟苯基)(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲酮(71);

[0158] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(羟基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(72);

[0159] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)丙-2-醇(73);

[0160] 1-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(74);

[0161] 1-(5-苄基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(75);

[0162] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡啶-2-基)丙-2-醇(76);

[0163] 1-(5-(4-氯苄基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(77);

[0164] 1-(5-(5-溴苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(78);

[0165] 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苄腈(79);

[0166] 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(2H-四唑-2-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苄腈(80);

[0167] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-吗啉代吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(81);

[0168] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(82);

[0169] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(噁唑-5-基)丙-2-醇(83);

[0170] 3-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-氟-1-(1H-四唑-1-基)丁-2-醇(84);

[0171] 3-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-氟-1-(1H-四唑-1-基)丁-2-醇(85);

[0172] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(噻唑-5-基)丙-2-醇(86);

[0173] 1-(5-(5-氯苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(87);

[0174] 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-氟苄腈(88);

[0175] 3-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-氟苄腈(89);

[0176] 4-(((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲基)硫代)-3-氟苄腈(90);

[0177] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(异丙氧基甲基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(91);或

[0178] 1-(5-((二氟甲氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二

氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(92);

[0179] 1-(5-氯-[2,3'-联吡啶]-6'-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(93);

[0180] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基)丙-2-醇(94);

[0181] 6'-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)-[2,3'-联吡啶]-5-甲腈(95);

[0182] 1-([3,4'-联吡啶]-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(96);

[0183] 1-(5-((6-氯吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(97);

[0184] 6-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)烟腈(98);

[0185] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇(99);

[0186] 1-(5-(((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(100);

[0187] 1-(5-(二氟(4-氟苯基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(101);

[0188] 1-(5-(二氟(4-(三氟甲基)苯基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(102)。

[0189] 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)二氟甲基)苄腈(103)。

[0190] 在另一方面,本发明提供包括式 I 化合物和农业可接受的载体的农业组合物。

[0191] 在其他方面,本发明提供本文任意通式的化合物,其中该化合物抑制(或被鉴别为抑制)羊毛甾醇脱甲基酶(CYP51)。

[0192] 在其他方面,本发明提供本文任意通式的化合物,其中该化合物被鉴别为具有针对目标有机体的活性范围(例如白色念珠菌(*C. albicans*)最小抑制浓度(MIC)<0.25 微克/毫升($\mu\text{g/mL}$);叶枯病菌(*S. tritici*)最小抑制浓度(MIC)<0.5 微克/毫升($\mu\text{g/mL}$);例如,叶锈菌(*P. tritricina*)最小抑制浓度(MIC)<0.5 微克/毫升($\mu\text{g/mL}$))。

[0193] 在另一方面,本发明提供包括本文任意通式(例如式 I)的化合物和药学可接受的载体的药物组合物。

[0194] 在其他方面,本发明提供调节受试者中金属酶活性的方法,其包括以足以调节金属酶活性的量和条件,使受试者与本文任意通式(例如式 I)的化合物接触。

[0195] 在一方面,本发明提供治疗患有或易感于金属酶相关病症或疾病的受试者的方法,其包括对受试者施用有效量的本文任意通式(例如式 I)的化合物或其药物组合物。

[0196] 在另一方面,本发明提供治疗患有或易感于金属酶相关病症或疾病的受试者的方法,其中受试者已经被鉴别为对金属酶相关病症或疾病的治疗有需求,其包括对需要的所述受试者施用有效量的本文任意通式(例如式 I)的化合物或其药物组合物,使得所述受试

者得以治疗所述病症。

[0197] 在另一方面,本发明提供治疗患有或易感于金属酶介导的病症或疾病的受试者的方法,其中受试者已经被鉴别为对金属酶介导的病症或疾病的治疗有需求,其包括对需要的所述受试者施用有效量的本文任意通式(例如式 I)的化合物或其药物组合物,使得所述受试者中的金属酶活性得以调节(例如,下调、抑制)。

[0198] 本文的方法包括其中由 4- 羟基苯基丙酮酸双加氧酶、5- 脂肪氧合酶、腺苷脱氨酶、醇脱氢酶、氨基肽酶 N、血管紧张素转化酶、芳香酶(CYP19)、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚-O- 甲基转移酶、环氧合酶家族、二氢嘧啶脱氢酶-1、DNA 聚合酶、法呢基二磷酸合酶、法呢基转移酶、富马酸还原酶、GABA 氨基转移酶、HIF- 脯氨酰羟化酶、组蛋白脱乙酰基酶家族、HIV 整合酶、HIV-1 逆转录酶、异亮氨酸 tRNA 连接酶、羊毛甾醇脱甲基酶(CYP51)、基质金属蛋白酶家族、甲硫氨酸氨基肽酶、中性肽链内切酶、一氧化氮合酶家族、磷酸二酯酶 III、磷酸二酯酶 IV、磷酸二酯酶 V、丙酮酸铁氧还蛋白氧化还原酶、肾肽酶、核糖核苷二磷酸还原酶、凝血噁烷合酶(CYP5a)、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、或黄嘌呤氧化酶中的任一种所介导的疾病或病症。

[0199] 本文的方法包括其中由 1- 脱氧-D- 木酮糖-5- 磷酸还原异构酶(DXR)、17- α 羟化酶(CYP17)、醛甾酮合酶(CYP11B2)、氨基肽酶 P、炭疽致死因子、精氨酸酶、 β - 内酰胺酶、细胞色素 P4502A6、D-Ala D-ala 连接酶、多巴胺 β - 羟化酶、内皮素转化酶-1、谷氨酸羧肽酶 II、谷氨酰胺酰基环化酶、乙二醛酶、血红素加氧酶、HPV/HSV E1 解旋酶、吡啶胺 2, 3- 双加氧酶、白三烯 A4 水解酶、甲硫氨酸氨基肽酶 2、肽脱甲酰基酶、磷酸二酯酶 VII、释放酶、视黄酸羟化酶(CYP26)、TNF- α 转化酶(TACE)、UDP-(3-O-(R-3- 羟基十四酰基))-N- 乙酰葡萄糖胺脱乙酰基酶(LpxC)、血管粘附蛋白-1(VAP-1)、或维生素 D 羟化酶(CYP24)中的任一种所介导的疾病或病症。

[0200] 本文的方法包括其中疾病或病症是癌症、心血管疾病、炎性疾病、传染病、代谢性疾病、眼科疾病、中枢神经系统(CNS)疾病、泌尿系疾病或胃肠疾病的方法。

[0201] 本文的方法包括其中疾病或病症是前列腺癌、乳腺癌、炎症性肠病、牛皮癣、全身性真菌感染、皮肤结构真菌感染、粘膜真菌感染或甲癣的方法。

[0202] 本文所述的方法包括其中受试者被鉴别为对特定的规定治疗有需求的方法。鉴别对这种治疗有需求的受试者可以是受试者或健康保健专业人员的判断,可以是主观的(例如意见)或客观的(例如,可通过测试或诊断方法测量)。

[0203] 本发明的另一方面是包括本文的通式(例如式 I)的化合物和农业可接受的载体的组合物。

[0204] 本发明的另一方面是治疗或预防植物中或植物上金属酶介导的疾病或病症的方法,其包括使本文的化合物与植物相接触。

[0205] 本发明的另一方面是抑制植物中或植物上的金属酶活性的方法,其包括使本文的化合物与植物相接触。

具体实施方式

[0206] 定义

[0207] 为了更容易地理解本发明,为方便起见在此首先对一些术语进行定义。

[0208] 本文所使用的术语“治疗”障碍包括预防、改善、减轻和 / 或控制该障碍和 / 或会引发该障碍的病症。术语“治疗”(treating,treatment)是指减缓或减轻疾病和 / 或其伴随症状的方法。根据本发明,“治疗”包括预防、阻断、抑制、减轻、保护、调节、逆转例如病症的不良作用的影响并减少其发生。

[0209] 本文所使用的“抑制”包括预防、降低和停止进展。注意“酶抑制”(例如,金属酶抑制)与其区分开并在以下描述。

[0210] 术语“调节”是指响应于暴露至本发明的化合物,酶的活性增高或降低。

[0211] 术语“分离的”、“纯化的”或“生物纯的”是指大体或基本上没有在其天然状态发现时通常伴有的组分的物质。通常使用分析化学技术例如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱来确定纯度和同质性。具体地,在实施方式中化合物为至少 85% 纯,更优选至少 90% 纯,更优选至少 95% 纯,且最优选至少 99% 纯。

[0212] 术语“给药”或“施用”包括将化合物引入受试者以实施它们的预定功能的途径。可以使用的给药途径的例子包括注射(皮下注射、静脉注射、肠胃外注射、腹膜内注射、鞘内注射)、局部、口服、吸入、直肠和经皮。

[0213] 术语“有效量”包括在必需的剂量上和时间期间上有效实现所需结果的量。化合物的有效量可以根据例如如下的因素而变化:受试者的疾病状态、年龄、和体重、及化合物在受试者中引起期望的反應的能力。可以调节剂量方案以提供最佳的治疗反应。有效量还是抑制剂化合物的治疗有益作用胜于任何毒性或有害作用(例如副作用)的量。

[0214] 本文中使用的短语“全身给药”、“全身地给药”、“外周给药”和“外周地给药”是指施用化合物、药物或其它材料以使其进入患者的系统并由此进行代谢和其它类似的过程。

[0215] 术语“治疗或农业有效量”是指施用的化合物的量足以预防正在治疗的病症或障碍的一种或多种症状的发展或将其减轻至一定程度。

[0216] 化合物的治疗有效量(即有效剂量)可以在约 0.005 微克 / 千克($\mu\text{g/kg}$)至约 200 微克 / 千克($\mu\text{g/kg}$)体重,优选在约 0.01mg/kg 至约 200mg/kg 体重,更优选在约 0.015mg/kg 至约 30mg/kg 体重的范围内。在其它实施方式中,治疗有效量可以在约 1.0 皮摩尔(pM)至约 10 微摩尔(μM)的范围内。技术人员应当理解的是,某些因素可影响有效治疗受试者所需的剂量,其包括但不限于,疾病或病症的严重程度、在先的治疗、受试者的一般健康状况和 / 或年龄、及其它存在的疾病。而且,用治疗有效量的化合物治疗受试者可以包括单一治疗,或优选地可以包括一系列治疗。在一个实施例中,用约 0.005 $\mu\text{g/kg}$ 至约 200mg/kg 体重的化合物治疗受试者,每天 1 次,持续约 1 至 10 周,优选持续约 2 至 8 周,更优选持续约 3 至 7 周,且进一步优选持续约 4、5、或 6 周。在另一个实施例中,可以在慢性病症或疾病的情况中每天治疗受试者,持续数年。还可理解的是,用于治疗的有效剂量的化合物在具体治疗的期间内可以增加或降低。

[0217] 术语“手性”是指分子具有与镜像伙伴不重合的特性,而术语“非手性”是指分子与其镜像伙伴重合。

[0218] 术语“非对映异构体”是指具有两个或更多个不对称中心并且其分子彼此不互为镜像的立体异构体。

[0219] 术语“对映异构体”是指化合物的彼此镜像不重合的两个立体异构体。两个对应异构体的等摩尔混合物称为“外消旋混合物”或“外消旋体”。

[0220] 术语“异构体”或“立体异构体”是指化学组成相同但是原子或基团在空间上的布置不同的化合物。

[0221] 术语“前药”包括具有可以在体内代谢的部分的化合物。通常,前药通过酯酶或通过其它机理在体内代谢成活性药物。前药及其用途的例子在本领域内公知(参见例如 Berge 等人(1977)“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19)。可以在化合物最终分离和纯化期间原位制备前药,或者通过单独地使游离酸形式的提纯化合物或羟基与合适的酯化剂反应来制备。羟基可以经羧酸处理而转换成酯。前药部分的实例包括取代和未被取代的、支链或无支链的低级烷基酯部分(例如丙酸酯)、低级烯基酯、二-低级烷基-氨基低级烷基酯(例如二甲基氨基乙基酯)、酰基氨基低级烷基酯(例如乙酰氧基甲基酯)、酰氧基低级烷基酯(例如新戊酰氧基甲基酯)、芳基酯(苯基酯)、芳基低级烷基酯(例如苄基酯)、取代的(例如被甲基、卤素或甲氧基取代基取代的)芳基和芳基低级烷基酯、酰胺、低级烷基酰胺、二低级烷基酰胺和羟基酰胺。优选的前药部分为丙酸酯和酰基酯。也包括在体内通过其它机理转化成活性形式的前药。在一些方面,本发明的化合物是任意本文通式的前药。

[0222] 术语“受试者”是指例如哺乳动物的动物,包括但不限于,灵长类动物(比如,人)、牛、羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等等。在某些实施方式中,受试者是人。

[0223] 术语“一个/一种(a, an)”和“该(the)”在本申请包括权利要求中使用时意指“一个或多个/一种或多种”。因此,例如,提及“一种样品”,除非上下文与此相反地明确说明(例如,多个样品),包括多个样品,等等。

[0224] 贯穿本说明书和权利要求,词语“包括”、“包含”和“含有”用于非排他性的意思,除非上下文另有需要。

[0225] 当提及数值时本文所使用的术语“约”在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 20\%$ 的变化,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 10\%$ 的变化,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 5\%$ 的变化,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 1\%$ 的变化,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 0.5\%$ 的变化,且在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这些变化适于实施所公开的方法或采用所公开的组合物。

[0226] 本文中使用词语“抑制剂”意指表现出抑制金属酶的活性的分子。本文的“抑制”是指与没有抑制剂情况下的金属酶活性相比,金属酶的活性降低。在一些实施方式中,术语“抑制”是指金属酶活性降低至少约 5%、至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、或至少约 95%。在其它实施方式中,抑制是指金属酶活性降低约 5% 至约 25%、约 25% 至约 50%、约 50% 至约 75%、或约 75% 至 100%。在一些实施方式中,抑制是指金属酶活性降低约 95% 至 100%,例如活性降低 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%。可使用多种本领域技术人员公知的技术来测量这样的降低。下面描述用于测量各个活性的具体检定。

[0227] 此外,本发明的化合物包括具有以下任一几何结构的烯烃:“Z”是指被称为“顺式”(相同侧)构型的几何结构而“E”是指被称为“反式”(相反侧)构型的几何结构。对于手性中心的命名法,术语“d”和“l”构型由 IUPAC 命名法(IUPAC Recommendation)而定义。对于下述术语的使用,非对映异构体、外消旋体、差向异构体和对映异构体将以其通常意义使用以描述制剂的立体化学。

[0228] 如本说明书全文中所使用,除非另外指明,术语“R”是指由 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 烯基或

C₃₋₈ 炔基构成的基团。

[0229] 本文使用的术语“烷基”是指含有 1 至 12 个碳原子的直链或支链烃基。术语“低级烷基”是指 C₁-C₆ 烷基链。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、和正戊基。烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0230] 术语“烯基”是指可以是直链或支链的不饱和烃链，其含有 2 至 12 个碳原子和至少一个碳-碳双键。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0231] 术语“炔基”是指可以是直链或支链的不饱和烃链，其含有 2 至 12 个碳原子和至少一个碳-碳三键。炔基可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0232] 烯基和炔基的 sp² 或 sp 碳可以分别任选地为烯基或炔基的连接点。

[0233] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代基取代的烷基。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、溴甲基、氯甲基和 2, 2, 2-三氟乙基。

[0234] 术语“烷氧基”是指 -OR 取代基。

[0235] 本文所使用的术语“卤素”、“卤代”或“卤”是指 -F、-Cl、-Br 或 -I。

[0236] 术语“卤代烷氧基”是指 -OR 取代基，其中 R 完全或部分地被 Cl、F、I 或 Br 或其任意组合取代。卤代烷氧基的实例包括三氟甲氧基和 2, 2, 2-三氟乙氧基。

[0237] 术语“环烷基”是指具有至少一个饱和环或具有至少一个非芳族环的烃类 3-8 元单环或 7-14 元双环体系，其中非芳族环可具有一定的不饱和度。环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方式中，环烷基的各个环中 0、1、2、3、或 4 个原子可被取代基取代。环烷基的代表性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环丁基、环庚基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等等。

[0238] 术语“芳基”是指烃类单环、双环或三环的芳族环体系。芳基可以任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方式中，芳基的各个环中 0、1、2、3、4、5 或 6 个原子可被取代基取代。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、茚基、茚基、萹基等等。

[0239] 术语“杂芳基”是指若为单环则具有 1-4 个环杂原子、若为双环则具有 1-6 个杂原子、或者若为三环则具有 1-9 个杂原子的芳族 5-8 元单环、8-12 元双环、或 11-14 元三环体系，所述杂原子选自 O、N、或 S，且剩余环原子为碳（有适当的氢原子，除非另外指明）。杂芳基可以任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方式中，杂芳基的各个环中的 0、1、2、3、或 4 个原子可被取代基取代。杂芳基的实例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、异喹啉基、吲唑基等等。

[0240] 术语“含氮杂芳基”是指若为单环则具有 1-4 个环氮杂原子、若为双环则具有 1-6 个环氮杂原子、或者若为三环则具有 1-9 个环氮杂原子的杂芳基。

[0241] 术语“杂环烷基”是指若为单环则包括 1-3 个杂原子、若为双环则包括 1-6 个杂原子、或者若为三环则包括 1-9 个杂原子的非芳族的 3-8 元单环、7-12 元双环、或 10-14 元三环体系，所述杂原子选自 O、N、S、B、P 或 Si，其中非芳族环体系完全饱和。杂环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方式中，杂环烷基的各个环中的 0、1、2、3、或 4 个原子可被取代基取代。代表性的杂环烷基包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1, 3-二氧戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、硫杂丙烯环基(thiirenyl) 等等。

[0242] 术语“烷基氨基”是指进一步被一个或两个烷基取代的氨基取代基。术语“氨基烷

基”是指进一步被一个或多个氨基取代的烷基取代基。术语“羟烷基”或“羟基烷基”是指进一步被一个或多个羟基取代的烷基取代基。烷基氨基、氨基烷基、巯基烷基、羟烷基、巯基烷氧基、磺酰基烷基、磺酰基芳基、烷基羰基、以及烷基羰基烷基中的烷基或芳基部分可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0243] 可用于本文的方法中的酸和碱是本领域已知的。酸催化剂是任何酸性化学品，其性质上可以是无机的（例如，盐酸、硫酸、硝酸、三氯化铝）或有机的（例如，樟脑磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟甲磺酸锂）。酸以催化量或化学计量使用以促进化学反应。碱是任何碱性化学品，其性质上可以是无机的（例如，碳酸氢钠、氢氧化钾）或有机的（例如，三乙胺、吡啶）。碱以催化量或化学计量使用以促进化学反应。

[0244] 烷化剂是任何能够使所讨论的官能团（例如，醇的氧原子、氨基的氮原子）进行烷基化的试剂。烷化剂在本领域中包括在本文引用的参考文献中是已知的，并且包括卤代烷（例如，甲基碘、苄基溴或氯）、硫酸烷基酯（例如，硫酸甲酯）、或其它领域内知晓的烷基离去基团的组合。离去基团是任何能够在反应（例如，消除反应、取代反应）过程中从分子中脱离的稳定种类，并且在本领域中包括在本文所引用的参考文献中是已知的，并且包括卤化物（例如，I⁻、Cl⁻、Br⁻、F⁻）、羟基、烷氧基（例如，-OMe、-O-t-Bu）、酰氧基阴离子（例如 -OAc、-OC(O)CF₃）、磺酸酯（例如，甲磺酰基、甲苯磺酰基）、乙酰胺（例如 -NHC(O)Me）、氨基甲酸酯（例如 N(Me)C(O)Ot-Bu）、磷酸酯（例如 -OP(O)(OEt)₂）、水或醇（质子状态）等等。

[0245] 在某些实施方式中，任何基团（例如，烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基）上的取代基可以在该基团的任意原子上，其中可被取代的任何基团（例如，烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基）可以任选地被一个或多个取代基（其可以是相同的或不同的）取代，各自取代一个氢原子。适当的取代基的实例包括，但不限于，烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、烷氧基、芳氧基、羟基、羟基烷基、氧（即，羰基）、羧基、甲酰基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、芳氧基羰基、杂芳氧基、杂芳氧基羰基、巯基、巯基、巯基烷基、芳基磺酰基、氨基、氨基烷基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基羰基、或芳基氨基取代的芳基；芳基烷基氨基、芳烷基氨基羰基、酰氨基、烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、亚氨基、脒基、氨基甲酰基、硫脒基、氰硫基、磺酰氨基、磺酰基烷基、磺酰基芳基、巯基烷氧基、N-羟基脒基、或 N'-芳基、N''-羟基脒基。

[0246] 可以通过有机合成领域已知的方式制备本发明的化合物。优化反应条件、必要时使竞争副产物最少化的方法，是本领域已知的。反应优化和放大可以有利地利用高速平行合成装置和计算机控制的微反应器（例如，Design And Optimization in Organic Synthesis, 第二版, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K 等人, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 200443 :406; 以及其中的参考文献）。技术人员可通过利用市售的结构搜索数据库软件，例如 SciFinder[®]（美国化学学会的 Chemical Abstracts Service (CAS) 部）和 CrossFire Beilstein[®]（Elsevier MDL），或者通过利用网络搜索引擎

例如 Google[®] 或关键词数据库例如美国专利商标局文本数据库进行合适的关键词搜索，来确定其它的反应方案和流程。

[0247] 本文的化合物还可含有键合(例如，碳碳键)，其中键的旋转围绕该特定键合受限制，例如因存在环或双键而引起的限制。因此，所有的顺式 / 反式和 E/Z 异构体明确地包括在本发明中。本文的化合物还可以以多种互变异构形式表示，在这样的情况下，本发明明确地包括本文所述化合物的所有互变异构形式，即使可能只表示了一种互变异构形式。本文这些化合物的所有这些异构形式明确地包括在本发明中。本文所述的化合物的所有晶体形式和多晶型都明确地包括在本发明中。还实施了包括本发明化合物的提取物和部分。术语异构体意在包括非对映异构体、对映异构体、区域异构体(regioisomers)、结构异构体、旋转异构体、互变异构体等等。对于含有一个或多个立体中心(stereogenic center)的化合物，例如手性化合物，可以使用对映异构富集化合物、外消旋体、或非对映异构体混合物来实施本发明的方法。

[0248] 优选的对映异构富集化合物具有 50% 或更多的对映异构体过量，更优选该化合物具有 60%、70%、80%、90%、95%、98%、或 99% 或更多的对映异构体过量。在优选的实施方式中，将本发明的手性化合物的仅一种对映异构体或非对映异构体施用于细胞或受试者。

[0249] 在另一方面，本发明还提供本文所述的式 I (或本文任意通式) 的化合物的合成方法。另一实施方式是使用本文所述的任意一种反应或其组合来制备本文任意通式的化合物的方法。该方法可以包括使用本文所述的一种或多种中间体或化学试剂。

[0250] 治疗方法

[0251] 在一方面，本发明提供调节受试者中细胞的金属酶活性的方法，其包括以足以调节金属酶活性的量和条件使受试者与式 I 的化合物接触。

[0252] 在一个实施方式中，该调节是抑制。

[0253] 在另一方面，本发明提供治疗患有或易感于金属酶介导的病症或疾病的受试者的方法，其包括对受试者施用有效量的式 I 的化合物或药物或农业组合物。

[0254] 在其他方面，本发明提供治疗患有或易感于金属酶介导的病症或疾病的受试者的方法，其中受试者已经被鉴别为对金属酶介导的病症或疾病的治疗有需求，其包括对需要的所述受试者施用有效量的式 I 的化合物或药物或农业组合物，使得所述受试者得以治疗所述病症。

[0255] 在某些实施方式中，本发明提供治疗疾病、病症或其症状的方法，其中该病症是癌症、心血管疾病、炎症性疾病或传染病。在其他实施方式中，疾病、病症或其症状是代谢性疾病、眼科疾病、中枢神经系统(CNS)疾病、泌尿系疾病或胃肠疾病。在某些实施方式中，疾病是前列腺癌、乳腺癌、炎症性肠病、牛皮癣、全身性真菌感染、皮肤结构真菌感染、粘膜真菌感染或甲癣。

[0256] 在某些实施方式中，受试者是哺乳动物，优选为灵长类或人。

[0257] 在另一实施方式中，本发明提供如上所述的方法，其中有效量的式 I 的化合物如上文所述。

[0258] 在另一实施方式中，本发明提供如上所述的方法，其中将式 I 的化合物静脉内、肌肉内、皮下、脑室内、口服或局部给药。

[0259] 在其它实施方式中，本发明提供如上所述的方法，其中式 I 的化合物单独施用或

与一种或多种其它治疗剂组合施用。在另一个实施方式中,额外治疗剂是抗癌剂、抗真菌剂、心血管药剂、抗炎药剂、化疗药剂、抗血管生成剂、细胞毒素剂、抗增殖药剂、代谢性疾病药剂、眼科疾病药剂、中枢神经系统(CNS)疾病药剂、泌尿系疾病药剂、或胃肠疾病药剂。

[0260] 本发明的另一目的是本文所述的化合物(例如本文的任意通式)在制造用于治疗金属酶介导的病症或疾病的药物中的用途。本发明的另一目的是本文所述的化合物(例如本文的任意通式)用于治疗金属酶介导的病症或疾病的用途。本发明的另一目的是本文所述的化合物(例如本文的任意通式)在制造用于治疗或预防农业或土地环境中金属酶介导的疾病或病症的农业组合物中的用途。

[0261] 药物组合物

[0262] 在一方面,本发明提供包括式 I 的化合物和药学可接受的载体的药物组合物。

[0263] 在另一实施方式中,本发明提供还包括额外的治疗剂的药物组合物。在进一步的实施方式中,额外的治疗剂是抗癌剂、抗真菌剂、心血管药剂、抗炎药剂、化疗药剂、抗血管生成药剂、细胞毒素剂、抗增殖药剂、代谢性疾病药剂、眼科疾病药剂、中枢神经系统(CNS)疾病药剂、泌尿系疾病药剂或胃肠疾病药剂。

[0264] 在一方面,本发明提供一种试剂盒,其包括单位剂型的有效量的式 I 的化合物、以及对患有或易感于金属酶介导的疾病或病症的受试者施用化合物的说明书,上述疾病或病症包括癌症、实体肿瘤、心血管疾病、炎性疾病、传染病。在其它实施方式中,疾病、病症或其症状为代谢性疾病、眼科疾病、中枢神经系统(CNS)疾病、泌尿系疾病、或胃肠疾病。

[0265] 术语“药学上可接受的盐”或“药学上可接受的载体”意在包括,根据在本文所述化合物上发现的具体取代基,用相对无毒的酸或碱制得的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使中性形式的该化合物与足量的期望的碱(或是纯的或是在适当的惰性溶剂中)接触而获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐、或镁盐、或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使中性形式的该化合物与足量的期望的酸(或是纯的或是在适当的惰性溶剂中)接触而获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括源自无机酸的盐,比如盐酸、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,以及源自相对无毒的有机酸的盐,比如乙酸、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、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等等。还包括氨基酸比如精氨酸等的盐,以及有机酸比如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如 Berge 等人, J. Pharm. Sci. 1997, 66, 1-19)。本发明的某些具体化合物含有碱性官能团和酸性官能团两者,其允许该化合物转化成碱加成盐或酸加成盐。本领域技术人员已知的其它药学上可接受的载体适用于本发明。

[0266] 通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物,可以再生中性形式的化合物。母体形式的化合物与各种盐形式在某些物理性质比如在极性溶剂中的溶解性方面不同,但在其它方面这些盐与母体形式的化合物对于本发明的目的而言是相同的。

[0267] 除了盐形式外,本发明还提供前药形式的化合物。本文描述的化合物的前药是容易在生理条件下发生化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。此外,前药可通过化学或生化方法在先体外后体内的环境下被转化成本发明的化合物。例如,当将前药与合适的酶或化学试剂放置在透皮贴剂储器(reservoir)内时,前药可以缓慢地转化成本发明的化

合物。

[0268] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式,包括水合形式,存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且意在包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有的物理形式对于本发明预期的用途而言是等同的,并且意在包括在本发明的范围内。

[0269] 本发明还提供包括有效量的本文所述的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物。在一个实施方式中,使用药学上可接受的制剂对受试者施用化合物,例如在对受试者施用药学上可接受的制剂后,该药学上可接受的制剂向受试者持续输送化合物至少 12 小时、24 小时、36 小时、48 小时、一周、两周、三周或四周。

[0270] 本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平及给药时程可以变化,以便获得针对具体患者、组合物和给药模式可有效实现期望的治疗反应,而对患者没有毒性(或不能接受的毒性)的活性成分量。

[0271] 在使用中,将至少一种根据本发明的化合物以药学有效的量在药物载体中通过静脉注射、肌肉注射、皮下注射、或脑室内注射,或者通过口服或局部施用给需要的受试者。根据本发明,本发明的化合物可以单独施用或与第二种不同的治疗剂联合施用。“与……联合”是指基本上同时或依次共同给药。在一个实施方式中,急性施用本发明的化合物。因此,对例如约 1 天至约 1 周的短期治疗,可以施用本发明的化合物。在另一个实施方式中,可以在较长的时期内施用本发明的化合物以改善慢性病症,例如根据待治疗的病症而持续约 1 周至数月。

[0272] 本文中使用的“药学有效量”是指一定量的本发明化合物,其足够高从而能够显著地正向改善待治疗的病症,但又足够低从而能够避免严重的副作用(合理的收益/风险比),其在合理的医学判断范围之内。本发明化合物的药学有效量会根据待达成的具体目标、待治疗的患者的年龄和身体状况、潜在疾病的严重度、治疗的持续时间、并行治疗的性质以及所采用的具体化合物而变化。例如,对儿童或婴儿施用的本发明化合物的治疗有效量会根据合理的医学判断而按比例减少。因此本发明化合物的有效量将是提供期望效果的最低量。

[0273] 确定的本发明的实际优点是,可以以方便的方式例如通过静脉、肌肉、皮下、口服或脑室内注射途径,或通过局部施用例如以软膏或凝胶来施用化合物。根据给药途径,包括本发明化合物的活性成分可能需要包覆在材料内以保护化合物免受酶、酸和其它可能使化合物失活的自然条件的作用。为了通过除肠胃外给药之外的方式施用本发明的化合物,可以将化合物用材料包覆或者与材料一起施用以防止失活。

[0274] 可以肠胃外或者腹膜内施用化合物。还可以例如在甘油、液体聚乙二醇、及其混合物、以及油中制备分散剂。

[0275] 可起到药物载体作用的物质的一些实例为:糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;硬脂酸;硬脂酸镁;硫酸钙;植物油,例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油;多元醇,例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇、和聚乙二醇;琼脂;藻酸;无热原水;等渗盐水;以及磷酸盐缓冲溶液;脱脂奶粉;以及其它在药物制剂中使用的非毒性相容物质,例如维生素 C、雌激素和紫锥花属(Echinacea)。润湿剂

和润滑剂如月桂基硫酸钠,以及着色剂、调味剂、润滑剂、赋形剂、压片剂、稳定剂、抗氧化剂和防腐剂也可以存在。增溶剂包括例如 cremaphore 和 β -环糊精也可用于本文的药物组合物中。

[0276] 可以通过常规的混合、溶解、制粒、糖锭化、研磨、乳化、胶囊化、包埋(entrapping)或冻干方法来制备包括目前所公开主题的活性化合物(或其前药)的药物组合物。可以使用一种或多种生理学可接受的载体、稀释剂、赋形剂或促进活性化合物处理成可作药物使用的制剂的助剂,以常规方式来配制组合物。

[0277] 目前所公开主题的药物组合物可以采取适用于实际上任一种给药模式的形式,包括,例如局部、眼部、口服、口腔、全身、鼻部、注射、经皮、直肠、阴道给药等,或适于通过吸入或吹入而给药的形式。

[0278] 对于局部给药,可将活性化合物或前药配制为溶液、凝胶、软膏、乳膏、混悬剂等等。

[0279] 全身制剂包括设计为通过注射例如皮下注射、静脉注射、肌肉注射、鞘内注射或腹膜内注射来给药的制剂,以及设计为经皮、经粘膜、口服或肺部给药的制剂。

[0280] 有用的可注射的制剂包括活性化合物于水性或油性媒介中的无菌混悬剂、溶液或乳剂。组合物还可含有配制剂(formulating agent),例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。注射用制剂可以以单位剂量形式存在(例如,于安瓿或于多剂量容器中),并且可以含有添加的防腐剂。

[0281] 或者,可以以粉末形式提供可注射的制剂,以在使用之前与合适的媒介,包括但不限于无菌无热原水、缓冲液、右旋糖溶液等等,进行重构。为此,可以通过任何领域内已知的技术比如冻干使活性化合物干燥,并在使用之前重构。

[0282] 对于经粘膜给药,在制剂中使用适合于待被渗透的屏障的渗透剂。这些渗透剂在领域内是已知的。

[0283] 对于口服给药,药物组合物可以采用,例如锭剂、片剂、或胶囊剂的形式,其通过常规方法使用药学上可接受的赋形剂比如粘合剂(例如,预凝胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填料(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁,滑石或二氧化硅);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或羟乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如,月桂基硫酸钠)来制备。可以用例如糖或肠溶衣通过领域内公知的方法来包覆片剂。

[0284] 用于口服给药的液体制剂可以采用例如酏剂、溶液、糖浆或混悬剂的形式,或者其可以作为干产物存在,以在使用之前与水或其它合适的媒介构造。可以通过常规方法使用药学上可接受的添加剂来制备这样的液体制剂,添加剂比如助悬剂(例如,山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水媒介(例如杏仁油、油酯、乙醇或分馏植物油);以及防腐剂(例如,甲基或丙基对羟基苯甲酸酯或山梨酸)。制剂也可视情况而含有缓冲盐、防腐剂、调味剂、着色剂和甜味剂。

[0285] 众所周知,口服给药的制剂可以适当地配制为对活性化合物或前药提供控释。

[0286] 对于口腔给药,组合物可以采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0287] 对于直肠和阴道途径给药,活性化合物可以配制为含有常规栓剂基质例如可可油或其它甘油酯的溶液(用于保留灌肠)、栓剂、或软膏。

[0288] 对于鼻部给药或者通过吸入或吹入的给药,使用合适的推进剂,例如二氯二氟甲

烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氟碳化合物、二氧化碳或其他合适的气体,活性化合物或前药可以方便地以气溶胶喷雾的形式从加压容器或喷雾器中释放。在加压气溶胶的情况下,可以通过设置阀以输送计量的量来确定剂量单元。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如由明胶组成的胶囊和药筒)可以配制成含有化合物与适当的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0289] 适于使用市售鼻腔喷雾装置进行鼻腔给药的水性混悬制剂的具体实例包括以下成分:活性化合物或前药(0.5-20mg/mL);苯扎氯铵(0.1-0.2mg/mL);聚山梨醇酯 80 (TWEEN[®] 80;0.5-5mg/mL);羧甲基纤维素钠或微晶纤维素(1-15mg/mL);苯基乙醇(1-4mg/mL);和右旋糖(20-50mg/mL)。最终混悬液的 pH 可以调节成范围在大约 pH5 至 pH7,通常为约 pH5.5。

[0290] 对于眼部给药,活性化合物或前药可配制为适用于对眼睛施用的溶液、乳剂、混悬剂等。适用于对眼睛施用化合物的多种媒介在领域内是已知的。具体的非限制性的实例在美国专利第 6,261,547 号;美国专利第 6,197,934 号;美国专利第 6,056,950 号;美国专利第 5,800,807 号;美国专利第 5,776,445 号;美国专利第 5,698,219 号;美国专利第 5,521,222 号;美国专利第 5,403,841 号;美国专利第 5,077,033 号;美国专利第 4,882,150 号;以及美国专利第 4,738,851 中描述,其各自以其整体引入本文以作参考。

[0291] 对于延时输送,活性化合物或前药可以配制为储库型(depot)制剂,用于通过植入或肌内注射给药。活性成分可以与适当的聚合或疏水材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者配制为微溶的衍生物,例如作为微溶的盐。或者,可以使用经皮输送体系,其被制造为缓慢释放用于经皮吸收的活性化合物的吸盘或贴剂。为此,可以使用渗透促进剂来促进活性化合物的经皮渗透。合适的经皮贴剂在例如美国专利第 5,407,713 号;美国专利第 5,352,456 号;美国专利第 5,332,213 号;美国专利第 5,336,168 号;美国专利第 5,290,561 号;美国专利第 5,254,346 号;美国专利第 5,164,189 号;美国专利第 5,163,899 号;美国专利第 5,088,977 号;美国专利第 5,087,240 号;美国专利第 5,008,110 号;以及美国专利第 4,921,475 号中描述,其各自以其整体引入本文以作参考。

[0292] 或者,可以采用其它的药物输送体系。脂质体和乳剂是已知可用于输送活性化合物或前药的输送媒介的实例。也可采用某些有机溶剂比如二甲亚砜(DMSO)。

[0293] 如果需要,药物组合物可以存在于包装或分配装置中,其可含有一个或多个包含活性化合物的单位剂型。包装可以,例如,包括金属或塑料箔,比如泡罩包装。包装或分配装置可以伴有给药说明书。

[0294] 目前所公开主题的活性化合物或前药、或其组合物通常会以可有效实现预期结果的量进行使用,例如以可有效治疗或预防正在治疗的具体疾病的量进行使用。可以治疗地施用化合物以实现治疗益处,或者预防地施用化合物以实现预防益处。治疗益处是指消除或改善正在治疗的潜在病症和/或消除或改善与潜在病症相关的一种或多种症状,使得患者报告有感觉上或病症上的改善,尽管该患者可能仍然遭受潜在病症的折磨。例如,对患有过敏症的患者施用化合物,不仅在潜在的过敏反应被消除或改善时,而且在患者暴露至过敏原之后报告与过敏症相关的症状的严重度或持续时间降低时,都提供了治疗上的有益效果。作为另一实例,哮喘背景下的治疗益处包括哮喘发作后呼吸改善或哮喘发作的频率或严重度降低。治疗益处还包括使疾病的进展停止或变慢,无论是否实现了改善。

[0295] 对于预防给药,可以对有形成一种之前所描述疾病的风险的患者施用化合物。如由适当的医学专家或小组所确定的,有形成疾病风险的患者可以是具有使该患者被分配到风险患者指定群体中的特征的患者。有风险的患者还可以是一般或通常处于以下情况中的患者,即,可通过施用本发明的金属酶抑制剂来治疗的潜在疾病的发展可能发生。换言之,有风险的患者是一般或通常暴露于疾病或疾患引发条件或者可能剧烈地暴露有限时间的人。或者,在诊断为具有潜在病症的患者中,可以应用预防给药来避免症状发作。

[0296] 化合物的给药量取决于多种因素,包括,例如治疗的具体适应症、给药模式、预期益处是预防性还是治疗性、正在治疗的适应症的严重程度以及患者的年龄和体重、具体的活性化合物的生物利用度等等。有效剂量的确定在本领域技术人员的能力范围之内。

[0297] 有效剂量可以由体外检定初步估计。例如,用于动物中的初始剂量可以配制成实现活性化合物的循环血液或血清浓度达到或高于在体外检定中测得的具体化合物的 IC_{50} , 体外检定是例如体外真菌 MIC 或最小杀真菌浓度 MFC 和实施例部分中所述的其他体外检定。考虑具体化合物生物利用度而计算达到该循环血液或血清浓度的剂量在本领域技术人员的能力范围之内。作为指导,参见 Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, 第 12 版, McGraw-Hill Professional, 以及其中引用的参考文献, 将其引入本文作为参考。

[0298] 还可根据体内数据例如动物模型来估计初始剂量。用于测试化合物治疗或预防上述各种疾病的效力的动物模型在本领域内是公知的。

[0299] 剂量通常在约 0.0001 或 0.001 或 0.01mg/kg/ 天至约 100mg/kg/ 天的范围内,但可以更高或更低,这取决于除其它因素之外的化合物活性、其生物利用度、给药模式、以及以上讨论的各种因素。可单独调整剂量和间隔,以提供足以保持治疗或预防作用的化合物血浆水平。在局部给药或选择性摄取的情形中,比如局部给药,活性化合物的有效局部浓度无法与血浆浓度关联。技术人员能够优化有效局部剂量而无需过度实验。

[0300] 取决于除其它因素之外的正在治疗的适应症和处方医师的判断,可以每天一次、每天几次或数次、或甚至每天多次地施用化合物。

[0301] 优选地,化合物会提供治疗或预防益处而不引起实质毒性。可使用标准药物规程来确定化合物的毒性。毒性与治疗(或预防)作用的剂量比为治疗指数。优选表现出高治疗指数的化合物。

[0302] 本文任何变量的定义中对化学基团列表的叙述,包括了作为任何单一基团或所列基团组合的变量的定义。本文变量的实施方式的叙述,包括了作为任何单一实施方式或与其他实施方式或其一部分组合的实施方式。本文中对实施方式的叙述,包括了作为任何单一实施方式或与其他实施方式或其一部分的组合的实施方式。

[0303] 农业应用

[0304] 式 I 的化合物可以配制成农业可接受的酸加成盐。通过非限制性的例子,胺官能可以与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、葡糖酸、抗坏血酸、马来酸、天冬氨酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基甲磺酸和羟基乙磺酸形成盐。此外,通过非限制性的例子,酸官能可以形成盐,包括衍生自碱金属或碱土金属的盐,以及衍生自氨和胺的盐。优选的阳离子的例子包括钠、钾和镁。

[0305] 式 I 的化合物可以配制成盐衍生物。通过非限制性的例子,盐衍生物可以通过使

游离碱与足量所需的酸接触以生成盐来制备。游离碱可以通过将盐用适当的稀释的碱水溶液例如氢氧化钠(NaOH)、碳酸钾、氨水和碳酸氢钠的稀释的水溶液处理来再生。作为例子,在许多情况下,杀虫剂例如 2,4-D 通过将其转化成其二甲基胺盐而变得水溶性更高。

[0306] 合适的盐包括衍生自碱金属或碱土金属的盐,以及衍生自氨和胺的盐。优选的阳离子的例子包括钠、钾、镁和下式的铵阳离子:

[0307] $R^{13}R^{14}R^{15}R^{16}N^+$

[0308] 其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地代表氢或 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 烯基或 C_3 - C_{12} 炔基,其每一个任选地被一个或多个羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或苯基取代,其条件是 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在空间上相容。此外, R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 中的任意两个可以一起代表含有 1-12 个碳原子和高达两个氧或硫原子的脂肪族双官能性部分。式 I 的化合物的盐可以通过以下方式制备:将式 I 的化合物用金属氢氧化物例如氢氧化钠处理制备,用胺例如氨、三乙胺、二乙醇胺、2-甲基硫代丙基胺、二烯丙基胺、2-丁氧基乙基胺、吗啉、环十二烷基胺或苄基胺处理制备,或者用四烷基铵氢氧化物例如四甲基氢氧化铵或氢氧化胆碱处理制备。胺盐通常是式 I 化合物的优选形式,因为它们是水溶性的,并且参与制备理想的水基除草剂组合物。

[0309] 在植物上调节微生物中的金属酶活性的方法中,可以使用本文的化合物和组合物,该方法包括使本文的化合物与植物(例如种子、幼苗、草、杂草、谷物)接触。通过对目标植物、田地或其它农业区域施用化合物或组合物(例如,接触、涂施、喷洒、雾化、撒粉等等),可以使用本文的化合物和组合物来处理植物、田地或其它农业区域(例如,作为除草剂、杀虫剂、生长调节剂等等)。施用可以在出苗前或出苗后进行。施用可以是治疗或预防性方案。

[0310] 一方面是在植物中或植物上治疗或预防真菌疾病或病症的方法,包括使本文任意通式的化合物(或组合物)与植物接触。另一方面是在植物中或植物上治疗或预防真菌生长的方法,包括使本文任意通式的化合物(或组合物)与植物接触。另一方面是在植物中或植物上抑制微生物的方法,包括使本文任意通式的化合物(或组合物)与植物接触。

[0311] 本文的化合物和组合物可以用于预防或控制植物上的病原体诱导的疾病的方法,该方法包括使本文的化合物与植物(例如,种子、幼苗、草、杂草、谷物)或与植物邻近的区域接触。通过对目标植物、田地或其它农业区域施用化合物或组合物(例如,接触、涂施、喷洒、雾化、撒粉等等),可以使用本文的化合物和组合物来处理植物、田地或其它农业区域。施用可以在出苗前或出苗后进行。施用可以是治疗或预防性方案。同样地,本文的化合物、组合物和农业用途包括草坪、草皮、观赏植物、家庭和园艺、农业、牧场牧草应用。病原体可以是植物上的任何病原体,包括本文所述的那些。

[0312] 本发明公开内容的一个实施方式是式 I 的化合物用于保护植物免受植物致病生物体攻击或者治疗被植物致病生物体侵染的植物的用途,其包括将式 I 的化合物或包括该化合物的组合物应用于土壤、植物、植物的一部分、叶子和 / 或种子。

[0313] 此外,本发明公开内容的另一实施方式是可用于保护植物免受植物致病生物体攻击和 / 或治疗被植物致病生物体侵染的植物的组合物,其包括式 I 的化合物和植物学可接受的载体材料。

[0314] 本发明公开内容的化合物可以通过任意的各种已知技术作为化合物或作为包括化合物的制剂加以应用。例如,化合物可以应用于植物的根、种子或叶子,用于在不损害植

物商业价值的情况下控制各种真菌。

[0315] 本文的化合物可以单独使用或者与其他农业活性剂一起使用。本文的化合物或组合物(以及组合物)的使用可以进一步包括额外的活性剂,例如选自氟环唑(epoxiconazole)、戊唑醇(tebuconazole)、氟唑唑(fluquinconazole)、粉唑醇(flutriafol)、叶菌唑(metconazole)、腈菌唑(myclobutanil)、环唑醇(cycproconazole)、丙硫菌唑(prothioconazole)和丙环唑(propiconazole)的唑类杀真菌剂。

[0316] 本文的化合物或组合物(以及组合物)的使用可以进一步包括额外的活性剂,例如选自肟菌酯(trifloxystrobin)、唑菌胺酯(pyraclostrobin)、肟醚菌胺(orysastrobin)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)和嘧菌酯(azoxystrobin)的唑类杀真菌剂。

[0317] 优选地,本发明公开内容的化合物以制剂的形式应用,上述制剂包括一种或多种式 I 的化合物与农业或植物学可接受的载体。例如,可以通过喷射、雾化、喷撒、散布或倾倒的方式,以可直接喷射的水溶液、粉末、混悬液,以及高浓水性、油性或其他混悬液或分散液、乳液、油分散液、糊状物、尘粉、用于散布的材料或颗粒的形式使用包括本文化合物的组合物。

[0318] 本发明公开内容预期所有可以通过其将一种或多种化合物配制用于输送并用作杀真菌剂的载体。通常,制剂作为水性混悬液或乳液使用。水性的使用形式可以通过加入水由乳液浓缩物、混悬液、糊状物、可润湿粉末或可分散于水中的颗粒制备。为了制备乳液、糊状物或油分散液,可以通过润湿剂、增粘剂、分散剂或乳化剂使物质本身或者溶解于油或溶剂中的物质在水中均化。但是,也可以制备由活性物质、润湿剂、增粘剂、分散剂或乳化剂以及如果适当则存在的溶剂或油组成的浓缩物,这些浓缩物适于用水稀释。

[0319] 可润湿的粉末可以压缩形成可分散于水中的颗粒,其包括一种或多种式 I 的化合物、惰性载体和表面活性剂的密切混合物。化合物在可润湿粉末中的浓度可以是基于可润湿粉末总重量的大约 10wt% 至大约 90wt%,更优选大约 25wt% 至大约 75wt%。在可润湿粉末制剂的制备中,可以将化合物与任意磨碎的固体例如叶蜡石、滑石、白垩、石膏、漂白土、膨润土、硅镁土、淀粉、酪蛋白、谷蛋白、蒙脱石粘土、硅藻土、纯化硅酸盐或类似物一起混合。在这种操作中,磨碎的载体和表面活性剂通常与化合物混合,并研磨。

[0320] 可以通过将活性成分(例如本文的化合物)与固体载体结合来制备颗粒,例如涂覆颗粒、浸渍颗粒和均质颗粒。固体载体是矿物土,比如硅石、硅胶、硅酸盐、滑石、高岭土、石灰石、石灰、白垩、红玄武土、黄土、粘土、白云石、硅藻土、硫酸钙、硫酸镁、氧化镁、碾磨的合成材料;肥料,比如硫酸铵、磷酸铵、硝酸铵、尿素;以及植物来源的产物,例如谷类粉、树皮粉、木粉和坚果壳粉、纤维素粉;或其它固体载体。

[0321] 本文的化合物可以配制为适用于对植物、田地或其它农业区域施用的普通的片剂、胶囊剂、固体、液体、乳剂、浆料、油、细粒或粉末。在优选的实施方式中,制剂于载体或稀释剂中包括在 1 与 95% 之间(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、25%、75%、80%、90%、95%)的本文化合物。本文描述的组合物以可有效控制(例如,调节、抑制)金属酶介导的农业疾病或病症的量包括本文描述的通式化合物、以及额外的农业试剂(如果存在的话)。

[0322] 在一种方式中,以胶囊化制剂(液体或粉末)提供本文的化合物。适用于胶囊材料的具体材料包括,但不限于,多孔微粒或基质,比如硅石、珍珠岩、滑石、粘土、叶蜡石、硅藻

土、明胶和凝胶、聚合物(例如,聚脲、聚氨酯、聚酰胺、聚酯等)、聚合颗粒、或纤维素。这些包括,例如中空纤维;经由壁释放出本文指明的化合物的中空管或中空管道;从管道的开口释放出化合物的毛细管;从聚合物基质释放出化合物的不同形状比如条状、块状、片状、盘状的聚合块;将化合物保持在不可渗透的容器内并且经由测量的可渗透膜来释放出化合物的膜体系;以及前述的结合。这些分配组合物的实例为聚合物层压制品、聚氯乙烯丸剂、以及微毛细管。

[0323] 胶囊化工序通常分为化学或机械的工序。化学工序胶囊化的实例包括,但不限于,复合凝聚、聚合物-聚合物不相容、液体媒介中的界面聚合、原位聚合、液中干燥、液体媒介中热离子凝胶化、液体媒介中去溶剂化、淀粉类化学工序、捕集于环糊精中、以及形成脂质体。机械工序胶囊化的实例包括,但不限于,喷雾干燥、喷雾冷冻、流化床、静电沉积、离心挤压、旋转盘或旋转悬浮分离、环形射流胶囊化(annular-jet encapsulation)、液气或固气界面处的聚合、溶剂蒸发、加压挤压或喷洒到溶剂萃取浴中。

[0324] 微胶囊也适用于本文活性化合物的长期释放。微胶囊是含有内核材料或由涂层或壳围绕的活性成分的小颗粒。微胶囊的大小通常在 1 至 1000 微米之间变化,其中小于 1 微米的胶囊被分类为纳米胶囊而大于 1000 微米的胶囊则被分类为大胶囊。内核有效载荷通常在 0.1 至 98 重量百分比之间变化。微胶囊可具有多种结构(连续的内核/壳结构、多核结构、或单块结构)并且具有不规则形状或几何形状。

[0325] 在另一方式中,以油类输送体系提供本文的化合物。油释放物质包括植物油和/或矿物油。在一个实施方式中,基质还含有表面活性剂,其使组合物容易分散于水中;这些表面活性剂包括润湿剂、乳化剂、分散剂等等。

[0326] 本发明的化合物还可以提供为乳液。可以找到油包水(w/o)或水包油(o/w)的乳液制剂。微滴大小可以从纳米级(胶体分散系)变化到数百微米。通常在制剂中引入多种表面活性剂和增稠剂,以改变微滴的大小,使乳液稳定,并改良释放。

[0327] 式 I 化合物的可乳化浓缩物可以包括方便浓度的化合物,例如,化合物在合适的液体中基于浓缩物的总重量,大约 10wt% 至大约 50wt%。可以将化合物溶解在惰性载体中,该惰性载体是与水混溶的溶剂,或与水不混溶的有机溶剂和乳化剂的混合物。浓缩物可以用水和油稀释以形成水包油乳液形式的喷射混合物。可用的有机溶剂包括芳香性溶剂,特别是石油的高沸点的萘和烯部分,例如重芳香性石脑油。也可以使用其他有机溶剂,例如萘烯溶剂,包括松香衍生物、例如环己酮的脂肪族酮、和例如 2-乙氧基乙醇的复合醇。

[0328] 本领域技术人员可以很容易地确定本文可以有利地使用的乳化剂,其包括各种非离子型、阴离子、阳离子和两性乳化剂,或者两种或更多种乳化剂的混合。可用于制备可乳化浓缩物的非离子型乳化剂的例子包括聚烷撑二醇醚,以及烷基和芳基酚、脂肪族醇、脂肪族胺或脂肪酸与环氧乙烷、环氧丙烷的缩合产物,例如乙氧基化烷基酚,以及用多元醇或聚氧亚烷基溶解的羧酸酯。阳离子乳化剂包括季铵盐化合物和脂肪胺盐。阴离子乳化剂包括烷基芳基磺酸的油溶性盐(例如钙盐)、硫酸化聚二醇醚的油溶性盐和磷酸化聚二醇醚的适当盐。

[0329] 可用于制备本发明化合物的可乳化浓缩物的代表性有机液体是芳香性液体,例如二甲苯、丙基苯馏分;或混合的萘馏分、矿物油、取代芳香性有机液体,例如邻苯二甲酸二辛酯;煤油;各种脂肪酸的二烷基酰胺,特别是脂肪乙二醇和乙二醇衍生物(例如二乙二醇的

正丁基醚、乙基醚或甲基醚,三乙二醇的甲基醚)的二甲基酰胺,石油馏分或烃,例如矿物油、芳香性溶剂、石蜡油和类似物;植物油,例如大豆油、菜籽油、橄榄油、蓖麻油、葵花籽油、椰子油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、棕榈油、花生油、红花油、芝麻油、桐油和类似物;上述植物油的酯;以及类似物。在可乳化浓缩物的制备中也可以使用两种或更多种有机液体的混合物。有机液体包括二甲苯和丙基苯馏分,在有些情况下二甲苯最为优选。表面活性分散剂在液体制剂中通常以基于分散剂与一种或多种化合物的总重量 0.1-20wt% 的量使用。制剂还可以含有其他的相容性添加剂,例如,植物生长调节剂和农业中使用的其他生物活性化合物。

[0330] 水性混悬液包括一种或多种式 I 的不溶于水的化合物的混悬液,其在水性媒介中以基于水性混悬液总重量大约 5wt% 至大约 50wt% 的浓度分散。混悬液通过以下方式制备:将一种或多种化合物细磨,并将磨碎的材料剧烈混合到由水和选自上述相同类型的表面活性剂组成的媒介中。也可以加入其他的成分,例如无机盐和合成或天然树胶,以增加水性媒介的密度和粘度。通过制备水性混合物并将其在例如砂磨机、球磨机或活塞式均化器的设备中均化,同时研磨和混合常常是最有效的。

[0331] 水性乳液包括一种或多种的不溶于水的杀虫活性成分的乳液,其在水性媒介中典型地以基于水性乳液总重量大约 5wt% 至大约 50wt% 的浓度乳化。如果杀虫活性成分是固体,在制备水性乳液之前,必须将其溶解在合适的与水不混溶的溶剂中。通过将液体杀虫活性成分或其与水不混溶的溶液乳化到典型地包括有表面活性剂的水性媒介中,而制备乳液,上述表面活性剂如上所述有助于乳液的形成和稳定。这常常借助于高剪切混合器或均化器提供的剧烈混合实现。

[0332] 式 I 的化合物也可以作为颗粒状制剂应用,这具体可用于施用于土壤。颗粒状制剂通常含有基于颗粒状制剂总重量大约 0.5wt% 至大约 10wt% 的化合物,其分散在惰性载体中,上述惰性载体完全地或在很大程度上由粗分割的惰性材料例如硅镁土、膨润土、硅藻土、粘土或类似的廉价物质组成。这种制剂通常通过以下方法制备:将化合物溶解在合适的溶剂中,并将其应用于已经预成形为大约 0.5 至大约 3mm 的适当粒径的颗粒状载体。合适的溶剂是其中化合物大体上或完全可溶的溶剂。这种制剂也可以通过以下方法制备:制造载体和化合物和溶剂的膏团或糊状物,并粉碎和干燥以得到所需的颗粒状颗粒。

[0333] 或者,本发明的化合物也可配制成固体片剂,并且包括(优选基本上由以下组成)油、蛋白质/碳水化合物材料(优选植物类)、甜味剂以及用于预防或治疗金属酶介导的农业疾病或病症的活性成分。在一个实施方式中,本发明提供固体片剂并且包括(并且优选基本上由以下组成)油、蛋白质/碳水化合物材料(优选植物类)、甜味剂以及用于预防或治疗金属酶介导的农业疾病或病症的活性成分(例如,本文的化合物或其组合或衍生物)。片剂通常含有约 4-40% (例如,5%、10%、20%、30%、40%) 重量的油(例如,植物油比如玉米油、葵花油、花生油、橄榄油、葡萄籽油、桐油、萝卜油、大豆油、棉籽油、核桃油、棕榈油、蓖麻油、地栗油(earth almond oil)、榛子油、鳄梨油、芝麻油、巴豆油、可可油、亚麻籽油、菜籽油和芥花油及其氢化衍生物;石油来源的油(例如,石蜡和凡士林),以及其它不与水混溶的烃(例如,石蜡))。片剂还含有约 5-40% (例如,5%、10%、20%、30%、40%) 重量的植物类蛋白质/碳水化合物材料。该材料含有碳水化合物部分(例如,来源于谷类,比如小麦、黑麦、大麦、燕麦、玉米、稻、小米、高粱、鸟食(birdseed)、荞麦、苜蓿(alfalfa)、mielga、玉米粉、大豆粉、谷物

粉、小麦次粉(wheat middling)、麦麸、玉米面筋粉、海藻粉、干酵母、豆类、大米)和蛋白质部分。

[0334] 任选地,为了帮助活性成分输送或为片剂提供合适的结构,可以使用多种赋形剂和粘合剂。优选的赋形剂和粘合剂包括无水乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、及其混合物。

[0335] 含有式 I 的化合物的粉剂可以通过以下方式制备:将粉末形式的一种或多种化合物与适当的粉尘状农业载体(例如,如高岭土、研磨火山岩和类似物)密切混合。粉剂可以适当地含有基于粉剂总重量大约 1wt% 至大约 10wt% 的化合物。

[0336] 制剂可以额外地含有辅助表面活性剂,以促进化合物沉积、润湿和渗透到目标作物和有机体上。这些辅助表面活性剂可以任选地用作制剂组分或用作罐装混合物。辅助表面活性剂的量通常基于水的喷射体积从 0.01vol% 到 1.0vol% 变化,优选 0.05-0.5vol%。合适的辅助表面活性剂包括,但不限于乙氧基化壬基酚、乙氧基化的合成或天然醇、磺基琥珀酸酯的盐、乙氧基化有机硅、乙氧基化脂肪胺、表面活性剂与矿物油或植物油的混合物、作物油浓缩物(矿物油(85%)+乳化剂(15%));壬基酚乙氧基化物;苄基椰油烷基二甲基季铵盐;石油烃、烷基酯、有机酸和阴离子表面活性剂的混合物; C_9 - C_{11} 烷基聚糖苷;磷酸化醇乙氧基化物;天然伯醇(C_{12} - C_{16})乙氧基化物;二仲丁基酚 EO-PO 嵌段共聚物;聚硅氧烷-甲基帽;壬基酚乙氧基化物+尿素硝酸铵;乳化甲基化籽油;三癸基醇(合成)乙氧基化物(8EO);牛脂胺乙氧基化物(15EO);PEG(400)二油酸酯-99。制剂还可以包括水包油乳液,例如美国专利申请第 11/495,228 号中所公开者,将其公开内容明确引入本文作为参考。

[0337] 制剂可以任选地包括含有其他杀虫化合物的组合。这种额外的杀虫化合物可以是杀真菌剂、杀虫剂(insecticides)、除草剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀节肢动物剂(arthropodicides)、杀菌剂或其组合,其与本发明的化合物在选择应用的介质中可相容,并且不拮抗本发明化合物的活性。因此,在这种实施方式中,其他杀虫化合物作为出于相同或不同杀虫用途的补充毒物使用。组合中式 I 的化合物和杀虫化合物通常可以以 1:100 至 100:1 的重量比存在。

[0338] 本公开内容的化合物还可以与其他的杀真菌剂组合,以形成杀真菌混合物及其协同混合物。本公开内容的杀真菌化合物常常与一种或多种其他杀真菌剂联合应用,以控制更多种有害的疾病。当与其他杀真菌剂联合使用时,可以将本发明要求保护的化合物与其他杀真菌剂一起配制,与其他杀真菌剂在罐中混合,或者与其他杀真菌剂依次使用。这种其他的杀真菌剂可以包括 2-(氰硫基甲基硫代)-苯并噻唑、2-苯基酚、8-羟基喹啉硫酸盐、唑啉菌胺(ametocetradin)、唑磺菌胺(amisulbrom)、抗霉素、白粉寄生孢(Ampelomyces quisqualis)、阿扎康唑(azaconazole)、唑菌酯(azoxystrobin)、枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)、苯霜灵(benalaxyl)、苯菌灵(benomyl)、苯噻菌胺(benthiavalicarb-isopropyl)、苄氨基苯磺酸(BABS)盐、碳酸氢盐、联苯、噻枯唑(bismerthiazol)、联苯三唑醇(bitertanol)、bixafen、杀稻瘟菌素-S、硼砂、波尔多(Bordeaux)混合物、啉酰菌胺(boscalid)、糠菌唑(bromuconazole)、乙噻酚磺酸酯(bupirimate)、多硫化钙、敌菌丹(captafol)、克菌丹(captan)、多菌灵(carbendazim)、萎锈灵(carboxin)、环丙酰菌胺(carpropamid)、香芹酮、地茂散(chloroneb)、百菌清(chlorothalonil)、乙菌利(chlozolinate)、盾壳霉(Coniothyrium minitans)、氢

氧化铜、辛酸酮、氯氧化铜、硫酸铜、硫酸铜(三碱)、氧化亚铜、氰霜唑(cyazofamid)、环氟菌胺(cyflufenamid)、霜脲氰(cymoxanil)、环唑醇(cyproconazole)、嘧菌环胺(cyprodinil)、棉隆(dazomet)、咪菌威(debacarb)、亚乙基双-(二硫代氨基甲酸酯)二铵盐、苯氟磺胺(dichlofluanid)、二氯芬(dichlorophen)、双氯氰菌胺(diclocymet)、哒菌酮(diclomezine)、氯硝胺(dichloran)、乙霉威(diethofencarb)、苯醚甲环唑(difenoconazole)、燕麦枯(difenzoquat)离子、二氟林(diflumetorim)、烯酰吗啉(dimethomorph)、醚菌胺(dimoxystrobin)、烯唑醇(diniconazole)、烯唑醇-M、消螨通(dinobuton)、敌螨普(dinocap)、二苯基胺、二噻农(dithianon)、吗菌灵(dodemorph)、吗菌灵乙酸盐、多果定(dodine)、多果定游离碱、克瘟散(edifenphos)、enestrobin、氟环唑(epoxiconazole)、噻唑菌胺(ethaboxam)、乙氧喹(ethoxyquin)、土菌灵(etridiazole)、噁唑菌酮(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氯苯嘧啶醇(fenarimol)、腈苯唑(fenbuconazole)、甲呋酰胺(fenfuram)、环酰菌胺(fenhexamid)、氰菌胺(fenoxanil)、拌种咯(fenpiclonil)、苯锈啶(fenpropidin)、丁苯吗啉(fenpropimorph)、胺苯吡菌酮(fenpyrazamine)、三苯锡(fentin)、三苯锡乙酸盐、三苯锡氢氧化物、福美铁(ferbam)、嘧菌腈(ferimzone)、氟啶胺(fluzinam)、咯菌腈(fludioxonil)、氟吗啉(flumorph)、氟吡菌胺(flupicolide)、氟吡菌酰胺(flupyram)、氟里醚(fluoroimide)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、氟喹唑(flquinconazole)、氟硅唑(flusilazole)、磺菌胺(flusulfamide)、flutianil、氟酰胺(flutolanil)、粉唑醇(flutriafol)、氟唑菌酰胺(fluxapyroxad)、灭菌丹(folpet)、甲醛、三乙膦酸、三乙膦酸-铝、麦穗灵(fuberidazole)、呋霜灵(furalaxyl)、呋吡菌胺(furametpyr)、双胍盐(guazatine)、双胍盐乙酸盐、GY-81、六氯苯、己唑醇(hexaconazole)、恶霉灵(hymexazol)、抑霉唑(imazalil)、抑霉唑硫酸盐、亚胺唑(imibenconazole)、双胍辛胺(iminoctadine)、双胍辛胺三乙酸盐、双胍辛胺三(辛烷苯磺酸盐)、3-碘-2-丙炔基-丁基氨基甲酸酯(iodocarb)、种菌唑(ipconazole)、ipfenpyrazolone、异稻瘟净(iprobenfos)、异菌脲(iprodione)、异丙菌胺(iprovalicarb)、稻瘟灵(isoprothiolane)、先正达(isopyrazam)、异噻菌胺(isotianil)、海带多糖(laminarin)、春雷霉素(kasugamycin)、春雷霉素盐酸盐水合物、醚菌酯(kresoxim-methyl)、代森锰铜(mancopper)、代森锰锌(mancozeb)、双炔酰菌胺(mandipropamid)、代森锰(maneb)、精甲霜灵(mefenoxam)、嘧菌胺(mepanipyrim)、担菌宁(mepronil)、敌螨普(meptyl-dinocap)、氯化汞、氧化汞、氯化亚汞、甲霜灵(metalaxyl)、甲霜灵-M、威百母(metam)、威百亩铵、威百亩钾、威百亩钠、叶菌唑(metconazole)、磺菌威(methasulfocarb)、碘甲烷、异硫氰酸甲酯、代森联(metiram)、苯氧菌胺(metominostrobin)、苯菌酮(metrafenone)、米多霉素(mildiomycin)、腈菌唑(myclobutanil)、代森钠(nabam)、酞菌酯(nitrothal-isopropyl)、氟苯嘧啶醇(nuarimol)、辛噻酮(octhilinone)、呋酰胺(ofurace)、油酸(脂肪酸)、肟醚菌胺(orysastrobin)、恶霜灵(oxadixyl)、喹啉铜(oxine-copper)、噁咪唑(oxpoconazole)、富马酸盐、氧化萎锈灵(oxycarboxin)、稻瘟酯(pefurazoate)、戊菌唑(penconazole)、戊菌隆(pencycuron)、氟唑菌苯胺(penflufen)、五氯酚、五氯苯基月桂酸酯、吡噻菌胺、苯基汞乙酸盐、膦酸、苯并呋喃酮、啉氧菌酯(picoxystrobin)、多氧菌素B、多氧菌素、保粒霉素(polyoxorim)、碳酸氢钾、羟基喹啉硫酸钾、噻菌灵(probenazole)、咪鲜胺

(prochloraz)、腐霉利(procymidone)、霜霉威(propamocarb)、霜霉威盐酸盐、丙环唑、甲基代森锌(propineb)、丙氧喹啉(proquinazid)、丙硫菌唑(prothioconazole)、唑菌胺酯(pyraclostrobin)、唑胺菌酯(pyrametostrobin)、唑菌酯(pyraoxystrobin)、克菌磷(pyrazophos)、吡菌苯威(pyribencarb)、稗草畏(pyributicarb)、啉斑肟(pyrifenox)、嘧霉胺(pyrimethanil)、pyriofenone、咯喹酮(pyroquilon)、灭藻醌(quinoclamine)、喹氧灵(quinoxyfen)、五氯硝基苯(quintozene)、大虎杖(*Reynoutria sachalinensis*)提取物、sedaxane、硅噻菌胺(silthiofam)、硅氟唑(simeconazole)、2-苯基苯氧化钠、碳酸氢钠、五氯苯氧化钠、螺环菌胺(spiroxamine)、硫、SYP-Z071、SYP-Z048、焦油、戊唑醇(tebuconazole)、tebufloquin、四氧硝基苯(tecnazene)、四氟醚唑(tetraconazole)、噻苯咪唑(thiabendazole)、噻氟酰胺(thifluzamide)、甲基硫菌灵(thiophanate-methyl)、福美双(thiram)、噻酰菌胺(tiadinil)、甲基立枯磷(tolclofos-methyl)、对甲抑菌灵(tolylfluanid)、三唑酮(triadimefon)、三唑醇(triadimenol)、咪唑嗪(triazoxide)、三环唑、十三吗啉(tridemorph)、肟菌酯(trifloxystrobin)、氟菌唑(triflumizole)、噻胺灵(triforine)、灭菌唑(triticonazole)、井冈霉素、valifenalate、霜霉灭(valiphenal)、乙烯菌核利(vinclozolin)、代森锌(zineb)、福美锌(ziram)、苯酰菌胺(zoxamide)、假丝酵母(*Candida oleophila*)、尖孢镰刀菌(*Fusarium oxysporum*)、粘帚霉属(*Gliocladium* spp.)、*Phlebiopsis gigantea*、灰绿链霉菌(*Streptomyces griseoviridis*)、木霉属(*Trichoderma* spp.)、(RS)-N-(3,5-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)-琥珀酰亚胺、1,2-二氯丙烷、1,3-二氯-1,1,3,3-四氟丙酮水合物、1-氯-2,4-二硝基萘、1-氯-2-硝基丙烷、2-(2-十七烷基-2-咪唑啉-1-基)乙醇、2,3-二氢-5-苯基-1,4-二硫杂环己二烯-1,1,4,4-四氧化物(2,3-dihydro-5-phenyl-1,4-dithi-inel, 1,4,4-tetraoxide)、2-甲氧基乙基乙酸汞、2-甲氧基乙基氯化汞、2-甲氧基乙基硅酸汞、3-(4-氯苯基)-5-甲基绕丹宁、4-(2-硝基丙-1-烯基)苯基thiocyanateme、1-氨基丙基磷酸(ampropylfos)、敌菌灵(anilazine)、氧化福美双(azithiram)、多硫化钡、Bayer32394、麦锈灵(benodanil)、敌菌腈(benquinox)、bentaluron、节烯酸(benzamacril);节烯酸异丁酯(benzamacril-isobutyl)、抑菌啉(benzamorf)、乐杀螨(binapacryl)、二(甲基汞)硫酸盐、二(三丁基锡)氧化物、丁硫啉(buthiobate)、镉钙铜锌铬酸盐硫酸盐、吗菌威(carbamorph)、CECA、灭瘟唑(chlobenthiazole)、双胺灵(chloraniformethan)、2-(2-氯苯基)-1H-苯并咪唑(chlorfenazole)、四氯喹噁啉(chlorquinox)、氯咪巴唑(climbazole)、环菌胺(cyclafuramid)、氰菌灵(cypendazole)、酯菌胺(cyprofuram)、癸磷锡(decafentin)、二氯萘醌(dichlone)、菌核利(dichlozoline)、苄氯三唑醇(diclobutrazol)、二甲嘧酚(dimethirimol)、敌螨消(dinocton)、硝辛酯(dinosulfon)、硝丁酯(dinoterbon)、双硫氧吡啶(dipyrrithione)、灭菌磷(ditalimfos)、多地辛(dodicin)、敌菌酮(drazoxolon)、EBP、ESBP、乙环唑、代森硫(etem)、乙菌定(ethirim)、地可松(fenaminosulf)、咪菌腈(fenapanil)、种衣酯(fenitropan)、三氟苯唑(fluotrimazole)、二甲呋酰胺(furcarbanil)、呋菌唑(furconazole)、顺式呋菌唑、拌种胺(furmecyclox)、呋菌隆(furophanate)、果绿定(glyodine)、灰黄霉素(griseofulvin)、丙烯酸喹啉酯(halacrinatate)、Hercules3944、环己硫磷(hexylthiofos)、ICIA0858、壬氧磷胺(isopamphos)、氯苯咪菌酮(isovaledione)、灭锈胺(mebenil)、苯并威

(mecarbinzid)、间氯敌菌酮(metazoxolon)、呋菌胺(methfuroxam)、甲基汞氰二酰胺、噻菌胺(metsulfovax)、代森环(milneb)、粘氯酸酐、甲菌利(myclozolin)、N-3, 5- 二氯苯基-琥珀酰亚胺、N-3- 硝基苯基衣康酰亚胺、纳他霉素(natamycin)、N- 乙基汞-4- 甲苯磺酰苯胺、双(二甲基二硫代氨基甲酸)镍盐、OCH₃、二甲基二硫代氨基甲酸苯基汞、硝酸苯汞、氯瘟磷(phosdiphen)、吡啶酰胺(picolinamide) UK-2A 及其衍生物、胺丙威(prothiocarb)、胺丙威盐酸盐、比锈灵(pyracarbolid)、啉菌腈(pyridinitril)、吡氯灵(pyroxychlor)、吡氧呋(pyroxyfur)、羟基喹啉基乙酮(quinacetol)、羟基喹啉基乙酮硫酸盐、醌菌胺(quinazamid)、烯唑醇(quinconazole)、吡咪唑(rabenzazole)、水杨酰苯胺、SSF-109、戊苯砒(sultropen)、福美双联(tecoram)、thiadifluor、噻菌腈(thicyofen)、硫氯苯亚胺(thiochlorfenphim)、托布津(thiophanate)、克杀螨(thioquinox)、tioxyimid、威菌磷(triamiphos)、噻菌醇(triarimol)、丁三唑(triazbutil)、水杨菌胺(trichlamide)、福美甲肼(urbacid) 和氰菌胺(zarilamide) 及其任意组合。

[0339] 此外, 本发明的化合物可以与其他包括杀昆虫剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀节肢动物剂、杀菌剂或其组合在内的杀虫剂组合, 其与本发明的化合物在选择应用的介质中可相容, 并且不拮抗本发明化合物的活性, 以形成杀虫混合物及其协同混合物。本公开内容的杀真菌化合物可以与一种或多种其他杀虫剂联合应用, 以控制更多种有害的害虫。当与其他杀虫剂联合使用时, 可以将本发明要求保护的化合物与其他杀虫剂一起配制, 与其他杀虫剂在罐中混合, 或者与其他杀虫剂依次使用。典型的杀昆虫剂包括, 但不限于: 1, 2- 二氯丙烷、阿维菌素(abamectin)、高灭磷(acephate)、啉虫脒(acetamiprid)、家蝇磷(acethion)、乙酰虫腈(acetoprole)、氟丙菊酯(acrinathrin)、丙烯腈、棉铃威(alanycarb)、涕灭威(aldicarb)、涕灭砒威(aldoxycarb)、艾氏剂(aldrin)、丙烯菊酯(allethrin)、阿洛氨基菌素(allosamidin)、除害威(allyxycarb)、 α - 氯氰菊酯(cypermethrin)、 α - 蛻化素、 α - 硫丹(endosulfan)、赛果(amidithion)、灭害威(aminocarb)、胺吸磷(amiton)、胺吸磷草酸盐、双甲脒(amitraz)、假木贼碱(anabasine)、乙基杀扑磷(athidathion)、印楝素(azadirachtin)、甲基吡啶磷(azamethiphos)、乙基谷硫磷(azinphos-ethyl)、甲基谷硫磷(azinphos-methyl)、偶氮磷(azothoate)、六氟硅酸钡、熏菊酯(barthrion)、恶虫威(bendiocarb)、丙硫克百威(benfuracarb)、杀虫磺(bensultap)、 β - 氟氯氰菊酯(cyfluthrin)、 β - 氯氰菊酯(cypermethrin)、联苯菊酯(bifenthrin)、生物烯丙菊酯(bioallethrin)、苜蓿烯菊酯(bioethanomethrin)、生物氯菊酯(biopermethrin)、双三氟虫脒(bistrifluron)、硼砂、硼酸、溴苯烯磷(bromfenvinfos)、溴烯杀(bromocyclen)、溴-DDT、溴硫磷(bromophos)、乙基溴硫磷、合杀威(bufencarb)、噻嗪酮(buprofezin)、畜虫威(butacarb)、butathiofos、丁酮威(butocarboxim)、布托酯(butonate)、丁酮砒威(butoxycarboxim)、硫线磷(cadusafos)、砷酸钙、多硫化钙、毒杀芬(camphechlor)、氯灭杀威(carbanolate)、胺甲萘(carbaryl)、卡巴呋喃(carbofuran)、二硫化碳、四氯化碳、三硫磷(carbophenothion)、丁硫克百威(carbosulfan)、杀螟丹(cartap)、杀螟丹盐酸盐、氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole)、冰片丹(chlorbicyclen)、氯丹(chlordane)、十氯酮(chlordecone)、杀虫脒(chlordimeform)、杀虫脒盐酸盐、氯氧磷(chlorethoxyfos)、溴虫腈(chlorfenapyr)、毒虫畏(chlorfenvinphos)、氟啉脒(chlorfluazuron)、氯甲磷(chlormephos)、氯仿、氯

化苦(chloropicrin)、氯腈肟磷(chlorphoxim)、灭虫吡啉(chlorprazophos)、毒死蜱(chlorpyrifos)、甲基毒死蜱、虫螨磷(chlorthiophos)、环虫酰肼(chromafenozide)、瓜菊酯 I、瓜菊酯 II、瓜菊酯、顺式苄呋菊酯(cismethrin)、地虫威(cloethocarb)、氯氰柳胺(closantel)、噻虫胺(clothianidin)、乙酰亚砷酸铜、砷酸铜、环烷酸铜、油酸铜、蝇毒磷(coumaphos)、畜虫磷(coumithoate)、克罗米通(crotamiton)、丁烯磷(crotoxiphos)、育畜磷(crufomate)、冰晶石、苯腈磷(cyanofenphos)、杀螟腈(cyanophos)、果虫磷(cyanthoate)、氰虫酰胺(cyantraniliprole)、环虫菊酯(cyclethrin)、乙氰菊酯(cycloprothrin)、氟氯氰菊酯(cyfluthrin)、氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、苯醚氰菊酯(cyphenothrin)、灭蝇胺(cyromazine)、畜蜱磷(cythioate)、DDT、decarbofuran、溴氰菊酯(deltamethrin)、田乐磷(demephion)、田乐磷 -O、田乐磷 -S、内吸磷(demeton)、甲基内吸磷、内吸磷 -O、甲基内吸磷 -O、内吸磷 -S、甲基内吸磷 -S、磺吸磷(demeton-S-methylsulphon)、丁醚脲(diafenthiuron)、氯亚磷(dialifos)、硅藻土、二嗪农(diazinon)、异氰磷(dicapthon)、除线磷(dichlofenthion)、敌敌畏(dichlorvos)、dicresyl、百治磷(dicrotophos)、地昔尼尔(dicyclanil)、狄氏剂(dieldrin)、除虫脲(diflubenzuron)、dilor、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin)、甲氟磷(dimefox)、地麦威(dimetan)、乐果(dimethoate)、苄菊酯(dimethrin)、甲基毒虫畏(dimethylvinphos)、敌蝇威(dimetilan)、消螨酚(dinex)、dinex-diclexine、丙硝酚(dinoprop)、戊硝酚(dinosam)、呋虫胺(dinotefuran)、苯虫醚(diofenolan)、蔬果磷(dioxabenzofos)、二氧威(dioxacarb)、敌杀磷(dioxathion)、乙伴磷(disulfoton)、dithicrofos、d- 柠檬烯、DNOC、DNOC- 铵盐、DNOC- 钾盐、DNOC- 钠盐、多拉菌素(doramectin)、蜕皮甾醇(ecdysterone)、埃玛菌素(emamectin)、埃玛菌素苯甲酸盐、EMPC、烯炔菊酯(empenthrin)、硫丹(endosulfan)、因毒磷(endothion)、异狄氏剂(endrin)、EPN、保幼醚(epofenonane)、依普菌素(eprinomectin)、esdepalléthrine、顺式氰戊菊酯(esfenvalerate)、牛津郡丙硫磷(etaphos)、杀虫丹(ethiofencarb)、乙硫磷(ethion)、乙虫腈(ethiprole)、益果(ethoate-methyl)、灭线磷(ethoprophos)、甲酸乙酯、乙基 -DDD、二溴化乙烯、二氯化乙烯、环氧乙烷、醚菊酯(etofenprox)、乙嘧硫磷(etrifos)、EXD、氨磺磷(famphur)、苯线磷(fenamiphos)、抗螨唑(fenazaflor)、皮蝇磷(fenchlorphos)、二乙基苯酚甲基氨基甲酸酯(fenethacarb)、五氟苯菊酯(fenfluthrin)、杀螟硫磷(fenitrothion)、仲丁威(fenobucarb)、fenoxacrim、苯氧威(fenoxycarb)、吡氯氰菊酯(fenpirithrin)、甲氰菊酯(fenpropathrin)、丰索磷(fensulfothion)、倍硫磷(fenthion)、乙基倍硫磷、氰戊菊酯(fenvalerate)、氟虫腈(fipronil)、flometoquin、氟啉虫酰胺(flonicamid)、氟虫酰胺(flubendiamide)、氟氯戊菊酯(flucofuron)、氟螨脲(flucycloxuron)、氟氰戊菊酯(flucythrinate)、噻虫胺(flufenerim)、氟虫脲(flufenoxuron)、三氟醚菊酯(flufenprox)、丁烯氟虫腈(flufiprole)、flupyradifurone、氟胺氰菊酯(flualinate)、地虫硫磷(fonofos)、伐虫脒(formetanate)、伐虫脒盐酸盐、安果(formothion)、藻螨威(formparanate)、藻螨威盐酸盐、丁苯硫磷(fosmethilan)、福司吡酯(fospirate)、伐线丹(fosthietan)、呋线威(furathiocarb)、抗虫菊(furethrin)、γ- 氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、γ-HCH、苄螨醚(halfenprox)、氯虫酰肼(halofenozide)、HCH、HEOD、七氯(heptachlor)、庚

烯磷(heptenophos)、速杀硫磷(heterophos)、氟铃脲(hexaflumuron)、HHDN、氟蚁腓(hydramethylnon)、氰化氢、烯虫乙酯(hydroprene)、hyquincarb、吡虫啉(imidacloprid)、炔咪菊酯(imiprothrin)、茚虫威(indoxacarb)、碘甲烷、IPSP、氯唑磷(isazofos)、碳氯灵(isobenzan)、水胺硫磷(isocarbophos)、异艾氏剂(isodrin)、异柳磷(isofenphos)、甲基异柳磷、异丙威(isoprocarb)、稻瘟灵(isoprothiolane)、异拌磷(isothioate)、异噁唑磷(isoxathion)、伊维菌素(ivermectin)、茉莉菊酯(jasmolin) I、茉莉菊酯 II、碘硫磷(jodfenphos)、保幼激素 I、保幼激素 II、保幼激素 III、氯戊环(kelevan)、烯虫炔酯(kinoprene)、λ-氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、砷酸铅、雷皮菌素(lepimectin)、溴苯磷(leptophos)、林丹(lindane)、lirimfos、虱螨脲(lufenuron)、噻唑磷(lythidathion)、马拉硫磷(malathion)、丙螨氰(malonoben)、叠氮磷(mazidox)、灭蚜磷(mecarbam)、甲基灭蚜磷(mecarphon)、灭蚜松(menazon)、氯氟醚菊酯(meperfluthrin)、二噻磷(mephosfolan)、氯化亚汞、倍硫磷亚砷(mesulfenfos)、氰氟虫腓(metaflumizone)、虫螨畏(methacrifos)、甲胺磷(methamidophos)、杀扑磷(methidathion)、灭虫威(methiocarb)、杀虫乙烯磷(methocrotophos)、灭多虫(methomyl)、烯虫酯(methoprene)、甲氧滴滴涕(methoxychlor)、甲氧虫酰肼(methoxyfenozide)、甲基溴、异硫氰酸甲酯、甲基氯仿、二氯甲烷、甲氧苄氟菊酯(metofluthrin)、速灭威(metolcarb)、噁虫酮(metoxadiazone)、速灭磷(mevinphos)、自克威(mexacarbate)、弥拜菌素(milbemectin)、米尔贝霉素肟(milbemycin oxime)、丙胺氟(mipafox)、灭蚁灵(mirex)、杀虫单(molosultap)、久效磷(monocrotophos)、杀虫单(monomehypo)、杀虫单(monosultap)、茂果(morphothion)、莫昔克丁(moxidectin)、萘肽磷(naftalofos)、二溴磷、萘、尼古丁、氟蚁灵(nifluridide)、烯啶虫胺(nitenpyram)、硝乙脲噻唑(nithiazine)、戊氰威(nitrilacarb)、双苯氟脲(novaluron)、多氟脲(noviflumuron)、氧乐果(omethoate)、杀线威(oxamyl)、乙酰甲胺磷(oxydemeton-methyl)、异亚砷磷(oxydeprofos)、砷拌磷(oxydisulfoton)、对二氯苯、对硫磷(parathion)、甲基对硫磷、氟幼脲(penfluron)、五氯苯酚、苄氯菊酯(permethrin)、芬硫磷(phenkapton)、苯醚菊酯(phenothrin)、稻丰散(phenthoate)、甲拌磷(phorate)、伏杀磷(phosalone)、硫环磷(phosfolan)、亚胺硫磷(phosmet)、对氯硫磷(phosnichlor)、磷胺(phosphamidon)、磷、辛硫磷(phoxim)、甲基辛硫磷、甲胺嘧磷(pirimetaphos)、抗蚜威(pirimicarb)、乙基嘧啶磷(pirimiphos-ethyl)、甲基嘧啶磷、亚砷酸钾、硫氰酸钾、pp'-DDT、炔丙菊酯(prallethrin)、早熟素 I、早熟素 II、早熟素 III、primidophos、丙溴磷(profenofos)、环丙氟灵(profluralin)、蜚虱威(promacyl)、猛杀威(promecarb)、丙虫磷(propaphos)、胺丙畏(propetamphos)、残杀威(propoxur)、乙噻唑磷(prothidathion)、丙硫磷(prothiofos)、发果(prothoate)、protrifenbute、吡唑硫磷(pyraclofos)、pyrafluprole、定菌磷(pyrazophos)、除虫菊酯(pyresmethrin)、除虫菊素(pyrethrin) I、除虫菊素 II、除虫菊酯(pyrethrins)、哒螨灵(pyridaben)、啉虫丙醚(pyridalyl)、啉啉硫磷(pyridaphenthion)、pyrifluquinazon、嘧螨醚(pyrimidifen)、嘧硫磷(pyrimitate)、pyriprole、吡丙醚(pyriproxyfen)、苦木(quassia)、喹硫磷(quinalphos)、甲基喹硫磷、畜宁磷(quinothion)、碘醚柳胺(rafoxanide)、苄呋菊酯(resmethrin)、鱼藤酮(rotenone)、鱼尼丁(ryania)、沙巴藜芦子(sabadilla)、八甲磷(schradan)、塞拉菌素(selamectin)、氟硅菊酯(silafluofen)、硅胶、亚砷酸钠、氟化钠、六氟硅酸钠、硫氰

酸钠、苏硫磷(sophamide)、乙基多杀菌素(spinetoram)、多杀菌素(spinosad)、螺甲螨酯(spiromesifen)、螺虫乙酯(spirotetramat)、sulcofuron、sulcofuron 钠、氟虫胺(sulfluramid)、治螟磷(sulfotep)、虱虫啉(sulfoxaflo)、硫酰氟、硫丙磷(sulprofos)、氟胺氰菊酯(tau-fluvalinate)、噻螨威(tazimcarb)、TDE、虫酰肼(tebufenozide)、吡螨胺(tebufenpyrad)、丁基嘧啶磷(tebupirimfos)、氟苯脲(teflubenzuron)、七氟菊酯(tefluthrin)、双流磷(temephos)、TEPP、环戊烯丙菊酯(terallethrin)、特丁硫磷(terbufos)、四氯乙烷、杀虫畏(tetrachlorvinphos)、胺菊酯(tetramethrin)、四氯烯磷(tetramethylfluthrin)、反式氯氰菊酯(theta-cypermethrin)、噻虫啉(thiacloprid)、噻虫嗪(thiamethoxam)、苯噻硫磷(thicrofos)、抗虫威(thiocarboxime)、杀虫环(thiocyclam)、杀虫环草酸盐、硫双威(thiodicarb)、久效威(thiofanox)、甲基乙拌磷(thiometon)、thiosultap、杀虫双(thiosultap-disodium)、杀虫单(thiosultap-monosodium)、素云金素(thuringiensin)、唑虫酰胺(tolfenpyrad)、四溴菊酯(tralomethrin)、四氟苯菊酯(transfluthrin)、transpermethrin、苯螨噻(triarathene)、啮蚜威(triazamate)、三唑磷(triazophos)、敌百虫(trichlorfon)、异皮蝇磷(trichlormetaphos-3)、毒壤膦(trichloronat)、丙溴磷(trifenofos)、杀铃脲(triflumuron)、混杀威(trimethacarb)、烯虫硫酯(triprene)、蚜灭多(vamidothion)、vaniliprole、XMC、灭杀威(xylylcarb)、zeta-氯氰菊酯(zeta-cypermethrin)、丙硫噁唑磷(zolaprofos) 以及其任意组合。

[0340] 此外,本发明的化合物可以与除草剂组合,上述除草剂与本发明的化合物在选择应用的介质中可相容,并且不拮抗本发明化合物的活性,以形成杀虫混合物及其协同混合物。本公开内容的杀真菌化合物可以与一种或多种除草剂联合应用,以控制更多种有害的植物。当与除草剂联合使用时,可以将本发明要求保护的化合物与除草剂一起配制,与除草剂在罐中混合,或者与除草剂依次使用。典型的除草剂包括,但不限于:4-CPA;4-CPB;4-CPP;2,4-D;3,4-DA;2,4-DB;3,4-DB;2,4-DEB;2,4-DEP;3,4-DP;2,3,6-TBA;2,4,5-T;2,4,5-TB;乙草胺(acetochlor)、氟锁草醚(acifluorfen)、苯草醚(aclonifen)、丙烯醛(acrolein)、甲草胺(alachlor)、二丙烯草胺(allidochlor)、禾草灭(alloxydim)、烯丙醇、alorac、特津酮(ametridione)、莠灭净(amestryne)、特草嗪酮(amibuzin)、氨唑草酮(amicarbazone)、酰嘧磺隆(amidosulfuron)、环丙嘧啶酸(aminocyclopyrachlor)、氯氨吡啶酸(aminopyralid)、甲基胺草磷(amiprofos-methyl)、氨基三唑(amitrole)、氨基磺酸铵、杀稗磷(anilofos)、疏草隆(anisuron)、黄草灵(asulam)、莠去通(atraton)、莠去津(atrazine)、唑啶草酮(azafenidin)、四唑嘧磺隆(azimsulfuron)、叠氮津(aziprotryne)、燕麦灵(barban)、BCPC、氟丁酰草胺(beflubutamid)、草除灵(benazolin)、bencarbazone、氟草胺(benfluralin)、呋草黄(benfuresate)、苄嘧磺隆(bensulfuron)、地散磷(bensulide)、灭草松(bentazone)、胺酸杀(benzadox)、双苯嘧草酮(benzfendizone)、苄草胺(benzipram)、苯并双环酮(benzobicyclon)、吡草酮(benzofenap)、氟草黄(benzofluor)、新燕灵(benzoylprop)、噻草隆(benzthiazuron)、bicyclopyrone、治草醚(bifenox)、双丙氨膦(bilanafos)、双草醚(bispyribac)、硼砂、除草定(bromacil)、糠草腈(bromobonil)、溴丁酰草胺(bromobutide)、杀草全(bromofenoxim)、溴苯腈(bromoxynil)、溴莠敏(brompyrazon)、丁草胺(butachlor)、

氟丙嘧草酯(butafenacil)、抑草磷(butamifos)、丁烯草胺(butenachlor)、丁硫咪唑酮(buthidazole)、丁噻隆(buthiuron)、仲丁灵(butralin)、丁苯草酮(butroxydim)、播土隆(buturon)、丁草敌(butylate)、二甲胂酸、唑草胺(cafenstrole)、氯酸钙、氰氨基化钙、克草胺酯(cambendichlor)、carbasulam、长杀草(carbetamide)、carboxazole chlorprocarb、唑草酮(carfentrazone)、CDEA、CEPC、甲氧除草醚(chlomethoxyfen)、草灭平(chloramben)、地快乐(chloranocryl)、chlorazifop、可乐津(chlorazine)、氯溴隆(chlorbromuron)、氯炔灵(chlorbufam)、chloreturon、三氯苯乙酸(chlorfenac)、燕麦酯(chlorfenprop)、氟咪杀(chlorflurazole)、整形醇(chlorflurenol)、氯草敏(chloridazon)、氯嘧磺隆(chlorimuron)、草枯醚(chlornitrofen)、chloropon、绿麦隆(chlorotoluron)、枯草隆(chloroxuron)、羟敌草腈(chloroxynil)、氯苯胺灵(chlorpropham)、氯磺隆(chlorsulfuron)、敌草索(chlorthal)、草克乐(chlorthiamid)、吲哚酮草酯(cinidon-ethyl)、环庚草醚(cinmethylin)、醚磺隆(cinosulfuron)、咯草隆(cisanilide)、烯草酮(clethodim)、cliodinate、炔草酸(clodinafop)、clofop、广灭灵(clomazone)、稗草胺(clomeprop)、调果酸(cloprop)、cloproxydim、二氯吡啶酸(clopyralid)、氯酯磺草胺(cloransulam)、CMA、硫酸铜、CPMF、CPPC、醚草敏(credazine)、甲酚、苄草隆(cumyluron)、氰草净(cyanatryn)、氰草津(cyanazine)、环草敌(cycloate)、环磺隆(cyclosulfamuron)、噻草酮(cycloxydim)、环莠隆(cycluron)、氰氟草酯(cyhalofop)、牧草快(cyperquat)、环丙津(cyprazine)、三环噻草胺(cyprazole)、环草胺(cypromid)、杀草隆(daimuron)、茅草枯(dalapon)、棉隆(dazomet)、异丁草胺(delachlor)、甜菜安(desmedipham)、敌草净(desmetryn)、燕麦敌(di-allate)、麦草畏(dicamba)、敌草腈(dichlobenil)、氯双脲(dichloralurea)、苄胺灵(dichlormate)、滴丙酸(dichlorprop)、滴丙酸-P、禾草灵(diclofop)、双氯磺草胺(diclosulam)、二乙除草快(diethamquat)、乙酰甲草胺(diethatyl)、戊咪禾草灵(difenopenten)、枯莠隆(difenoxuron)、野燕枯(difenzoquat)、吡氯草胺(diflufenican)、吡氯草腈(diflufenzopyr)、噁唑隆(dimefuron)、哌草丹(dimepiperate)、二甲草胺(dimethachlor)、异戊乙净(dimethametryn)、二甲酚草胺(dimethenamid)、二甲酚草胺-P、草灭散(dimexano)、草啞酮(dimidazon)、敌乐胺(dinitramine)、地乐特(dinofenatate)、丙硝酚(dinoprop)、戊硝酚(dinosam)、地乐酚(dinoseb)、特乐酚(dinoterb)、草乃敌(diphenamid)、异丙净(dipropetryn)、敌草快(diquat)、赛松(disul)、氟硫草定(dithiopyr)、敌草隆(diuron)、DMPA、DNOC、DSMA、EBEP、甘草津(eglinazine)、草多索(endothal)、三唑磺(epronaz)、EPTC、抑草蓬(erbon)、戊草丹(esprocarb)、丁氟消草(ethalfluralin)、胺苯磺隆(ethametsulfuron)、磺噻隆(ethidimuron)、抑草威(ethiolate)、乙氧呋草黄(ethofumesate)、氟乳醚(ethoxyfen)、乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron)、硝草酚(etinofen)、etnipromid、乙氧苯草胺(etobenzanid)、EXD、fenasulam、涕丙酸(fenoprop)、噁唑禾草灵(fenoxaprop)、噁唑禾草灵-P、fenoxasulfone、fenteracol、噻唑禾草灵(fenthiaprop)、四唑酰草胺(fentrazamide)、非草隆(fenuron)、硫酸亚铁、麦草氟酯(flamprop)、麦草氟酯-M、啞嘧磺隆(flazasulfuron)、双氟磺草胺(florasulam)、吡氟禾草灵(fluzafop)、吡氟禾草灵-P、异丙吡草酯(fluzolate)、氟酮磺隆(flucarbazone)、氟吡磺隆(flucetosulfuron)、氟

消草(fluchloralin)、氟噻草胺(flufenacet)、吡氟草胺(flufenican)、flufenpyr、唑嘧磺草胺(flumetsulam)、flumezin、氟烯草酸(flumiclorac)、丙炔氟草胺(flumioxazin)、炔草胺(flumipropyn)、伏草隆(fluometuron)、消草醚(fluorodifen)、乙羧氟草醚(fluoroglycofen)、唑啞草(fluoromidine)、氟除草醚(fluoronitrofen)、氟硫隆(fluothiuron)、氟胺草唑(flupoxam)、flupropacil、四氟丙酸(flupropanate)、氟啞嘧磺隆(flupyrsulfuron)、氟啞草酮(fluridone)、氟咯草酮(flurochloridone)、氯氟吡氧乙酸(fluroxypyr)、呋草酮(flurtamone)、噻草酸(fluthiacet)、氟磺胺草醚(fomesafen)、甲酰胺磺隆(foramsulfuron)、杀木膦(fosamine)、呋氧草醚(furyloxyfen)、草铵膦(glufosinate)、草铵膦-P、草甘膦(glyphosate)、氟硝磺酰胺(halosafen)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron)、氟啞草(haloxydine)、吡氟氯禾灵(haloxypop)、吡氟氯禾灵-P、六氯丙酮、六氟盐(hexaflurate)、环嗪酮(hexazinone)、咪草酸(imazamethabenz)、甲氧咪草烟(imazamox)、甲基咪草烟(imazapic)、灭草烟(imazapyr)、灭草唑(imazaquin)、咪唑乙烟酸(imazethapyr)、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、茚草酮(indanofan)、indaziflam、碘草腈(iodobonil)、碘甲烷、碘甲磺隆(iodosulfuron)、噻吩磺隆(iofensulfuron)、碘苯腈(ioxynil)、草怕津(ipazine)、ipfencarbazone、iprymidam、草特灵(isocarbamid)、异草定(isocil)、丁噻草酮(isomethiozin)、异草完隆(isonoruron)、isopollinate、异丙乐灵(isopropalin)、异丙隆(isoproturon)、异噁隆(isouron)、异噁酰草胺(isoxaben)、异噁氯草酮(isoxachlortole)、异噁唑草酮(isoxaflutole)、异噁草醚(isoxapyrifop)、卡草灵(karbutilate)、ketospiradox、乳氟禾草灵(lactofen)、环草定(lenacil)、利谷隆(linuron)、MAA、MAMA、MCPA、酚硫杀(MCPA-硫代乙基)、MCPB、2-甲-4-氯丙酸(mecoprop)、2-甲-4-氯丙酸-P、地乐施(medinetrb)、苯噻酰草胺(mefenacet)、氟磺酰草胺(mefluidide)、灭莠津(mesoprazine)、甲基二磺隆(mesosulfuron)、硝草酮(mesotrione)、威百亩(metam)、噁唑酰草胺(metamifop)、苯噻草酮(metamitron)、吡草胺(metazachlor)、metazosulfuron、二甲吡草伏(metflurazon)、甲基苯噻隆(methabenzthiazuron)、methalpropalin、灭草唑(methazole)、methiobencarb、methiozolin、灭草恒(methiuron)、醚草通(methometon)、盖草津(methoprottryne)、甲基溴、异硫氰酸甲酯、甲基杀草隆(methyldymron)、吡喃隆(metobenzuron)、莠谷隆(metobromuron)、异丙甲草胺(metolachlor)、磺草唑胺(metosulam)、甲氧隆(metoxuron)、噻草酮(metribuzin)、甲磺隆(metsulfuron)、草达灭(molinate)、庚酰草胺(monalide)、monisouron、一氯乙酸、绿谷隆(monolinuron)、灭草隆(monuron)、伐草快(morfamquat)、MSMA、萘丙胺(naproanilide)、敌草胺(napropamide)、抑草生(naptalam)、草不隆(neburon)、烟嘧磺隆(nicosulfuron)、氟氯草胺(nipyraclofen)、磺乐灵(nitralin)、除草醚(nitrofen)、三氟甲草醚(nitrofluorfen)、达草灭(norflurazon)、草完隆(noruron)、OCH、坪草丹(orbencarb)、邻二氯苯、噻苯胺磺隆(orthosulfamuron)、氮磺乐灵(oryzalin)、丙炔噁草酮(oxadiargyl)、噁草酮(oxadiazon)、草啞松(oxapyrazon)、环氧噻磺隆(oxasulfuron)、噁噻草酮(oxaziclomefone)、乙氧氟草醚(oxyfluorfen)、对氟隆(parafluron)、百草枯(paraquat)、克草猛(pebulate)、壬酸、二甲戊乐灵(pendimethalin)、五氟磺草胺(penoxsulam)、五氯苯酚、甲氯酰草胺(pentanochlor)、戊基噁唑酮(pentoxazone)、黄草

伏(perfluidone)、烯草胺(pethoxamid)、棉胺宁(phenisopham)、甜菜宁(phenmedipham)、乙基甜菜宁、酰草隆(phenobenzuron)、苯基汞乙酸酯、毒莠定(picloram)、氟吡酰草胺(picolinafen)、唑啉草酯(pinoxaden)、哌草磷(piperophos)、亚砷酸钾、叠氮化钾、氰酸钾、丙草胺(pretilachlor)、氟嘧磺隆(primisulfuron)、环丙腈津(procyazine)、氨氟乐灵(prodiamine)、氟唑草胺(profluazol)、环丙氟灵(profluralin)、氯苯噻草酮(profoxydim)、甘扑津(proglinazine)、扑灭通(prometon)、扑草净(prometryn)、毒草胺(propachlor)、敌稗(propanil)、啞草酯(propaquizafop)、扑灭津(propazine)、苯胺灵(propham)、异丙草胺(propisochlor)、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、propyrisulfuron、戊炔草胺(propyzamide)、草硫亚胺(prosulfalin)、苄草丹(prosulfocarb)、氟磺隆(prosulfuron)、扑灭生(proxan)、广草胺(prynachlor)、pydanon、双唑草腈(pyraclonil)、吡草醚(pyraflufen)、磺酰草吡唑(pyrasulfotole)、苄草唑(pyrazolynate)、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron)、苄草唑(pyrazoxyfen)、嘧啶脒草醚(pyribenzoxim)、稗草畏(pyributicarb)、氯草定(pyriclor)、pyridafol、吡草特(pyridate)、环酯草醚(pyriftalid)、嘧草醚(pyriminobac)、吡丙醚(pyrimisulfan)、嘧硫草醚(pyriithiobac)、pyroxasulfone、甲氧磺草胺(pyroxsulam)、快杀稗(quinclorac)、氯甲哇啉酸(quinmerac)、灭藻醌(quinoclamine)、氯藻胺(quinonamid)、喹禾灵(quizalofop)、喹禾灵-P、硫氰苯胺(rhodethanil)、砒嘧磺隆(rimsulfuron)、苯嘧磺草胺(saflufenacil)、S-异丙甲草胺(S-metolachlor)、另丁津(sebuthylazine)、密草通(secbumeton)、稀禾定(sethoxydim)、环草隆(siduron)、西玛津(simazine)、西玛通(simeton)、西草净(simetryn)、SMA、亚砷酸钠、叠氮化钠、氯酸钠、磺草酮(sulcotrione)、草克死(sulfallate)、甲磺草胺(sulfentrazone)、甲嘧磺隆(sulfometuron)、磺酰磺隆(sulfosulfuron)、硫酸、sulglycapin、灭草灵(swep)、TCA、牧草胺(tebutam)、丁噻隆(tebuthiuron)、tefuryltrione、tembotrione、吡喃草酮(tepraloxym)、特草定(terbacil)、特草灵(terbucarb)、特丁草胺(terbuchlor)、特丁通(terbumeton)、特丁津(terbuthylazine)、去草净(terbutryn)、四氟隆(tetrafluron)、甲氧噻草胺(thenylchlor)、噻氟隆(thiazafluron)、噻草啶(thiazopyr)、噻二唑草胺(thidiazimin)、噻苯隆(thidiazuron)、噻酮磺隆(thiencarbazone-methyl)、噻吩磺隆(thifensulfuron)、禾草丹(thiobencarb)、仲草丹(tiocarbamil)、tioclorim、苯吡唑草酮(topramezone)、三甲苯草酮(tralkoxydim)、氟酮磺草胺(triafamone)、野麦畏(tri-allate)、醚苯磺隆(triasulfuron)、三嗪氟草胺(triaziflam)、苯磺隆(tribenuron)、杀草畏(tricamba)、绿草定(triclopyr)、灭草环(tridiphane)、草达津(trietazine)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron)、氟乐灵(trifluralin)、氟胺磺隆(triflusulfuron)、trifop、三氟禾草肟(trifopsime)、三羟基三嗪、三甲隆(trimeturon)、tripropindan、tritac tritosulfuron、灭草猛(vernolate)和二甲苯草胺(xylachlor)。

[0341] 本公开内容的另一实施方式是一种控制或预防真菌攻击的方法。该方法包括将杀真菌有效量的一种或多种式 I 的化合物应用于土壤、植物、根、叶子、种子或真菌的地点，或者应用于其中要预防感染的地点(例如，应用于谷类植物)。该化合物适合于在杀真菌水平上治疗多种植物，同时表现出低的植物毒性。化合物可以以防护剂和 / 或根除剂的方式使

用。

[0342] 已经发现该化合物特别是对于农业用途来说具有明显的杀真菌效果。化合物中有许多用于农作物和园艺植物时特别有效。额外的益处可以包括,但不限于,改善植物的健康;提高植物的产率(例如,生物质增加和/或价值成分的含量增加);改善植物的活力(例如,植物生长改善和/或叶子更绿);改善植物的质量(例如,某些成分的含量或组成改善);和增加植物对非生物逆境和/或生物逆境的耐受力)。

[0343] 针对病原体诱导的疾病,式 I 的组合物可以是有效的,其中植物真菌病原体属于选自以下的至少一种属:布氏白粉属(*Blumeria*)、叉丝单囊壳属(*Podosphaera*)、单囊壳属(*Sphaerotheca*)、钩丝壳属(*Uncinula*)、白粉菌属(*Erysiphe*)、柄锈菌属(*Puccinia*)、层锈菌属(*Phakopsora*)、裸孢子囊菌属(*Gymnosporangium*)、驼孢锈菌属(*Hemileia*)、单孢锈菌属(*Uromyces*)、链格孢属(*Alternaria*)、尾孢菌属(*Cercospora*)、分枝孢子菌属(*Cladosporium*)、旋孢腔菌属(*Cochliobolus*)、刺盘孢属(*Colletotrichum*)、巨座壳属(*Magnaporthe*)、球腔菌属(*Mycosphaerella*)、暗球虫亚目(*Phaeosphaeria*)、核腔菌属(*Pyrenophora*)、柱隔孢属(*Ramularia*)、喙孢属(*Rhyncosporium*)、壳针孢属(*Septoria*)、黑星菌属(*Venturia*)、黑粉菌属(*Ustilago*)、曲霉属(*Aspergillus*)、青霉菌属(*Penicillium*)、德氏霉属(*Drechslera*)、镰孢菌属(*Fusarium*)、葡萄孢属(*Botrytis*)、赤霉菌属(*Gibberella*)、丝核菌属(*Rhizoctonia*)、假小尾孢属(*Pseudocercospora*)、核盘霉属(*Sclerotinia*)、长蠕孢属(*Helminthosporium*)、壳多胞菌属(*Stagonospora*)、突脐蠕孢属(*Exserohilum*)和梨孢属(*Pyricularia*)。通过式 I 的组合物可以控制例如苹果黑星菌(*Venturia inaequalis*)、小麦壳针孢(*Septoria tritici*)、甜菜褐斑病菌(*Cercospora beticola*)、花生褐斑病菌(*Cercospora arachidicola*)、黄瓜炭疽菌(*Colletotrichum lagenarium*)、小麦秆锈菌(*Puccinia graminis* f.sp. *Tritici*)、小麦叶锈菌(*Puccinia recondita tritici*)、葡萄白粉菌(*Uncinula necator*)、禾本科布氏白粉菌(*Blumeria graminis*)和香蕉黑条叶斑病菌(*Mycosphaerella fijiensis*)的病原体。此外,式 I 的组合物可以有效预防或控制包括苹果黑星病、小麦的小麦叶斑病、甜菜的叶斑病、花生的叶斑病、黄瓜炭疽病、小麦叶锈病、葡萄白粉病、小麦白粉病和香蕉叶斑病在内的疾病。

[0344] 本发明提供用于治疗或预防农业或植物疾病或病症的试剂盒。在一个实施方式中,试剂盒包括以适用于输送至场地植物(site plant)的形式含有有效量的本文化合物的组合物。在一些实施方式中,该试剂盒包括容纳本文任意通式(例如式 I)的化合物的容器;这样的容器可以是盒子、安瓿、瓶、小瓶、管子、袋子、小袋、泡罩包装或者其它本领域已知的适当的容器形式。这样的容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或其它适用于保持化合物的材料制成。

[0345] 如果需要,本发明的化合物与将其施用至植物、田地、或其它农业区域的说明书一起提供。说明书通常包括用于治疗或预防金属酶介导的农业疾病或病症的组合物使用信息。在其它实施方式中,说明书包括至少一项以下内容:化合物的描述;用于治疗或预防金属酶介导的农业疾病或病症的剂量方案和用法;注意事项;警告;调查研究的描述;和/或参考文献。说明书可以直接打印在容器(当存在时)上,或者作为应用于容器上标签,或者作为提供在容器中或与容器一起提供的单独的页、小册、卡片或文件夹。

[0346] 本公开内容的化合物可以有效地以抑制疾病且植物学可接受的量用于植物。本

语“抑制疾病且植物学可接受的量”是指杀死或抑制需要控制的植物疾病、但对植物没有明显毒性的化合物的量。该量通常将会是大约 0.1 至大约 1000ppm (百万分之一), 优选 1-500ppm。所需化合物的精确量随着要控制的真菌疾病、所用制剂的类型、施用方法、具体的植物物种、气候条件和类似因素而变化。合适的施用量通常在大约 0.10 至大约 4 磅 / 英亩 (大约 0.01-0.45 克 / 平方米, g/m^2) 的范围内。

[0347] 本文给出的任何范围或所需数值均可以在不损失所追求效果的情况下加以扩大或改变, 出于对本文教导的理解, 这对本领域技术人员来说是显而易见的。

[0348] 实施例

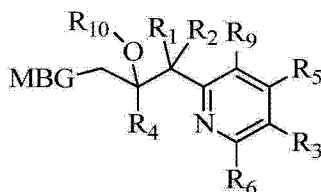
[0349] 现将使用具体的实施例对本发明进行说明, 这些实施例不应解释为限制。

[0350] 通用实验方法

[0351] 在本文的合成路线中的结构中的变量定义与本文所述通式中相应位置的定义是相应的。

[0352] 合成唑类目标物

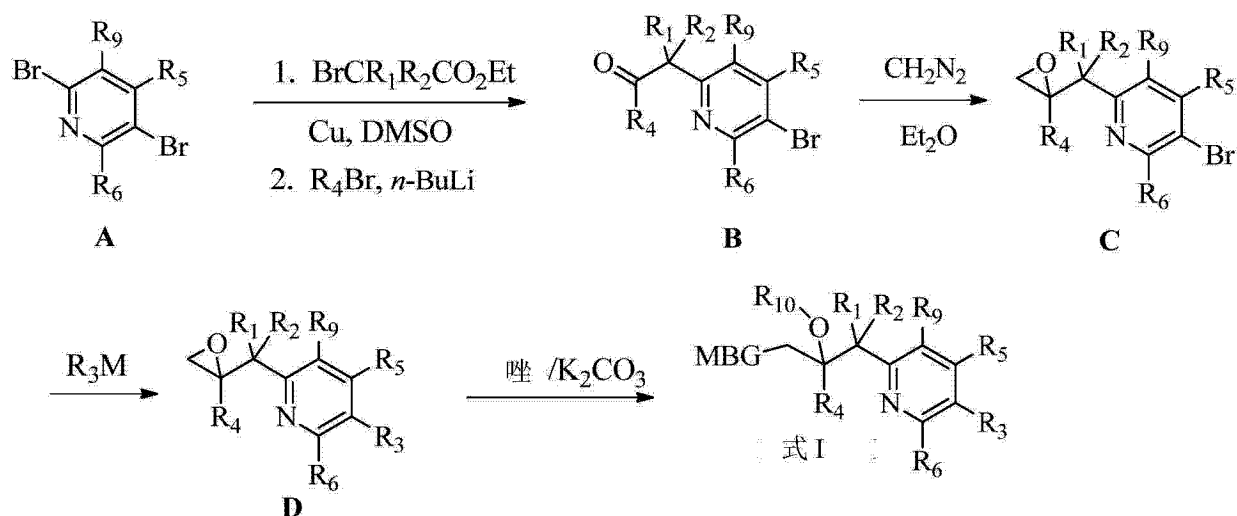
[0353]



[0354] 唑类目标物(式 I 的化合物)的合成可以使用以下所示的示例合成(路线 1)进行。以下的 2-吡啶示例(路线 2 中的式 I)可以由官能化的卤代芳香性起始原料开始制备。出于该示例的目的, R_4 是卤化的苯部分。溴代中间体(C)可以用烯烃或亲核试剂处理, 以引入 R_3 部分(M = 金属或抗衡离子; 路线 1 和 2)。对于 Heck 偶联, R_3-M 是钯(Pd)催化剂与烯烃的组合。典型地, M 是钾、锂或镁。此外, 溴代中间体(C)可以转化成相应的硼酸(使用正丁基锂($n\text{-BuLi}$)和硼酸三甲酯($\text{B}(\text{OCH}_3)_3$)), 然后使用 Suzuki 交叉偶联方法用溴代芳香性试剂($R_3\text{-Br}$)偶联。然后可以将官能化的化合物(D)用唑类处理, 得到式 I 的化合物。

[0355] 路线 1

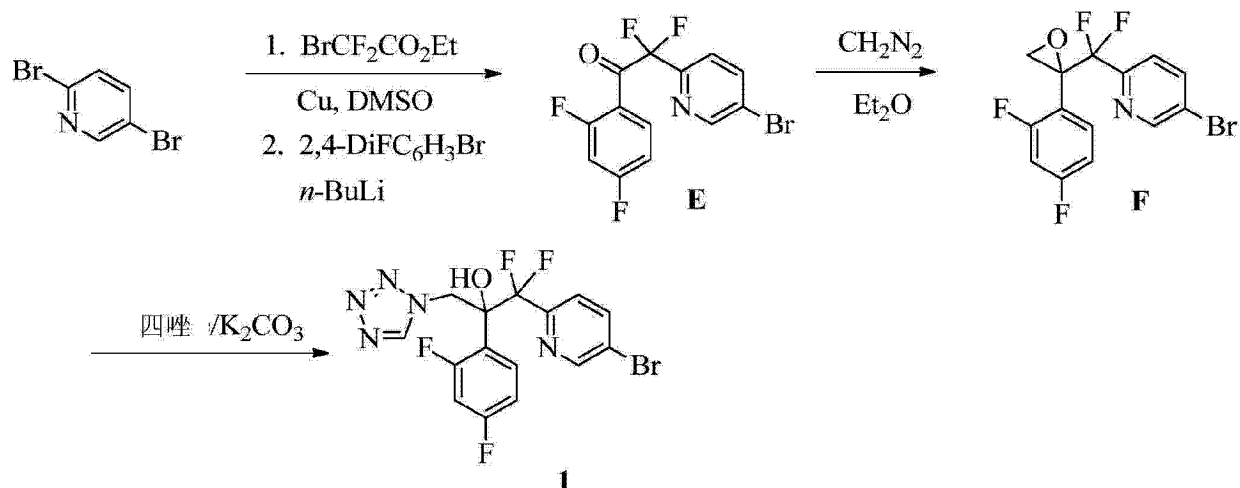
[0356]



[0357] 示例合成开始于 2, 5- 二溴吡啶与铜活化的 2- 溴 -2, 2- 二氟乙酸乙酯的缩合, 然后, 初始的乙酯产物与锂化的 1- 溴 -2, 4- 二氟苯缩合, 得到酮 E (路线 2)。酮用重氮甲烷环氧化, 给出 F。通过在碳酸钾的存在下将环氧化物 F 用四唑打开, 得到 1- 四唑产物 1。

[0358] 路线 2

[0359]



[0360] 合成 2-(5- 溴吡啶 -2- 基)-1-(2, 4- 二氟苯基)-2, 2- 二氟乙酮(E)

[0361] 向铜粉(2.68 克(g), 42.2 毫摩尔(mmol))的二甲亚砜(DMSO ;35mL)混悬液中加入 2- 溴 -2, 2- 二氟乙酸乙酯(2.70 毫升(mL), 21.10mmol), 将混合物在室温(RT)下搅拌 1 小时(h)。然后加入 2, 5- 二溴吡啶(2.50g, 10.55mmol), 在 RT 下继续搅拌 15h。反应物用水相(aq)氯化铵(NH₄Cl)淬灭, 混合物用二氯甲烷(CH₂Cl₂ ;3x25mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠(Na₂SO₄)干燥, 并减压浓缩, 得到粗产物混合物。通过柱层析提纯(用 EtOAc- 己烷洗脱), 得到淡黄色油状的乙酯中间体(2.40g, 8.57mmol, 81%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.71(s, 1H), 8.00(d, J=9.0Hz, 1H), 7.64(d, J=9.0Hz, 1H), 4.42-4.35(m, 2H), 1.39-1.31(m, 3H)。

[0362] 在 -70℃下向搅拌中的 1- 溴 -2, 4- 二氟苯(1.65g, 8.57mmol)乙醚(Et₂O ;10mL)溶液中加入 n-BuLi (己烷中 2.3 摩尔(M);3.70mL, 8.57mmol), 然后 15 分钟后加入 Et₂O (5mL)中的上述酯(2.40g, 8.57mmol)。将反应混合物在 -70℃下搅拌 1h, 然后升温至 RT, 继续搅拌 2h。将反应物用 aq NH₄Cl 溶液淬灭, 并用乙酸乙酯(EtOAc ;3x20mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤, 用盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗化合物通过柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到黄色液体状的酮 E (1.30g, 3.73mmol, 43%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.62(s, 1H), 8.08-8.04(m, 2H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.05-6.95(m, 1H), 6.88-6.78(m, 1H)。MS(ESI): m/z 347, 349 [(M⁺+1)+2]。

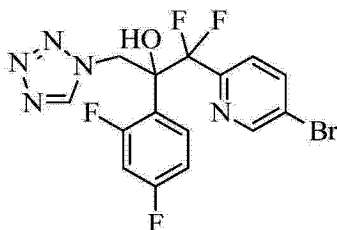
[0363] 合成 5- 溴 -2-((2-(2, 4- 二氟苯基)环氧乙烷 -2- 基)二氟甲基)吡啶(F)

[0364] 在 0℃下向搅拌中的酮 E (1.30g, 3.73mmol) 在 Et₂O (300mL) 中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷。将反应混合物升温至 RT, 并继续搅拌 2h。减压除去挥发物, 得到粗产物混合物。进行柱层析(用 EtOAc- 己烷洗脱), 得到浅黄色固体状的环氧乙烷 F (800mg, 2.20mmol, 59%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.72(s, 1H), 7.89(d, J=9.0Hz, 1H), 7.39-7.35(m, 2H), 6.86-6.83(m, 1H), 6.77-6.74(m, 1H), 3.44(s, 1H), 2.98(s, 1H)。MS(ESI): m/z

z362, 364 [$(M^+ + 1) + 2$].

[0365] 实施例 1

[0366]



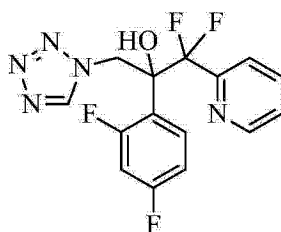
[0367] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (1)

[0368] 向搅拌中的四唑(248 毫克(mg), 3.54mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF; 10 毫升(mL))中的溶液中加入碳酸钾(K_2CO_3) (244mg, 3.54mmol), 然后加入环氧化物 F (1.28 克(g), 3.54mmol)。将反应混合物在 60°C 下搅拌 3h。减压除去挥发物。将残余物置于 EtOAc 中, 用盐水洗涤, 用水洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。通过柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到淡黄色粉末状的化合物 1 (350mg, 0.81mmol, 23%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.60 (d, $J=14.50$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=14.50$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 432, 434 [$M^+ + 2$]. HPLC: 95.65%.

[0369] 使用与化合物 1 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 19-27 (起始原料参见表 1)。

[0370] 实施例 2

[0371]



[0372] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (2)

[0373] 向搅拌中的四唑(49mg, 0.7mmol)在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (49mg, 0.35mmol), 然后加入类似的环氧化物(使用路线 2 中所示的合成法从 2-溴吡啶开始制备; 200mg, 0.7mmol)。将反应混合物在 65°C 下搅拌 4h。减压除去挥发物, 并用 EtOAc 萃取 (2x20mL)。将有机层用水洗涤, 用盐水洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。将粗化合物通过柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到白色固体状的化合物 2 (30mg, 0.09mmol, 12%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 5.58 (d, $J=13.50$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=13.50$ Hz, 1H). HPLC: 95.42%. MS (ESI): m/z 354 [$M^+ + 1$].

[0374] 2 的对映异构体的手性制备性高效液相色谱(HPLC)分离

[0375] 使用 CHIRALPAK[®] AD-H 柱 (250x20mm, 5 μ ; 流动相(A) 正己烷中 0.1% 三氟乙

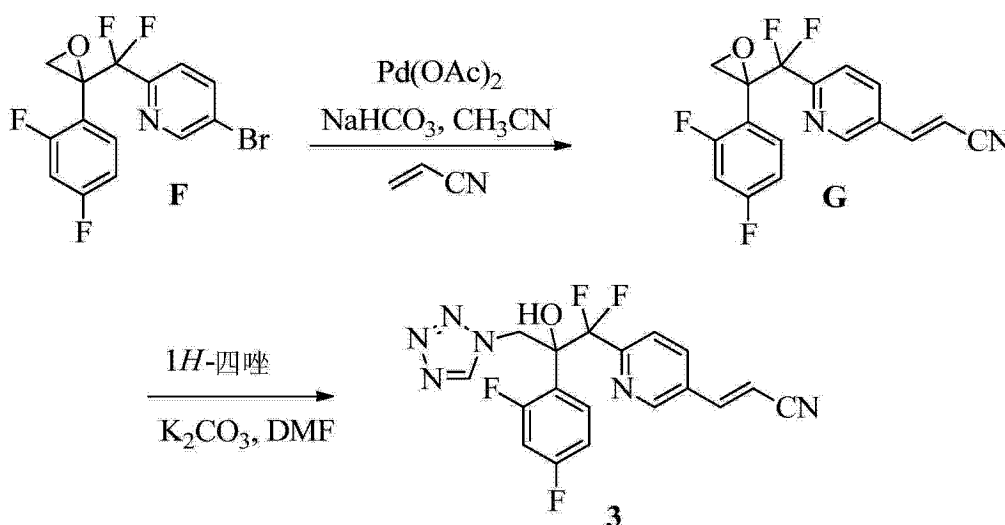
酸(TFA) - (B) 异丙醇(IPA) (A:B=93:7), 流速 15mL/min), 通过制备性 HPLC 分离 2 的对映异构体, 得到米白色固体 2-(-)。

[0376] 分析数据:

[0377] 手性 HPLC :99.69%ee, R_t =36.90min (CHIRALPAK[®] AD-H, 250x4.6mm, 5 μ ; 流动相(A)正己烷中 0.1%TFA - (B)IPA(A:B=93:7); 流速 1.00mL/min)。旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -13.68° (c=0.1%, 甲醇(CH₃OH) 中)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.76(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.83(t, J=7.0Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.59(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.43(m, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 6.66-6.63(m, 1H), 5.59(d, J=14.5Hz, 1H), 5.12(d, J=14.5Hz, 1H). MS(ESI): m/z 354[M+H]⁺. HPLC:98.1%.

[0378] 实施例 3

[0379]



[0380] (E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙烯腈(3)

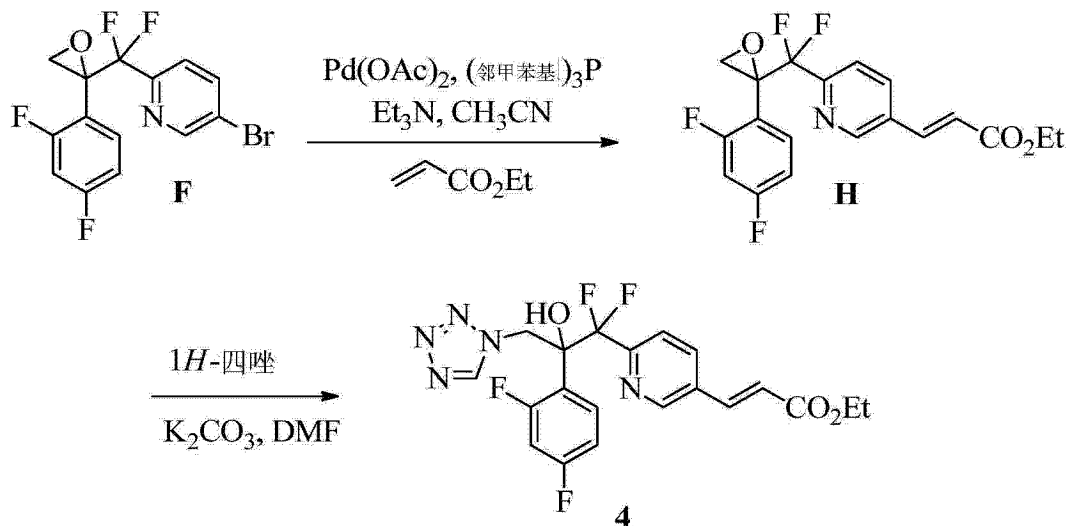
[0381] 在 RT 下在氮气(N₂)气氛下向搅拌中的 F (1.0g, 2.76mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入丙烯腈(0.52g, 9.9mmol)、催化量的溴化四丁基铵(TBAB)和碳酸氢钠(NaHCO₃; 0.27g, 3.32mmol)。将混合物用氩气吹扫 30min 后, 加入醋酸钯(II) (Pd(OAc)₂; 0.18g, 0.82mmol)。将温度升高至 110°C, 并继续搅拌 4h。起始原料完全消耗之后, 将反应混合物冷却, 减压蒸发挥发物, 将得到的残余物溶解在 EtOAc (250mL 中)。将有机层用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤, 并用无水 Na₂SO₄ 干燥。滤去固体之后, 将溶剂减压蒸发, 得到粗化合物。通过柱层析提纯粗材料(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到粘稠浆状 G (0.19g, 0.56mmol, 20%)。 ¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.72(s, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56-7.32(m, 3H), 6.88-6.69(m, 2H), 6.05(d, J=16.8Hz, 1H), 3.46(d, J=5.2Hz, 1H), 3.00(d, J=5.2Hz, 1H)。

[0382] 在 RT 和 N₂ 气氛下向 G (170mg, 0.5mmol) 在 DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入 1H-四唑(124mg, 1.77mmol)和 K₂CO₃ (35mg, 0.25mmol)。将反应混合物在 65°C 下搅拌 22h。将挥发物减压蒸发, 得到的残余物溶解在 EtOAc (150mL) 中。将有机层用水(2x75mL)和盐水(50mL)洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压蒸发。将粗材料通过柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到固体状化合物 3 (30mg, 0.074mmol, 14%)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.73(s,

1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.68 (t, J=8.5Hz, 1H), 6.04 (d, J=16.5Hz, 1H), 5.53 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.18 (d, J=14.0Hz, 1H). MS (ESI): m/z 405 [M⁺+1]. HPLC: 99.3%.

[0383] 实施例 4

[0384]



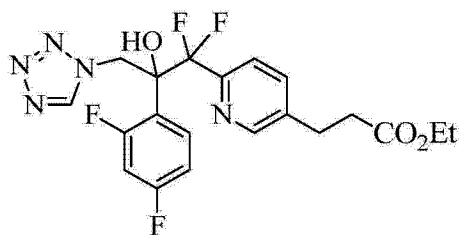
[0385] (E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(4)

[0386] 在 RT 下在 N₂ 气氛下向搅拌中的 F (0.5g, 1.38mmol) 在乙腈(CH₃CN; 2mL) 中的溶液中加入三乙胺(Et₃N; 0.37g, 3.6mmol) 和三邻甲基膦(0.13g, 0.42mmol), 然后加入丙烯酸乙酯(0.49g, 4.8mmol)。用氩气吹扫 30min 后, 向反应混合物中加入 Pd(OAc)₂ (68mg, 0.30mmol)。将温度逐渐升高至 90℃, 并继续搅拌 16-18h。起始原料完全消耗之后(通过薄层色谱(TLC)确定), 将反应混合物冷却至 RT, 并用水(50mL)稀释。将水层用 Et₂O (3x50mL) 萃取; 将合并的有机层用水(2x25mL) 和盐水(25mL) 洗涤, 并用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤和蒸发之后, 通过柱层析提纯粗材料(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到黄色半固体状的偶联产物 H (0.14g, 0.070mmol, 26.9%)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 1H), 6.90-6.55 (m, 2H), 6.55 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.46 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.97-2.98 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.4Hz, 3H). MS (ESI): m/z 382 [M⁺+1].

[0387] 在 RT 和 N₂ 气氛下向搅拌中的 H (1.25g, 3.2mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 1H-四唑(0.34g, 4.8mmol) 和 K₂CO₃(0.9g, 6.5mmol)。将反应混合物缓慢加热至 65℃, 并继续搅拌 10h。将反应混合物冷却至 RT, 用水(40mL)稀释, 并将水层用 Et₂O (2x100mL) 萃取。将合并的有机相用水(2x25mL) 和盐水(25mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗材料通过柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体 4 (0.2g, 0.044mmol, 13.6%)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.94 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 2H), 6.81-6.61 (m, 2H), 6.55 (d, J=16.2Hz, 1H), 5.60 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.15 (d, J=14.5Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.4Hz, 3H). MS (ESI): m/z 452 [M⁺+1].

[0388] 实施例 5

[0389]

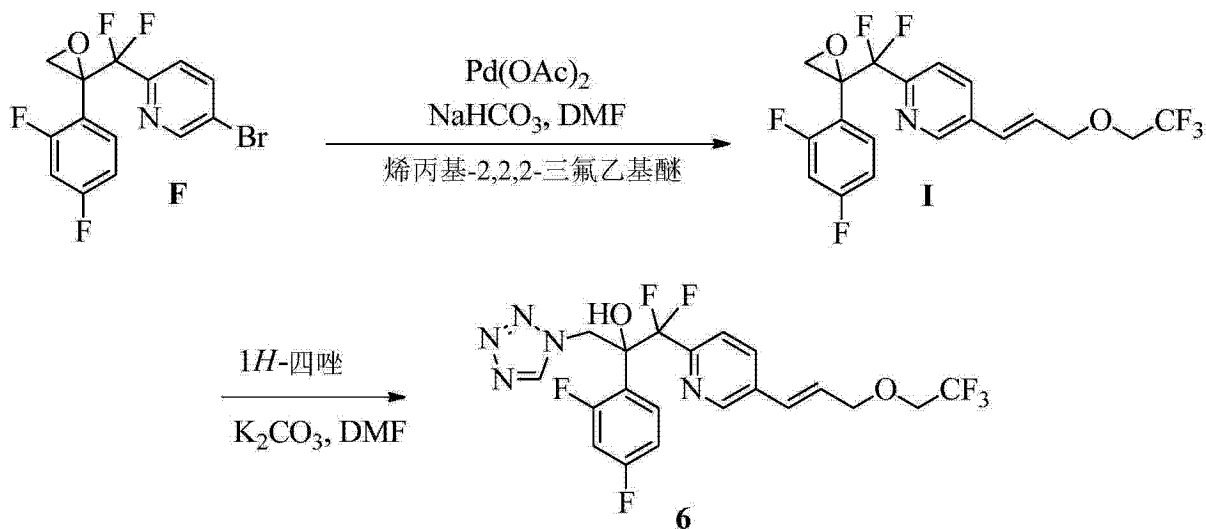


[0390] 3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙酸乙酯(5)

[0391] 在 N_2 气氛下向 4 (20mg, 0.04mmol) 在乙醇(EtOH; 5mL) 中的溶液中加入 10% 钯碳(Pd/C; 2mg), 将反应混合物在 RT 下在氢气气氛中(气球压力下) 搅拌 3h。反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤, 将 Celite[®] 床用 EtOH (2x5mL) 彻底洗涤, 并将得到的滤液真空浓缩。将粗材料通过柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体 5 (10mg, 0.02mmol, 50%)。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.77 (app t, 1H), 6.65 (app t, 1H), 5.56 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 454 [$M^+ + 1$]. HPLC: 97.4%.

[0392] 实施例 6

[0393]



[0394] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙-1-烯基)吡啶-2-基)丙-2-醇(6)

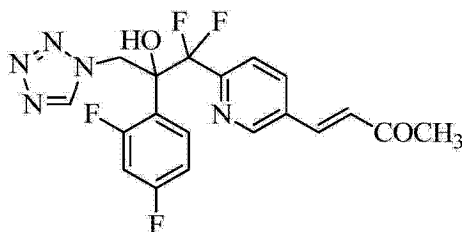
[0395] 在 RT 下在氮气(N_2) 气氛下向搅拌中的 F (1.0g, 2.76mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入烯丙基-2,2,2-三氟乙基醚(1.4g, 9.9mmol)、催化量的 TBAB 和 $NaHCO_3$ (0.3g, 3.58mmol)。用氩气吹扫 30min 后, 向反应混合物中 $Pd(OAc)_2$ (0.18g, 0.82mmol)。然后将温度逐渐升高至 110 $^{\circ}C$, 并继续搅拌 3h。将反应混合物冷却至 RT, 用 EtOAc (150mL) 稀释, 并通过 Celite[®] 垫过滤。将滤液用水(2x50mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。滤去固体之后, 将溶剂减压蒸发, 得到粘稠浆状的 I (0.48g, 粗品)。粗化合物不经进一步提纯用于下一步。

[0396] 在 RT 和 N_2 气氛下向 K (0.39g, 粗品) 在 DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入 1H-四

唑(0.22g, 3.2mmol)和 K_2CO_3 (0.23g, 1.66mmol)。将反应混合物在 65℃ 下搅拌 16h。将反应混合物冷却至 RT, 并用 EtOAc (150mL) 稀释。将有机层用水 (2x75mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压蒸发。将粗材料通过柱层析提纯 (用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到固体 6 (0.26g, 0.52mmol, 57%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.58 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.35 (app d, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H). MS (ESI): m/z 492 [M^+ +1]. HPLC: 99.6%.

[0397] 实施例 7

[0398]



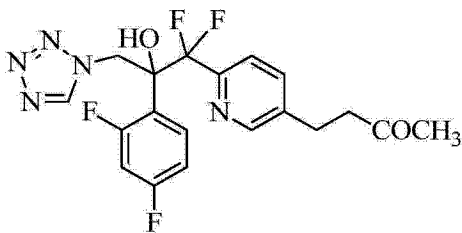
[0399] (Z)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮(7)

[0400] 在 RT 下在 N_2 气氛下向搅拌中的 F (1.0g, 2.76mmol) 在 CH_3CN (10mL) 中的溶液中加入 Et_3N (1.0mL, 7.4mmol) 和三邻甲苯基膦 (0.26g, 0.88mmol), 然后加入甲基乙烯基酮 (0.8mL, 8.2mmol)。用氩气吹扫 30min 后, 向反应混合物中加入 $Pd(OAc)_2$ (136mg, 0.67mmol)。然后将温度逐渐升高至 90℃, 并继续搅拌 16-18h。起始前体完全消耗之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至 RT, 并通过 Celite® 垫过滤。将滤液浓缩; 残余物用水 (50mL) 稀释。将水层用 Et_2O (3x50mL) 萃取; 将合并的有机相用水 (2x25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤和蒸发之后, 通过柱层析提纯粗材料 (用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到黄色半固体状的偶联产物 (0.4g, 1.1mmol, 41%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.76-6.71 (m, 1H), 3.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). MS (ESI): m/z 352 [M^+ +1].

[0401] 在 RT 和 N_2 气氛下向搅拌中的偶联产物 (0.42g, 1.16mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (81mg, 1.16mmol) 和 K_2CO_3 (80mg, 0.58mmol)。将反应混合物缓慢加热至回流温度, 并继续搅拌 3-4h。通过 TLC 监测反应进程。减压蒸发挥发物; 得到的残余物用水 (25mL) 稀释。将水层用 EtOAc (3x20mL) 萃取; 将合并的有机相用水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤和蒸发之后, 将粗材料通过柱层析提纯 (用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到半固体 7 (14.6mg, 0.034mmol, 3%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.95 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=16.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.55 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI): m/z 422 [M^+ +1].

[0402] 实施例 8

[0403]

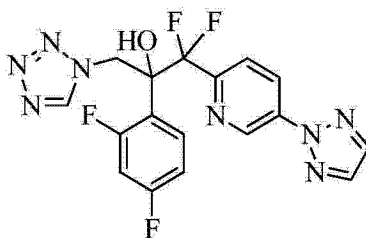


[0404] 4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-2-酮(8)

[0405] 在 N_2 气氛下向 7 (30mg, 0.071mmol) 在 CH_3OH (10mL) 中的溶液中加入 10%Pd/C (10mg), 将反应混合物在 RT 下在氢气气氛中搅拌 30min。将反应混合物通过 **Celite**[®] 垫过滤, 并将 **Celite**[®] 床用 EtOAc (3x10mL) 彻底洗涤, 然后将滤液真空浓缩。将粗材料通过柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到无色半固体 8 (16mg, 0.037mmol, 53%)。¹H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.61 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 2.81 (br s, 4H), 2.08 (s, 3H). MS (ESI): m/z 424 [$M^+ + 1$]. HPLC: 95.3%.

[0406] 实施例 9

[0407]



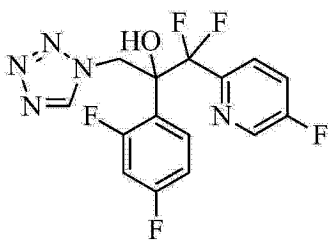
[0408] 1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(9)

[0409] 在 N_2 气氛下向搅拌中的 1H-1,2,3-三唑(410mg, 5.93mmol) 溶液中加入铜(Cu)粉(93mg, 1.45mmol)、 K_2CO_3 (160mg, 1.15mmol) 和 1 (300mg, 0.694mmol)。将反应混合物逐渐加热至 $140^\circ C$, 并搅拌 4h。将反应混合物冷却至 $100^\circ C$, 用亚乙基二胺四乙酸(EDTA)钠(Na)盐溶液淬灭, 并用碳酸钠(Na_2CO_3)溶液调成碱性。将水层用 CH_2Cl_2 (3x50mL) 萃取; 合并的有机相用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发。通过硅胶柱层析提纯粗材料(用 45%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到固体 9 (0.12g, 0.297mmol, 42%)。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 9.33 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 5.64 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=14.0$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 420.9 [$M^+ + 1$]. HPLC: 99.9%.

[0410] 使用与化合物 9 相同的条件制备表 1 中的化合物 28 (起始原料参见表 1)。

[0411] 实施例 10

[0412]



[0413] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(10)

[0414] 以与化合物1类似的方式制备化合物10。在RT下在N₂气氛下向搅拌中的2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(2.18mL, 17.0mmol)在DMSO(18mL)中的溶液中加入铜粉(2.16g, 34.0mmol)。在RT下搅拌2小时后,再加入2-溴-5-氟吡啶(1.50g, 8.52mmol),在RT下继续搅拌3h。通过TLC监测反应进程。将反应用水相NH₄Cl淬灭,并用CH₂Cl₂(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到粗产物混合物。通过柱层析提纯(用EtOAc/己烷洗脱),得到淡黄色油状的酯(1.40g, 6.3mmol, 77%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.50(s, 1H), 7.78(dd, J=9.0, 4.0Hz, 1H), 7.60-7.51(m, 1H), 4.42-4.32(m, 2H), 1.39-1.31(m, 3H)。MS(ESI): m/z 220[M⁺+1]。

[0415] 在-70℃下在N₂气氛下向搅拌中的1-溴-2,4-二氟苯(1.32g, 6.84mmol)在Et₂O(15mL)中的溶液中加入n-BuLi(己烷中2.5M; 2.7mL, 6.8mmol)。在相同温度下搅拌15min后,在-70℃下向反应混合物中加入Et₂O(5mL)中的酯(1.50g, 6.84mmol)。将反应混合物在-70℃下搅拌1h,升温至RT,并继续搅拌2h。通过TLC监测反应进程。将反应用NH₄Cl水溶液淬灭,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗的化合物通过柱层析提纯(用EtOAc/己烷洗脱),得到无色浆状的酮(0.69g, 2.4mmol, 35%)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.42(s, 1H), 8.12-8.00(m, 1H), 7.90-7.83(m, 1H), 7.66-7.56(m, 1H), 7.08-6.90(m, 1H), 6.89-6.70(m, 1H)。MS(ESI): m/z 288[M⁺+1]。

[0416] 在0℃下向搅拌中的酮(0.69g, 2.4mmol)在Et₂O(50mL)中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷[10%氢氧化钾(KOH; 300mL)中的亚硝酰基甲基尿素(NMU; 1.8g)],然后将混合物升温至RT。在RT下搅拌2h后,减压蒸发溶剂,得到粗产物。将粗产物通过柱层析提纯(用5-7%EtOAc/己烷梯度洗脱),得到无色半固体状的环氧化物(0.49g, 1.62mmol, 67.7%)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.51(s, 1H), 7.56-7.30(m, 3H), 6.89-6.67(m, 2H), 3.44(d, J=5.2Hz, 1H), 3.00-2.96(m, 1H)。MS(ESI): m/z 302[M⁺+1]。

[0417] 在RT下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物(0.49g, 1.62mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入1H-四唑(0.11g, 1.62mmol),然后加入K₂CO₃(0.11g, 0.81mmol)。将反应混合物在75℃下搅拌4h。减压除去挥发物,并将得到的残余物用EtOAc(50mL)稀释。将有机层用水、盐水洗涤,并用无水Na₂SO₄干燥。滤去固体之后,减压蒸发溶剂,得到粗的化合物。将粗的化合物通过柱层析提纯(用EtOAc/己烷洗脱),得到白色固体10(0.18g, 0.48mmol, 29.8%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.73(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.63-7.58(m, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.80-6.71(m, 1H), 6.70-6.65(m, 1H), 5.58(d, J=14.0Hz, 1H), 5.12(d, J=14.0Hz, 1H)。MS(ESI): m/z 372[M⁺+1]。HPLC: 98.6%。

[0418] 10的对映异构体的手性制备 HPLC 分离

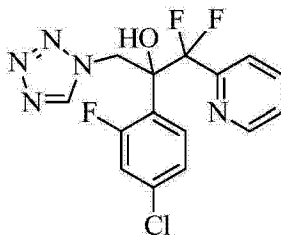
[0419] 使用 CHIRALPAK[®] AD H 柱(250x4.6mm, 5 μ ; 流动相 A) 正己烷中的 0.1%TFA — B) EtOH (A:B=80:20), 流速 1.00mL/min) 通过手性制备 HPLC 分离 10 的对映异构体(+) 和 (-)。稀释剂为 EtOH:hexane (20:80)。

[0420] 旋光度:

[0421] (-)-对映异构体:[α]_D-29.7° (c=1w/v%, CH₂Cl₂ 中); (+)-对映异构体:[α]_D+29.4° (c=1w/v%, CH₂Cl₂ 中)。

[0422] 实施例 11

[0423]



[0424] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (11)

[0425] 使用 2-溴吡啶和 1-溴-4-氯-2-氟苯, 采用与化合物 1 相同的条件合成化合物 11。

[0426] 中间体 1-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙酮

[0427] 收率:49%。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.58(d, J=4.4Hz, 1H), 8.01-7.80(m, 3H), 7.43(t, J=5.6Hz, 1H), 7.28-7.07(m, 2H). MS(ESI): m/z 286[M⁺+1].

[0428] 中间体 2-((2-(4-氯-2-氟苯基)环氧乙烷-2-基)二氟甲基)吡啶

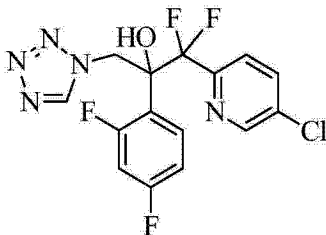
[0429] 收率:34%。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.67(d, J=4.0Hz, 1H), 7.75(t, J=8.0Hz, 1H), 7.48(d, J=7.5Hz, 1H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.10-7.08(m, 1H), 7.02(dd, J=9.5, 2.0Hz, 1H), 3.46(d, J=5.0Hz, 1H), 2.97(d, J=5.0Hz, 1H). MS(ESI): m/z 300[M⁺+1].

[0430] 2-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (11)

[0431] 收率:32% (0.023g)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.76(s, 1H), 8.54(d, J=4.4Hz, 1H), 7.88-7.80(m, 2H), 7.59(d, J=7.6Hz, 1H), 7.45(t, J=7.8Hz, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 7.04(dd, J=11.6, 1.8Hz, 1H), 6.90(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 5.59(d, J=14.2Hz, 1H), 5.11(d, J=14.2Hz, 1H). MS(ESI): m/z 370[M⁺+1]. HPLC:99.4%.

[0432] 实施例 12

[0433]



[0434] 1-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)

丙-2-醇(12)

[0435] 使用与化合物 1 相同的条件合成化合物 12。

[0436] 中间体 2-(5-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯

[0437] 收率:32.7%。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.61(s, 1H), 7.85(dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 4.37(q, J=7.0Hz, 2H), 1.33(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0438] 中间体 2-(5-氯吡啶-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙酮

[0439] 收率:51.8%。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.51(s, 1H), 8.10-8.00(m, 1H), 7.91-7.75(m, 2H), 7.03-6.95(m, 1H), 6.90-6.70(m, 1H)。

[0440] 中间体 5-氯-2-((2-(2,4-二氟苯基)环氧乙烷-2-基)二氟甲基)吡啶

[0441] 在下一步之前不经进一步的分离,取未表征的粗产物。

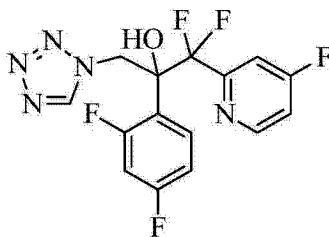
[0442] 1-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(12)

[0443] 收率:41%(0.021g)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.79(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.83-7.74(m, 1H), 7.54(d, J=5.5Hz, 1H), 7.39-7.22(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.81-6.62(m, 2H), 5.62(d, J=15.0Hz, 1H), 5.15(d, J=15.0Hz, 1H)。MS(ESI):m/z388[M⁺+1]。HPLC:99.1%。

[0444] 使用与化合物 12 相同的条件,制备表 1 中的化合物 29(起始原料参见表 1)。

[0445] 实施例 13

[0446]



[0447] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(13)

[0448] 向铜粉(0.72g, 11.4mmol)在 DMSO(10mL)中的混悬液中加入 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.73mL, 5.7mmol),在 RT 下将混合物搅拌 1h。然后加入 2-溴-4-氟吡啶(0.5g, 2.85mmol),继续在 RT 搅拌 15h。通过 TLC 监测反应进程。将反应用水相 NH₄Cl(15mL)淬灭,并用 CH₂Cl₂(3x15mL)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,用无水 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩,得到粗产物。柱层析(用 EtOAc/己烷洗脱)得到浅黄色液体状的酯(0.37g, 1.68mmol, 59%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.50(s, 1H), 7.78(dd, J=9.0, 4.5Hz, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 4.41-4.34(m, 2H), 1.39-1.31(m, 3H)。MS(ESI):m/z220[M⁺+1]。

[0449] 在 -70℃下向搅拌中的 1-溴-2,4-二氟苯(0.19mL, 1.68mmol)在 Et₂O(10mL)中的溶液中加入 n-BuLi(2.5M, 己烷中;0.67mL, 1.68mmol),将混合物搅拌 20min。逐滴加入酯(0.37g, 1.68mmol)在 Et₂O(10mL)中的溶液,将混合物在 -70℃下搅拌 1h。逐渐将温度升高至环境温度,混合物继续搅拌 3h。将反应用水相 NH₄Cl 淬灭,并用 EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩。通过柱层析提纯(用 EtOAc/己烷洗脱),得到黄色液体状的酮(0.2g, 0.69mmol, 41%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.41(s, 1H), 8.05(app q, 1H), 7.85(dd, J=9.0, 4.5Hz, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.01-6.

97 (m, 1H), 6.84–6.79 (m, 1H). MS (ESI): m/z 288 [$M^+ + 1$].

[0450] 重氮甲烷制备如下: 向 10% 的 KOH 冷水溶液 (50mL) 和醚 (30mL) 中逐份加入亚硝基甲基尿素 (2g), 将混合物搅拌 1h。分离出醚层。在 0℃ 下向搅拌中的酮 (0.2g, 0.69mmol) 在 Et₂O (25mL) 中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷, 将混合物升温至 RT。在 RT 下搅拌 3h 后, 减压蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗产物通过柱层析提纯 (用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到液体状的环氧化物 (0.12g, 0.41mmol, 59%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): 8.51 (s, 1H), 7.52–7.43 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.86–6.81 (m, 1H), 6.76–6.71 (m, 1H), 3.43 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.97 (app s, 1H)。

[0451] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的上述环氧化物 (0.12g, 0.41mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (29mg, 0.20mmol), 然后加入 1H-四唑 (29mg, 0.41mmol)。将反应混合物在 80℃ 下搅拌 5h。减压除去挥发物, 将得到的残余物溶解在 EtOAc (30mL) 中。将有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。通过柱层析提纯 (用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到半固体状的化合物 13 (50mg, 0.13mmol, 32%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.61 (dd, J=9.0, 4.5Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.50–7.27 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78–6.73 (m, 1H), 6.69–6.65 (m, 1H), 5.58 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.13 (d, J=14.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 372 [$M^+ + 1$]. HPLC: 97.1%。

[0452] 13 的对映异构体的手性制备 HPLC 分离

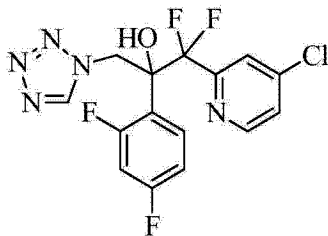
[0453] 使用 CHIRALPAK[®] AD H 柱 (250x20mm, 5 μ; 流动相 (A) 正己烷中的 0.1% TFA – (B) EtOH (A:B=90:10), 流速 15mL/min) 通过制备 HPLC 分离 13 的对映异构体 (180mg, 0.48mmol), 得到米白色固体 13-(–) (60.0mg, 0.16mmol, 33%)。

[0454] 分析数据:

[0455] 手性 HPLC: 97.4% ee R_t = 9.429min (CHIRALPAK[®] AD-H, 250x4.6mm, 5 μ; 流动相 (A) 正己烷 (B) EtOH (A:B=80:20); 流速 1.00mL/min)。旋光度 [α]_D²⁴: –20.36° (c=0.1%, CH₃OH 中)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.62–7.59 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78–6.73 (m, 1H), 6.69–6.65 (m, 1H), 5.58 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.13 (d, J=14.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 372 [$M+H$]⁺。HPLC: 98.7%。

[0456] 实施例 14

[0457]



[0458] 1-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (14)

[0459] 使用与化合物 13 相同的条件, 合成化合物 14。

[0460] 中间体 2-(4-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯

[0461] 收率: 33%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (dd

, J=6.4, 2.2Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.0Hz, 3H).

[0462] 中间体 2-(4-氯吡啶-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙酮

[0463] 收率:58%。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (dd, J=5.4, 1.8Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H).

[0464] 中间体 4-氯-2-((2-(2,4-二氟苯基)环氧乙烷-2-基)二氟甲基)吡啶

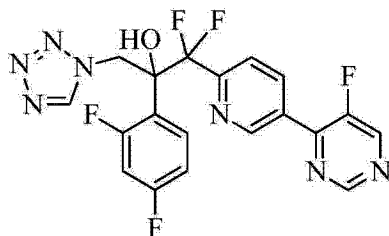
[0465] 收率:48%。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 3.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H).

[0466] 1-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(14)

[0467] 收率:30% (0.028g)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (dd, J=5.5, 1.5Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.57 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.12 (d, J=14.5Hz, 1H). MS (ESI): m/z 388 [M⁺+1]. HPLC:99.2%.

[0468] 实施例 15

[0469]



[0470] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(5-氟嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(15)

[0471] 在-78℃下在惰性气氛中向搅拌中的 F (2g, 5.52mmol) 在无水 Et₂O (100mL) 的溶液中加入 n-BuLi (1.6M, 己烷中; 7mL, 11.04mmol)。在-78℃下搅拌 45min 后, 向反应混合物中加入硼酸三甲酯(1.25mL, 11.04mmol), 在-78℃下继续再搅拌 10min, 然后在 RT 下搅拌 1h。通过 TLC 监测反应进程。将反应在 0℃下用乙酸(AcOH)水溶液淬灭, 然后再搅拌 30min。将反应混合物用 2 当量(N)氢氧化钠(NaOH; pH ~ 12)调成碱性, 并用 Et₂O (2x50mL)洗涤。将水层用 2N HCl (pH ~ 6)调成酸性, 并用 CH₂Cl₂ (3x50mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到相应的固体状的 5-吡啶基-硼酸(1.6g, 4.89mmol, 88%)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.88-6.64 (m, 2H), 3.42 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H).

[0472] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的该硼酸(0.2g, 0.61mmol) 和 4-溴-5-氟嘧啶(0.054g, 0.30mmol) 在 1,4-二噁烷(10mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (0.084g, 0.61mmol) 和四(三苯基膦)钯(0)(Pd(PPh₃)₄; 0.035g, 0.03mmol)。得到的混合物在 100℃下搅拌 5h。通过 TLC 监测反应进程。使反应冷却至 RT, 用水稀释, 并用 EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。将粗材料通过硅胶柱层析提纯(用 EtOAc/己烷洗脱), 得到偶联产物(0.14g, 0.36mmol, 60%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 9.42 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.74 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.53 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.01 (brs, 1H).

MS(ESI): m/z 380 [$M^+ + 1$].

[0473] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的偶联产物(0.14g, 0.36mmol)在 DMF (3mL) 中的溶液中加入 1H- 四唑(0.031g, 0.44mmol), 然后加入 K_2CO_3 (0.025g, 0.18mmol)。将反应混合物在 70℃ 下搅拌 16h。将反应混合物冷却至 RT, 用水(5mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x20mL) 萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。滤去固体之后, 减压蒸发溶剂, 得到粗化合物。进行硅胶柱层析(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到固体 15 (0.025g, 0.05mmol, 15%)。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 9.32(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.77(s, 2H), 8.61(dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37-7.30(m, 2H), 6.79-6.75(m, 1H), 6.68-6.64(m, 1H), 5.61(d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.17(d, $J=14.0$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 450 [$M^+ + 1$]. HPLC: 94.47%.

[0474] 使用与化合物 15 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 30-38 和 93-96 (起始原料参见表 1)。

[0475] 30 的对映异构体的手性制备 HPLC 分离:

[0476] 使用 **CHIRALPAK[®]** IA 柱(250x20mm, 5 μ) 和流动相(A) 正己烷 - (B) IPA (A:B=80:20), 以流速 15mL/min, 通过制备 HPLC 分离 30 的对映异构体(300mg, 0.64mmol), 得到米白色固体 30-(+) (60mg, 0.13mmol)。

[0477] 分析数据:

[0478] 手性 HPLC: 99.42%ee, $R_t=13.98$ min (**CHIRALPAK[®]** IB 柱, 250x4.6mm, 5 μ ; 流动相(A) 正己烷 - (B) EtOH (A:B=75:25); 流速: 1.00mL/min)。旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: +18.56° ($c=0.1\%$, CH_3OH 中)。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 8.75(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.60(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.99(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84(dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.72(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.38(m, 1H), 7.33(s, 1H), 6.81-6.76(m, 1H), 6.72-6.69(m, 1H), 5.55(d, $J=14.5$ Hz, 1H), 5.19(d, $J=14.5$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 465 [$M+H$]⁺. HPLC: 99.1%.

[0479] 31 的对映异构体的手性制备 HPLC 分离:

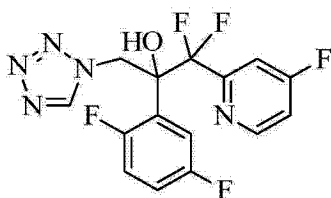
[0480] 使用 **CHIRALPAK[®]** IC 柱(250x20mm, 5 μ) 和流动相(A) 正己烷 - (B) EtOH (A:B=80:20), 以流速 15mL/min, 通过制备 HPLC 分离 31 的对映异构体(315mg, 0.70mmol), 得到米白色固体 31-(+) (90mg, 0.20mmol)。

[0481] 分析数据:

[0482] 手性 HPLC: 100%ee, $R_t=15.22$ min (**CHIRALPAK[®]** IC 柱, 250x4.6mm, 5 μ ; 流动相(A) 正己烷 - (B) EtOH (A:B=80:20); 流速: 1.00mL/min)。旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +13.96° ($c=0.1\%$, CH_3OH 中)。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 8.76(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.44(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.99-7.97(m, 2H), 7.72(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44-7.38(m, 2H), 7.11(dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.82-6.77(m, 1H), 6.73-6.69(m, 1H), 5.55(d, $J=14.5$ Hz, 1H), 5.20(d, $J=14.5$ Hz, 1H) MS(ESI): m/z 449 [$M+H$]⁺. HPLC: 95.1%.

[0483] 实施例 16

[0484]

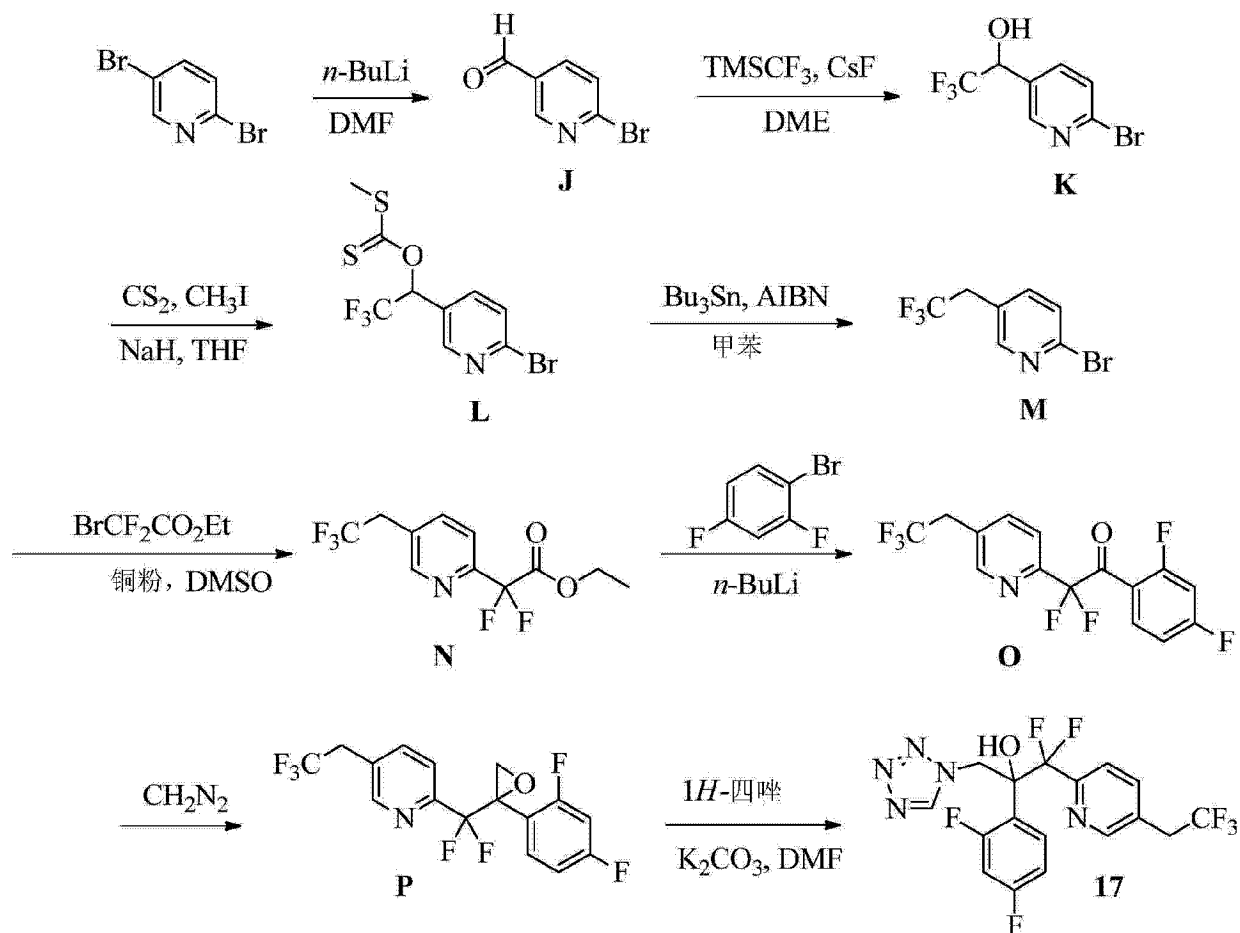


[0485] 2-(2,5-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(16)

[0486] 使用2,5-二氟-溴苯,同时采用制备13的条件,制备化合物16:0.021g,玻璃状。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.74(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 7.01-6.97(m, 1H), 6.96-6.90(m, 2H), 5.58(d, J=14.5Hz, 1H), 5.15-(d, J=14.5Hz, 1H). MS(ESI): m/z 372[M⁺+1]. HPLC:96.3%.

[0487] 实施例 17

[0488]



[0489] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(17)

[0490] 在-78℃下向搅拌中的2,5-二溴吡啶(20g, 84.1mmol)在干醚(400mL)中的溶液中缓慢加入n-BuLi(1.6M己烷溶液;62.98mL, 100.77mmol)。搅拌45min后,在-78℃下向反应混合物中加入DMF(12.28g, 168.2mmol),再继续搅拌2h。起始原料耗尽之后(通过TLC确定),将反应用饱和(satd)NH₄Cl溶液淬灭,并用EtOAc(4x500mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用15%EtOAc/己

烷洗脱),得到黄色固体状的醛 J(7.0g,37.8mmol,45%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 10.09(s, 1H), 8.83(d, J=2.0Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.68(d, J=8.0Hz, 1H)。MS(ESI):m/z186[M⁺].

[0491] 在 0℃下在惰性气氛中向搅拌中的醛 J(1.0g,5.40mmol)在 1,2-二甲氧基乙烷(DME;10mL)中的溶液中加入三甲基(三氟甲基)硅烷(TMSCF₃;1.3mL,8.10mmol),然后缓慢加入氟化铯(CsF;821mg,5.40mmol)。得到的溶液在 RT 下搅拌 12h;通过 TLC 监测反应进程。起始原料耗尽之后,将反应混合物用 1N 盐酸(HCl;5.0mL)淬灭,搅拌 30min,然后用 EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和 NaHCO₃ 饱和溶液洗涤,用无水 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 20%EtOAc/己烷洗脱),得到黄色固体状的化合物 K(0.6g,2.34mmol,43%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.44(d, J=2.0Hz, 1H), 7.73(d, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.56(d, J=8.5Hz, 1H), 5.09-5.06(m, 1H), 3.27(br s, 1H)。MS(ESI):m/z258[M⁺+2]。HPLC:97.05%。

[0492] 在 0℃下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 K(5.0g,19.53mmol)在干燥 THF(60mL)中的溶液中分批加入氢化钠(NaH;935mg,39.06mmol)。搅拌 1h 后,向反应混合物中逐滴加入二硫化碳(CS₂;2.35mL,39.06mmol),将混合物在 0℃下搅拌 1h。在 0℃下向所得的反应混合物中加入碘甲烷(CH₃I;2.43mL,39.06mmol),然后在 RT 下将混合物搅拌 2h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),将反应混合物用冰水淬灭,并用 CH₂Cl₂(2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩,得到连二硫酸酯 L(7.0g),将其不经进一步提纯用于下一步。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.47(d, J=2.4Hz, 1H), 7.65(dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 6.88(q, J=6.8Hz, 1H), 2.61(s, 3H)。MS(ESI):m/z348[M⁺+2]。

[0493] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 L(7.0g,粗品)在干燥甲苯(40mL)中的溶液中加入三丁基锡烷(Bu₃SnH;10.5mL,30.34mmol),然后加入 2,2'-偶氮双(异丁腈)(AIBN;728mg,3.03mmol)。将反应混合物逐渐加热至 90℃,并搅拌 2h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),减压除去挥发物,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 8%EtOAc/己烷洗脱),得到浅黄色固体状的化合物 M(3.0g,12.5mmol,61%)。该材料含有少量的锡杂质,将其不经进一步提纯用于下一步。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.31(s, 1H), 7.51(s, 2H), 3.36(q, J=10.4Hz, 2H)。MS(ESI):m/z240[M⁺].

[0494] 向搅拌中的铜粉(3.17g,50mmol)在 DMSO(30mL)中的混悬液中加入 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(5.07g,25mmol),将混合物在 RT 下搅拌 1h。向产生的反应混合物中加入化合物 M(3.0g,12.5mmol),将混合物在 RT 下搅拌 12h。反应完成后(通过 TLC 确定),将反应混合物用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭,并用 EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 8%EtOAc/己烷洗脱),得到淡黄色液体状的酯 N(2.5g,8.83mmol,70%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.58(s, 1H), 7.83(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H), 4.37(q, J=7.2Hz, 2H), 3.46(q, J=10.4Hz, 2H), 1.36(t, J=7.2Hz, 3H)。MS(ESI):m/z284.2[M⁺+1]。

[0495] 在 -78℃下在惰性气氛中向搅拌中的 1-溴-2,4-二氟苯(818mg,4.24mmol)在干醚(15mL)中的溶液中加入 n-BuLi(1.6M 己烷溶液;2.65mL,4.24mmol)。搅拌 45min 后,在 -78℃下向反应混合物中加入酯 N(1.0g,3.53mmol)在醚(5mL)中的溶液,再继续搅拌 1h。反应完成后(通过 TLC 确定),将反应混合物用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭,并用 CH₂Cl₂(2x150mL)

萃取。将合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到酮 0 的液体状近褐色粗品 (1.5g)。将该粗材料不经任何提纯用于下一步。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.51 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 3.46 (q, $J=10.5$ Hz, 2H)。

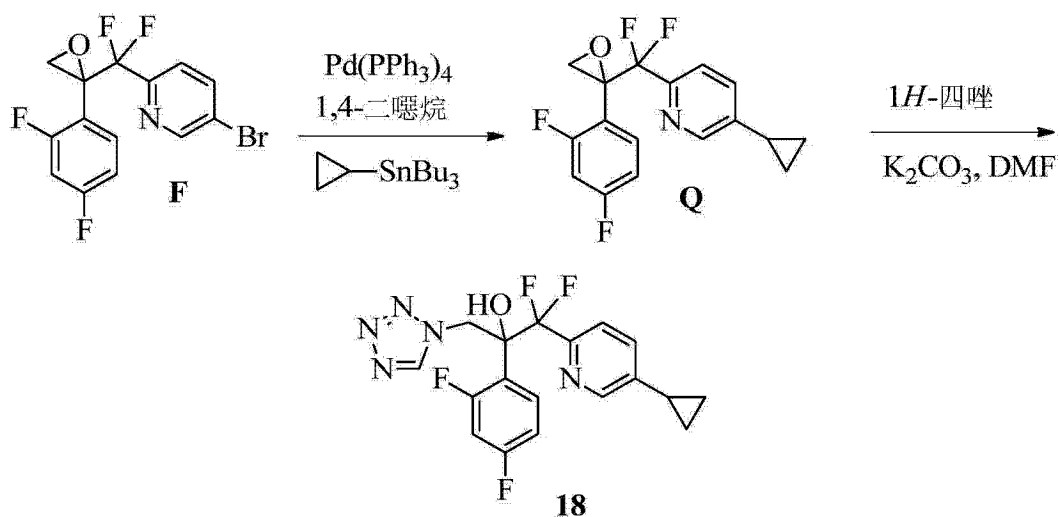
[0496] 在 0°C 下向搅拌中的酮 0 (0.9g, 粗品) 在醚 (100mL) 中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷 [通过以下方法制备: 在 0°C 下将 NMU (2.64g, 25.64mmol) 溶解在 10%KOH 溶液 (100mL) 和醚 (100mL) 的 1:1 混合物中,然后将有机层分离,并用 KOH 片干燥],将混合物搅拌 30min。将所得的混合物在 RT 下搅拌 12h;通过 TLC 监测反应进程。反应完成之后,将反应混合物减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱层析提纯(用 10%EtOAc/ 己烷洗脱),得到近褐色液体状的环氧化物 P (0.3g, 0.82mmol)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.59 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 2.97 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 366 [M^++1]。

[0497] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物 P (0.3g, 0.82mmol) 在干燥 DMF (8mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (113.4mg, 1.23mmol), 然后加入 K_2CO_3 (113.4mg, 0.82mmol)。将反应混合物在 65°C 下搅拌 14h。反应完成之后(通过 TLC 确定),将反应混合物用冰水淬灭,并用 EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 50%EtOAc/ 己烷洗脱),得到近褐色液体 17 (0.18g, 0.41mmol, 50%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.57 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.45 (q, $J=10.5$ Hz, 2H)。MS (ESI): m/z 434 [M^+-1]。HPLC: 98.09%。

[0498] 使用与化合物 17 相同的条件,制备表 1 中的化合物 39 (起始原料参见表 1)。

[0499] 实施例 18

[0500]



[0501] 1-(5-环丙基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(18)

[0502] 通过在 RT 下用惰性气体吹扫 10min,将搅拌中的 5-溴-2-((2-(2,4-二氟苯基)环氧乙烷-2-基)二氟甲基)吡啶(F; 0.4g, 1.1mmol) 和三丁基(环丙基)锡烷 (1.8g, 5.5mmol) 在 1,4-二噁烷(15mL) 中的溶液脱气。向得到的反应混合物中加入

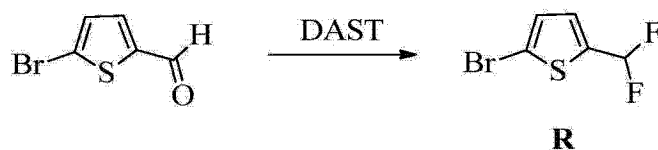
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64mg, 0.055mmol), 并将混合物在 RT 下继续脱气 10min。然后将反应混合物回流搅拌 3h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至 RT, 通过 **Celite**[®] 垫过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 10%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到无色液体状的化合物 Q (0.35g, 1.08mmol, 87%)。该材料含有一些锡杂质, 将其不经进一步提纯用于下一步。¹H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.45 (s, 1H), 7.40–7.29 (m, 3H), 6.84–6.80 (m, 1H), 6.76–6.72 (m, 1H), 3.49 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.42 (d, J=6.0Hz, 1H), 1.95–1.91 (m, 1H), 1.11–1.07 (m, 2H), 0.77–0.74 (m, 2H)。

[0503] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 Q (0.35g, 1.09mmol) 在 DMF (6mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (0.15g, 1.09mmol), 然后加入 1H- 四唑 (115mg, 1.64mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65℃, 并搅拌 18h。将反应混合物冷却至 RT, 用水稀释, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 40%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到无色半固体 18 (0.1g, 0.25mmol, 23%)。¹H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 2H), 6.77–6.73 (m, 1H), 6.68–6.64 (m, 1H), 5.58 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.06 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.94–1.90 (m, 1H), 1.15–1.11 (m, 2H), 0.78–0.77 (m, 2H)。MS (ESI): m/z 394.7 [M^+ + 1]。HPLC: 99.59%。

[0504] 使用与化合物 18 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 40 (起始原料参见表 1)。

[0505] 实施例 19- 中间体的制备

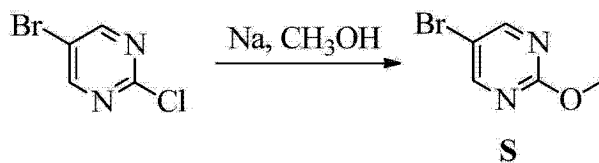
[0506]



[0507] 2- 溴 -5-(二氟甲基) 噻吩 (R)

[0508] 在 0℃ 下在惰性气氛中向搅拌中的 5- 溴噻吩 -2- 甲醛 (1.5g, 7.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入二乙基氨基硫三氟化物 (DAST ; 3.0mL, 22.7mmol)。将反应混合物在 RT 下搅拌 16h, 用冰水 (100mL) 淬灭, 并用 CH_2Cl_2 (3x75mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 2%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到褐色浆状化合物 R (1.0g, 4.6mmol, 62%)。¹H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.04–7.01 (m, 2H), 6.73 (t, $J_{\text{F-H}}=56.0\text{Hz}$, 1H)。

[0509]

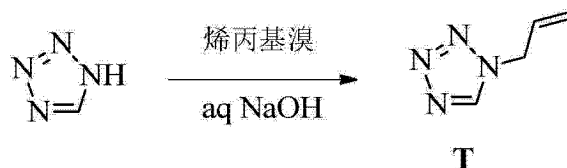


[0510] 5- 溴 -2- 甲氧基嘧啶 (S)

[0511] 在 0℃ 下将金属钠 (74mg, 3.10mmol) 分批加入 CH_3OH (25mL) 中, 并将混合物在 RT 下搅拌 30min。在 0℃ 下向上述混合物中加入 5- 溴 -2- 氯嘧啶 (500mg, 2.58mmol), 将得到的反应混合物逐渐加热至回流温度, 并搅拌 2h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定), 减压浓缩挥发物; 将残余物用冰水 (50mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有

机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到 S 的粗品(400mg)。将粗材料不经进一步提纯直接用于下一步。

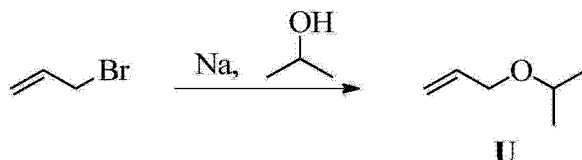
[0512]



[0513] 1-烯丙基-1H-四唑(T)

[0514] 将搅拌中的 1H-四唑(5.0g, 71.47mmol) 在水(10mL) 中的溶液冷却至 15°C , 然后加入 aq NaOH (4.8g, 107.13mmol), 之后加入烯丙基溴(9.2mL, 107.13mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 60°C , 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 并减压浓缩。将残余物用丙酮稀释, 将沉淀物通过 Celite® 垫过滤, 并用丙酮洗涤。将滤液减压浓缩, 得到浅黄色浆状的 T 的粗品(3.69g)。

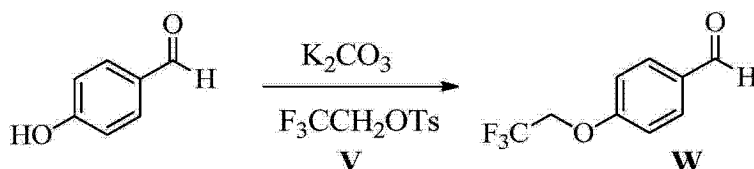
[0515]



[0516] 3-异丙氧基丙-1-烯(U)

[0517] 在 0°C 下将金属钠(4.21g, 0.18mol) 分批加入到异丙醇(10g, 0.16mol) 中, 并将混合物加热至回流温度, 加热 2h。减压浓缩挥发物, 得到异丙醇钠。将固体异丙醇钠置于干燥的 CH_2Cl_2 (30mL) 中, 并冷却至 10°C ; 在 10°C 下加入异丙氧基溴(13.6mL, 0.18mol); 将反应混合物在 RT 下搅拌 16h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用水(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并在大气压下浓缩, 得到无色液体状的 U 的粗品(6.6g)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 5.95–5.88(m, 1H), 5.27(dd, $J=17.5\text{Hz}$, 1H), 5.14(dd, $J=10.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.98–3.96(m, 2H), 3.65–3.60(m, 1H), 1.17(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H)。

[0518]



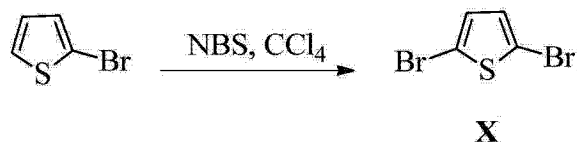
[0519] 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛(W)

[0520] 在 0°C 下在惰性气氛中向搅拌中的 2,2,2-三氟乙醇(10.0g, 100mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中加入 Et_3N (27.8mL, 200mmol)、对甲苯磺酰氯(19.1g, 100mmol) 和催化量的 4-二甲基氨基吡啶(DMAP; 10mg)。使反应混合物升温至 RT, 并继续再搅拌 5h。将反应混合物用 H_2O (100mL) 洗涤, 并用 CH_2Cl_2 (3x200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用 H_2O (50mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到半固体状的化合物 V (25.0g, 98.42mmol, 粗品)。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 7.81(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.38(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H),

4.35 (q, J=8.0Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (ESI): m/z 256 [M+2]⁺.

[0521] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的 4-羟基苯甲醛 (1.0g, 8.19mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (3.39g, 24.59mmol), 然后加入化合物 V (2.48g, 8.19mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 110℃, 并搅拌 16h。将反应混合物冷却至 RT, 用冰水 (100mL) 淬灭, 并用 EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 5%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到淡黄色浆状的化合物 W (1.5g, 7.35mmol, 89%)。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ 9.93 (s, 1H), 7.90 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.44 (q, J=8.0Hz, 2H)。

[0522]

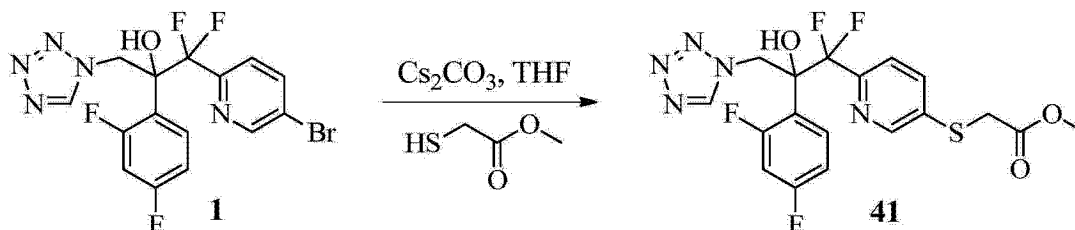


[0523] 2,5-二溴噻吩 (X)

[0524] 向搅拌中的 2-溴噻吩 (500mg, 3.00mmol) 在四氯化碳 (CCl₄; 10mL) 中的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS; 801mg, 4.50mmol), 然后加入高氯酸 (3mg, 0.03mmol), 并将混合物在 RT 下搅拌 48h (同时通过 TLC 监测)。将反应混合物通过 Celite® 垫过滤, 并将 Celite® 饼用 CCl₄ (2x50mL) 洗涤。将滤液减压浓缩, 得到化合物 X 的粗品 (900mg), 将其不经进一步提纯用于下一步反应。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 6.84 (s, 2H)。

[0525] 实施例 20

[0526]

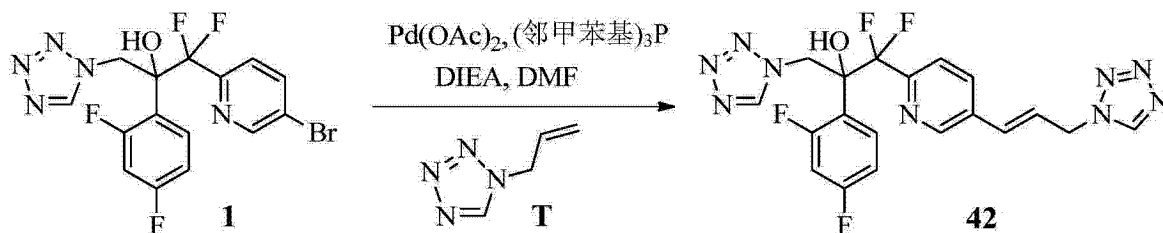


[0527] 2-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)硫代)乙酸甲酯 (41)

[0528] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的 2-巯基乙酸甲酯 (206mg, 2.31mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (Cs₂CO₃; 752mg, 2.31mmol), 然后加入化合物 1 (200mg, 0.46mmol)。将得到的反应混合物加热至 65℃, 并搅拌 48h。起始原料完全耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物用 EtOAc (100mL) 稀释。将有机层用饱和 NaHCO₃ 溶液 (50mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 45%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到 41 (30mg, 0.06mmol, 14%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.58 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.10 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H). MS (ESI): m/z 458 [M+H]⁺. HPLC: 93%.

[0529] 实施例 21

[0530]

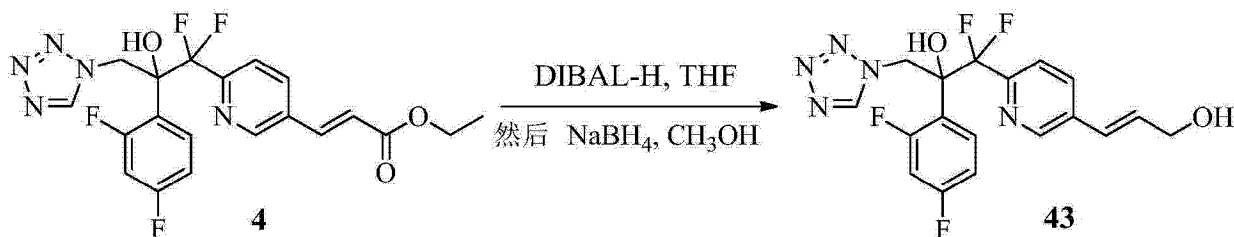


[0531] (E)-1-(5-(3-(1H-四唑-1-基)丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(42)

[0532] 在RT下向搅拌中的化合物1(200mg, 0.46mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入化合物T(161mg, 1.47mmol)、三邻苯基膦(447mg, 0.14mmol)、Pd(OAc)₂(22.7mg, 0.10mmol)和N,N-二乙基异丙基胺(DIEA; 179mg, 1.38mmol),并将混合物用惰性气体吹扫15min。将得到的反应混合物在微波加热下在110℃下搅拌15min;通过TLC监测反应进程。将反应混合物冷却至RT,用水(50mL)稀释,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用75%EtOAc/己烷洗脱),得到42(30mg, 0.06mmol, 14.3%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.73(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.31(m, 2H), 6.78-6.68(m, 1H), 6.67-6.64(m, 1H), 6.61(s, 0H), 6.53-6.48(m, 1H), 5.52(d, J=14.5Hz, 1H), 5.27(d, J=6.0Hz, 2H), 5.16(d, J=14.5Hz, 1H). MS(ESI): m/z 462[M+H]⁺. HPLC: 94.2%.

[0533] 实施例 22

[0534]



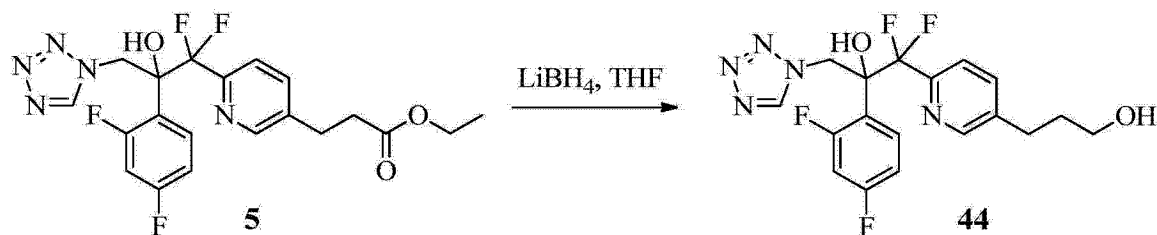
[0535] (E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙-2-烯-1-醇(43)

[0536] 在-78℃下向搅拌中的(E)-3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(4; 150mg, 0.332mmol)在干燥CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入二异丁基氢化铝(DIBAL-H, 1.6M, 甲苯中; 0.42mL, 0.66mmol),并在惰性气氛中保持2h。反应完成之后(通过TLC确定),将反应用CH₃OH(2mL)淬灭,然后将得到的多相混合物通过Celite®垫过滤。将滤液减压浓缩,得到残余物。将残余物溶解在CH₃OH(4mL)中,并将混合物在0℃下在惰性气氛中搅拌。向搅拌中的溶液中加入硼氢化钠(NaBH₄; 18.9mg, 0.499mmol),并将混合物在相同的温度下保持30min。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后真空浓缩。通过硅胶柱层析提纯(用65-75%EtOAc/己烷洗脱),得到43(80mg, 0.19mmol, 58%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.75(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.79(dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 6.68(br s, 0H), 6.67-6.63(m, 2H), 6.54-6.49(m, 1H), 5.58(d, J=14.5Hz, 1H), 5.11(d, J=1

4. 5Hz, 1H), 4. 41-4. 39 (m, 2H), 3. 45 (br s, OH). MS (ESI) :m/z410 [M+H]⁺. HPLC:99%.

[0537] 实施例 23

[0538]

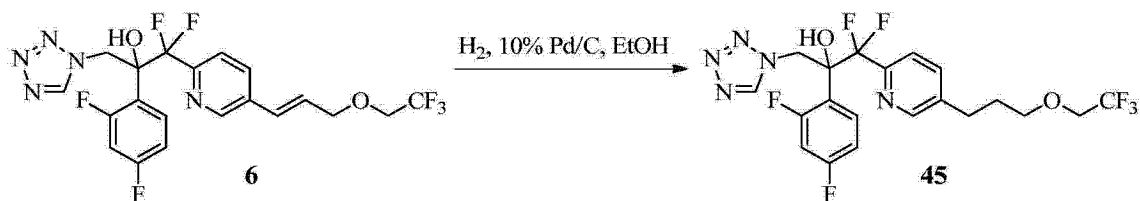


[0539] 3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙-1-醇(44)

[0540] 在 0℃ 下向搅拌中的 3-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丙酸乙酯(44;200mg,0.44mmol)在干燥 THF (5mL) 中的溶液中加入氯化锂(LiCl;37.5mg,0.88mmol)和 NaBH₄ (33.5mg,0.88mmol),并将混合物在惰性气氛中在 0℃ 至 RT 下保持 20h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),将反应混合物用冰水淬灭,并用 EtOAc (3x25mL) 萃取。将有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水 Na₂SO₄ 干燥,然后真空浓缩。通过硅胶柱层析提纯(65-75%EtOAc/己烷),得到 44(23mg,0.056mmol,12%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.75(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 1H), 7.51(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.37(m, 1H), 6.79-6.74(m, 1H), 6.70-6.66(m, 1H), 5.50(d, J=14.5Hz, 1H), 5.14(d, J=14.5Hz, 1H), 3.67(t, J=6.0Hz, 2H), 2.78(t, J=7.0Hz, 2H), 1.91-1.85(m, 2H). MS (ESI) :m/z412 [M+H]⁺. HPLC:98%.

[0541] 实施例 24

[0542]

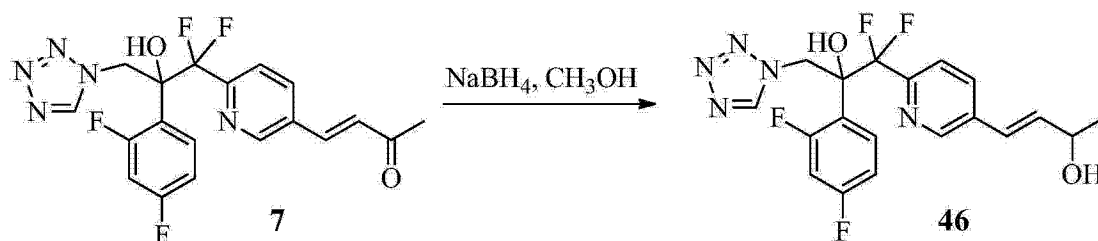


[0543] 2-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(45)

[0544] 向搅拌中的 (E)-2-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙-1-烯基)吡啶-2-基)丙-2-醇(6;140mg,0.28mmol)在 EtOH (10mL) 的溶液中加入 10%Pt/C (14mg),并将混合物在氢气气氛中搅拌 2h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤,并将 Celite[®] 饼用 EtOAc (3x20mL) 彻底洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 30%EtOAc/己烷洗脱),得到白色固体 45 (105mg,0.21mmol,75%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.74(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.64(d, J=6.5Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 6.69-6.65(m, 1H), 5.52(d, J=14.0Hz, 1H), 5.12(d, J=14.0Hz, 1H), 3.81(q, J=8.0Hz, 2H), 3.59(t, J=6.0Hz, 2H), 2.78(t, J=8.0Hz, 2H), 1.95-1.90(m, 2H). MS (ESI) :m/z494 (M+H)⁺. HPLC:96%

[0545] 实施例 25

[0546]

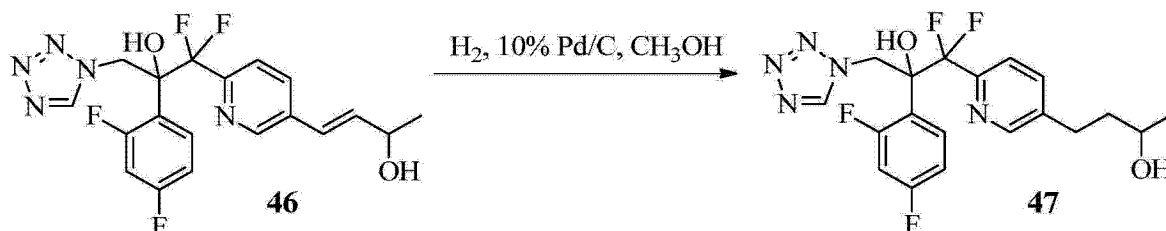


[0547] (E)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-醇(46)

[0548] 在 0℃ 下在惰性气氛中向搅拌中的 (E)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮(7;450mg,1.069mmol) 在 CH₃OH (20mL) 中的溶液中加入 NaBH₄ (216mg, 3.20mmol)。使反应混合物升温至 RT, 并保持 1h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 监测), 将反应混合物用饱和 NH₄Cl 溶液(5mL)淬灭, 然后减压浓缩。将残余物用水(10mL)稀释, 并用 EtOAc (3x25mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗材料通过硅胶柱层析提纯, 得到粘稠液体 46 (230mg, 0.54mmol, 50%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.78(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.79(d, J=8.2Hz, 1H), 7.52(d, J=8.2Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 6.81-6.74(m, 1H), 6.68-6.64(m, 1H), 6.59(d, J=16.5Hz, 1H), 6.43(dd, J=16.5, 5.5Hz, 1H), 5.60(d, J=14.5Hz, 1H), 5.12(d, J=14.5Hz, 1H), 4.59-4.56(m, 1H), 1.76(br s, OH), 1.40(d, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI): m/z 424 [M+H]⁺。HPLC: 98%。

[0549] 实施例 26

[0550]

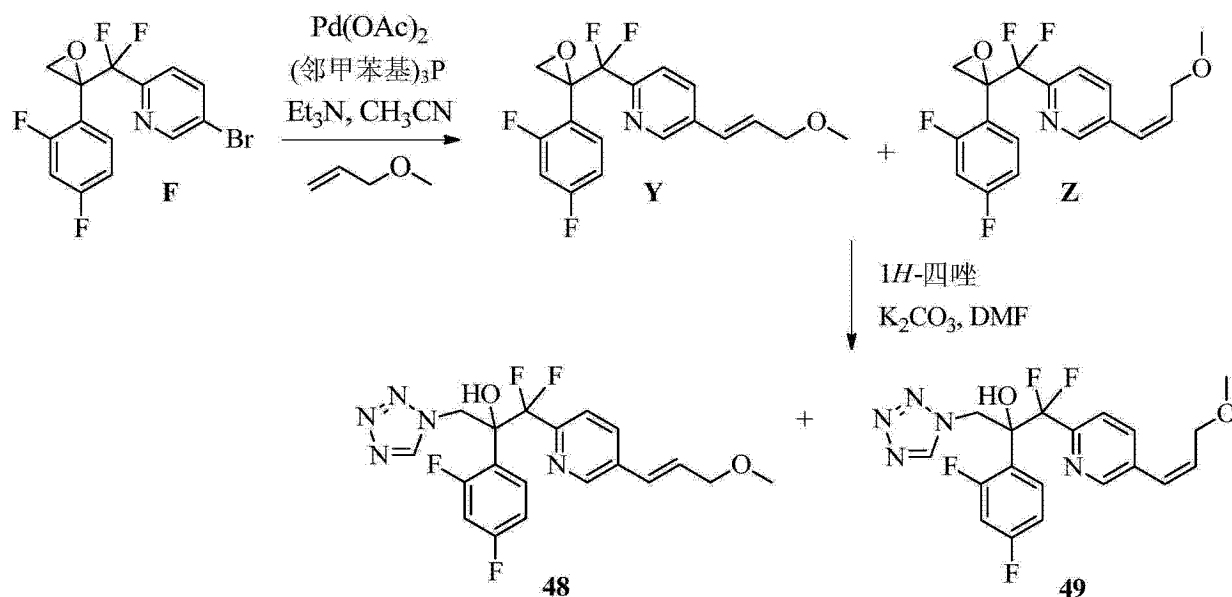


[0551] 4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-2-醇(47)

[0552] 向 (E)-4-(6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)丁-3-烯-2-醇(46;150mg, 0.35mmol) 在 CH₃OH (10mL) 中的溶液中加入 10%Pt/C (10mg), 并将混合物在氢气气氛中搅拌 30min。将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤, 将 Celite[®] 饼用 EtOAc (3x20mL) 洗涤, 并将滤液减压浓缩。通过硅胶柱层析提纯(用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到粘稠液体 47 (77mg, 0.18mmol, 51%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.78(s, 1H), 8.39-8.38(m, 1H), 7.68-7.65(m, 1H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.43-7.36(m, 1H), 6.80-6.68(m, 1H), 6.66-6.62(m, 1H), 5.47-5.45(m, 1H), 5.18-5.12(m, 1H), 3.82-3.79(m, 1H), 2.84-2.81(m, 1H), 2.79-2.76(m, 1H), 1.80-1.76(m, 2H), 1.23(d, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI): m/z 426 [M+H]⁺。HPLC: 98%。

[0553] 实施例 27

[0554]



[0555] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(48)和(Z)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(49)

[0556] 将化合物 F (200mg, 0.55mmol)、Et₃N (141mg, 1.4mmol)、三邻甲基基磷(53mg, 0.17mmol)、烯丙基甲基醚(143mg, 1.98mmol)和 Pd(OAc)₂ (37mg, 0.16mmol)在 CH₃CN (20mL) 中的混合物脱气,并回填氩气,进行 20 分钟。将反应混合物加热至 90℃,并搅拌 18h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),使反应混合物冷却至 RT;将反应混合物通过 **Celite**[®] 垫过滤,并将 **Celite**[®] 饼用 EtOAc (3x50mL) 洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯,得到浓浆状的化合物 Z (25mg, 0.045mmol, 8%) (洗脱剂:1%CH₃OH/CH₂Cl₂)和无色浓浆状的化合物 Y (20mg, 0.036mmol, 6%) (洗脱剂:2%CH₃OH/CH₂Cl₂)。化合物 Y:¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.64(s, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 6.84-6.81(m, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 6.64(d, J=16.5Hz, 1H), 6.45-6.40(m, 1H), 4.13(d, J=5.0Hz, 2H), 3.45(d, J=5.0Hz, 1H), 3.43(s, 3H), 2.97(d, J=5.0Hz, 1H). MS(ESI):m/z354[M+H]⁺. 化合物 Z:¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.51(s, 1H), 7.56(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.40-7.35(m, 2H), 6.84-6.80(m, 1H), 6.76-6.71(m, 1H), 6.06(d, J=6.0Hz, 1H), 4.53-4.49(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.45-3.42(m, 2H), 2.95(m, 1H). MS(ESI):m/z354[M+H]⁺.

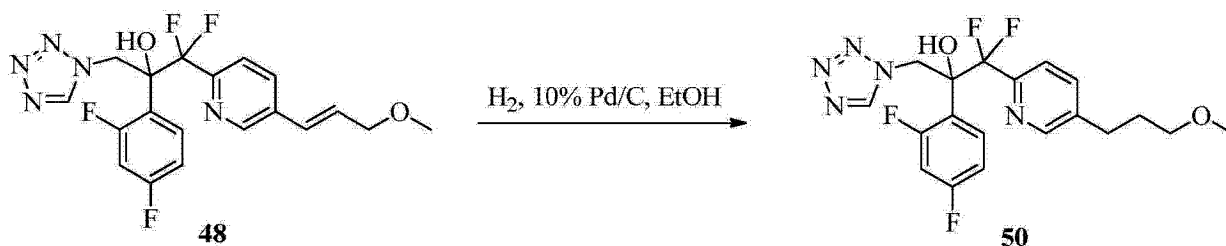
[0557] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 Y (140mg, 0.39mmol)在 DMF (7mL) 中的溶液中加入 1H-四唑(14mg, 0.39mmol),然后加入 K₂CO₃ (28mg, 0.20mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65℃,并搅拌 5h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),将反应混合物冷却至 RT,用水(25mL)稀释,并用 EtOAc (2x25mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,用无水 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 4%CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱),得到半固体 48 (86mg, 0.20mmol, 52%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.74(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.77(dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.65(br s, 0H), 7.51(d, J=8.5Hz, 1H),

7.34-7.29 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 6.61 (d, J=16.5Hz, 1H), 6.45-6.41 (m, 1H), 5.59 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.08 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.0Hz, 2H), 3.42 (s, 3H). MS (ESI): m/z 424 [M+H]⁺. HPLC: 90%.

[0558] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 Z (186mg, 0.53mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (36mg, 0.53mmol), 然后加入 K₂CO₃ (36mg, 0.26mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65°C, 并搅拌 5h。起始原料耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至 RT, 用水 (30mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x25mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 4%CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱), 得到半固体 49 (86mg, 0.20mmol, 38%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 0H), 7.65 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 6.08 (dd, J=6.0, 2.0Hz, 1H), 5.58 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.04 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (d, J=7.5Hz, 2H). MS (ESI): m/z 424 [M+H]⁺. HPLC: 98%.

[0559] 实施例 28

[0560]

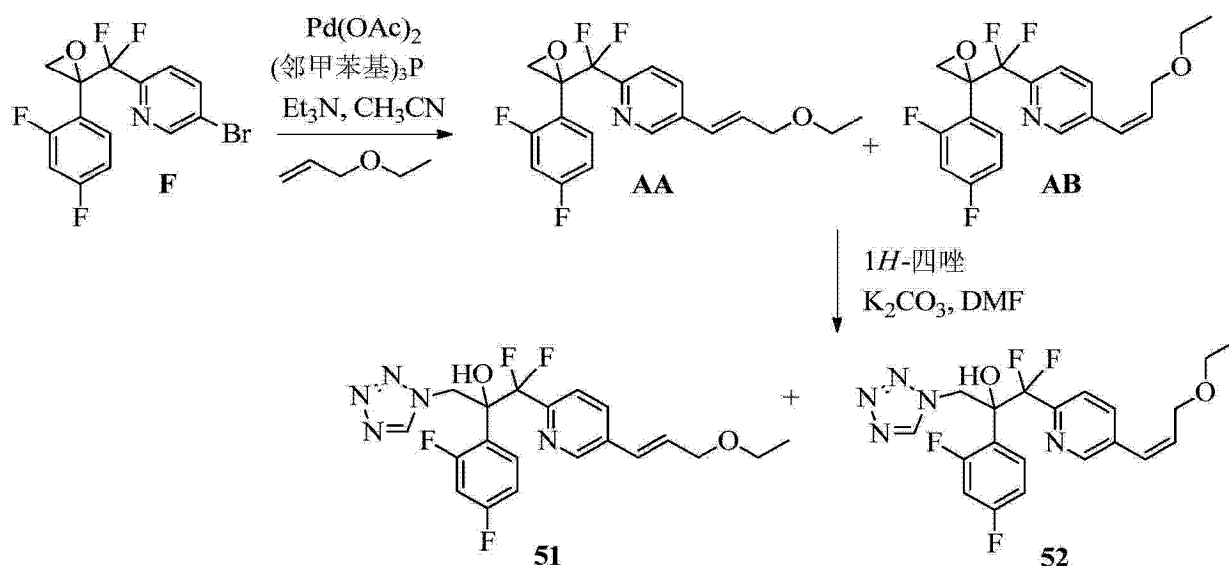


[0561] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (50)

[0562] 向搅拌中的 (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (48; 80mg, 0.18mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液中加入 10%Pt/C (8mg), 并将混合物在氢气气氛中搅拌 1h。将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤, 将 Celite[®] 饼用 EtOAc (3x30mL) 彻底洗涤, 然后将滤液减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 45-50%EtOAc/己烷洗脱), 得到半固体 50 (65mg, 0.14mmol, 77%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 5.56 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.09 (d, J=14.5Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.75 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H). MS (ESI): m/z 426 (M+H)⁺. HPLC: 97%.

[0563] 实施例 29

[0564]



[0565] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(51)和(Z)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(52)

[0566] 将化合物 F (500mg, 1.38mmol)、Et₃N (0.53mL, 3.7mmol)、三邻甲基基磷(147mg, 0.48mmol)、烯丙基乙基醚(0.6mL, 4.97mmol)和 Pd(OAc)₂ (93mg, 0.41mmol)在 CH₃CN (50mL)中的混合物脱气,并回填氩气,进行 20 分钟。将反应混合物加热至 90℃,并搅拌 16h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),使反应混合物冷却至 RT;将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤,并将 Celite[®] 饼用 EtOAc (3x50mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯,得到浓浆状的化合物 AB (250mg, 0.44mmol, 50%) (洗脱剂:10%EtOAc/己烷)和浓浆状的化合物 AA (90mg, 0.16mmol, 18%) (洗脱剂:12%EtOAc/己烷)。化合物 AA:¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.63(s, 1H), 7.73(d, J=8.5Hz, 1H), 7.41(d, J=8.5Hz, 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 6.64(d, J=16.0Hz, 1H), 6.47-6.42(m, 1H), 4.17(d, J=5.0Hz, 2H), 3.58(q, J=7.0Hz, 2H), 3.45(d, J=5.0Hz, 1H), 2.96(d, J=5.0Hz, 1H), 1.27(t, J=7.0Hz, 3H). MS(ESI):m/z368[M+H]⁺. 化合物 AB:¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.52(s, 1H), 7.57(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.40-7.35(m, 2H), 6.84-6.80(m, 1H), 6.76-6.71(m, 1H), 6.12(t, J=6.5Hz, 1H), 4.53-4.49(m, 1H), 3.84(q, J=7.0Hz, 2H), 3.46-3.42(m, 3H), 2.95(d, J=5.0Hz, 1H), 1.27(t, J=7.0Hz, 3H). MS(ESI):m/z368[M+H]⁺.

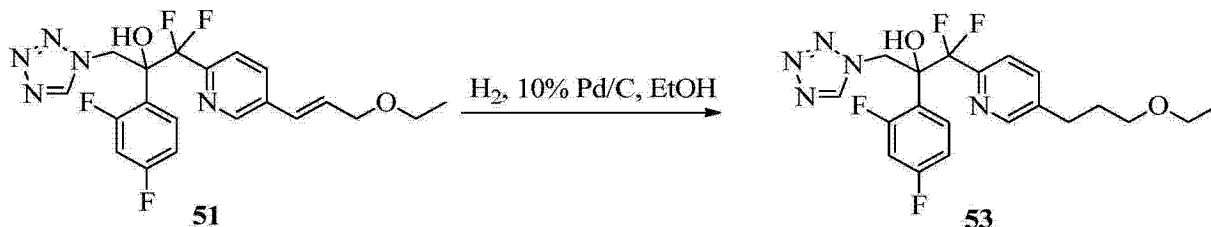
[0567] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 AA (0.32g, 0.87mmol)在 DMF (10mL)中的溶液中加入 1H-四唑(0.21g, 3.04mmol),然后加入 K₂CO₃ (0.21g, 1.56mmol);将得到的反应混合物逐渐加热至 65℃,并搅拌 20h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),将反应混合物冷却至 RT,用水(50mL)稀释,并用 EtOAc (2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 35%EtOAc/己烷洗脱),得到半固体 51 (0.24g, 0.54mmol, 63%)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.74(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(s, 0H), 7.51(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 6.77-6.72(m, 1H), 6.66-6.64(m, 1H), 6.61(d, J=15.5Hz, 1H), 6.47-6.42(m, 1H), 5.60(d, J=14.0Hz, 1H), 5.10(d, J=14.0Hz, 1H), 4.16(d, J=5.0Hz, 2H), 3.57(q, J=7.0Hz, 2H)

), 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H). MS (ESI): m/z 438 [M+H]⁺. HPLC: 90%.

[0568] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 AB (130mg, 0.35mmol) 在 DMF (8mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (87mg, 1.23mmol), 然后加入 K₂CO₃ (88mg, 0.63mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65°C, 并搅拌 20h。起始原料耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至 RT, 用水 (30mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 35%EtOAc/己烷洗脱), 得到半固体 52 (42mg, 0.09mmol, 27%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.13 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.04 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.84 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.43 (d, J=7.5Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H). MS (ESI): m/z 438 [M+H]⁺. HPLC: 90%.

[0569] 实施例 30

[0570]

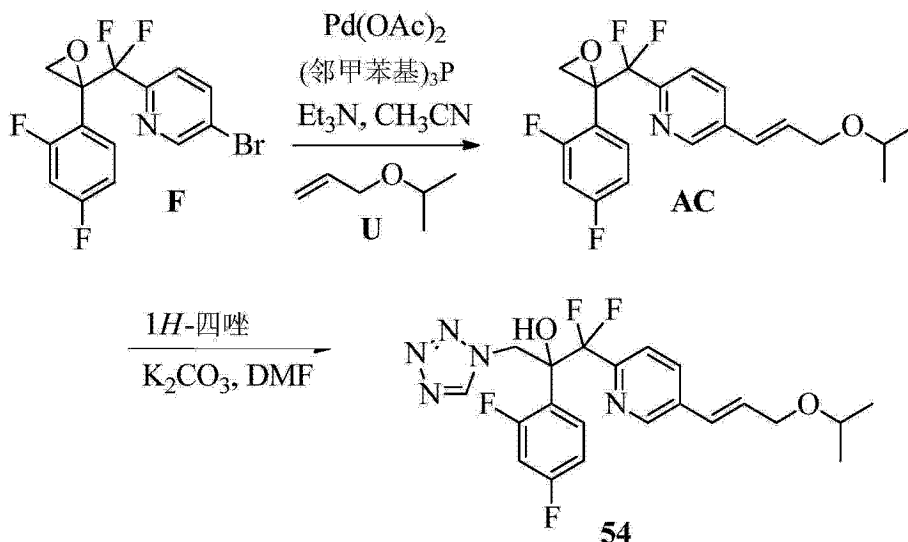


[0571] 2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (53)

[0572] 向搅拌中的 (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(5-(3-乙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (51; 80mg, 0.21mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液中加入 10%Pt/C (8mg), 并将混合物在氢气气氛中搅拌 2h。起始原料耗尽之后 (通过 TLC 确认), 将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤, 并将 Celite[®] 饼用 EtOAc (3x10mL) 彻底洗涤。将滤液减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 30%EtOAc/己烷洗脱), 得到半固体 53 (65mg, 0.14mmol, 68%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (s, 0H), 7.64 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 5.56 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.09 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.46 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.39 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.0Hz, 3H). MS (ESI): m/z 440 (M+H)⁺. HPLC: 95%.

[0573] 实施例 31

[0574]



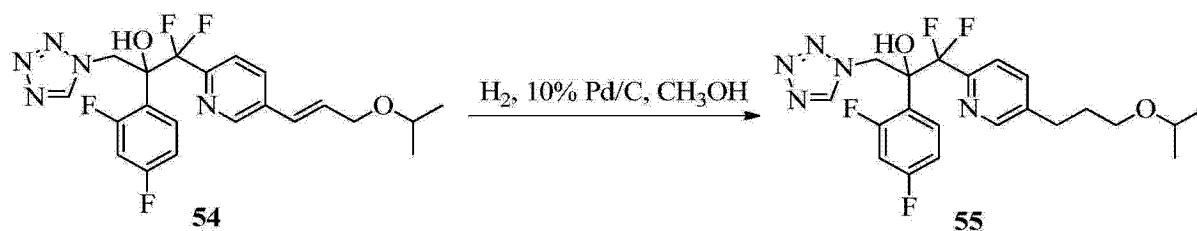
[0575] (E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-异丙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(54)

[0576] 将化合物 F (500mg, 1.38mmol)、Et₃N (0.5mL, 3.7mmol)、三邻甲基苯基膦(134mg, 0.44mmol)、U 的粗品(907mg, 4.14mmol)和 Pd(OAc)₂ (68mg, 0.30mmol) 在 CH₃CN (50mL) 中的混合物脱气, 并回填氩气, 进行 20 分钟。将反应混合物加热至 90℃, 并搅拌 18h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定), 使反应混合物冷却至 RT; 将反应混合物通过 **Celite**[®] 垫过滤, 并将 **Celite**[®] 饼用 EtOAc (3x50mL) 洗涤。将滤液减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 12%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到浓浆状的化合物 AC (110mg, 0.28mmol, 20%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.50 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.21 (d, J=17Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.29 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.98 (q, J=5.0Hz, 1H), 1.24 (d, J=7.0Hz, 6H). MS (ESI): m/z 382 [M+H]⁺.

[0577] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 AC (320mg, 0.84mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 1H-四唑(88mg, 1.26mmol), 然后加入 K₂CO₃ (116mg, 0.84mmol)。将产生的反应混合物逐渐加热至 65℃, 并搅拌 20h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物用冰水(50mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 35%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到无色半固体 54 (240mg, 0.53mmol, 63%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (br s, 0H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 6.62-6.59 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 5.60 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.10 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.16 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.68 (q, J=6.0Hz, 1H), 1.21 (d, J=6.0Hz, 6H). MS (ESI): m/z 452 (M+H)⁺. HPLC: 94%.

[0578] 实施例 32

[0579]

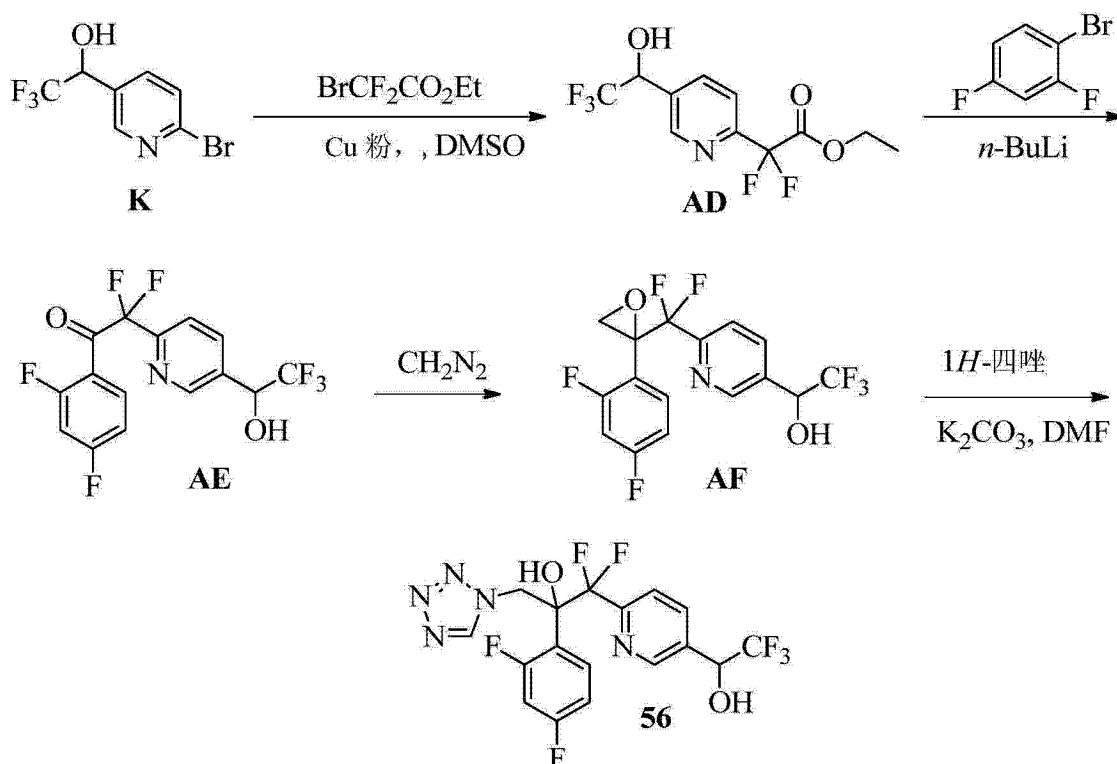


[0580] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-异丙氧基丙基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(55)

[0581] 向搅拌中的(E)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(3-异丙氧基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(54;24mg,0.05mmol)在CH₃OH(2mL)中的溶液中加入10%Pt/C(2mg),并将混合物在氢气气氛中搅拌2h。起始原料耗尽之后(通过TLC确认),将反应混合物通过Celite[®]垫过滤,并将Celite[®]饼用EtOAc(3x10mL)彻底洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用30%EtOAc/己烷洗脱),得到无色半固体55(20mg,0.04mmol,80%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.74(s,1H), 8.36(s,1H), 7.89(s,1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 6.77-6.73(m, 1H), 6.67-6.63(m, 1H), 5.56(d, J=14.0Hz, 1H), 5.09(d, J=14.0Hz, 1H), 3.53(q, J=6.0Hz, 1H), 3.38(t, J=6.0Hz, 2H), 2.75(t, J=8.0Hz, 2H), 1.86(q, J=6.0Hz, 2H), 1.14(d, J=6.0Hz, 6H)。MS(ESI): m/z 454(M+H)⁺。HPLC: 93%。

[0582] 实施例 33

[0583]



[0584] (2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇)(56)

[0585] 向铜粉(50mg,0.78mmol)的DMSO(5mL)混悬液中加入2-溴-2,2-二氟乙酸乙

酯(0.05mL, 0.39mmol), 并将混合物在 RT 下在惰性气氛中搅拌 1h。向得到的混合物中加入 1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(K; 50mg, 0.19mmol), 在 RT 下继续搅拌 10h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)淬灭, 并用 CH_2Cl_2 (3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 10%EtOAc/己烷洗脱), 得到无色液体状的酯 AD(20mg, 0.06mmol, 34%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.71(s, 1H), 8.04(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.18-5.16(m, 1H), 4.37(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.23(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS(ESI): m/z 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

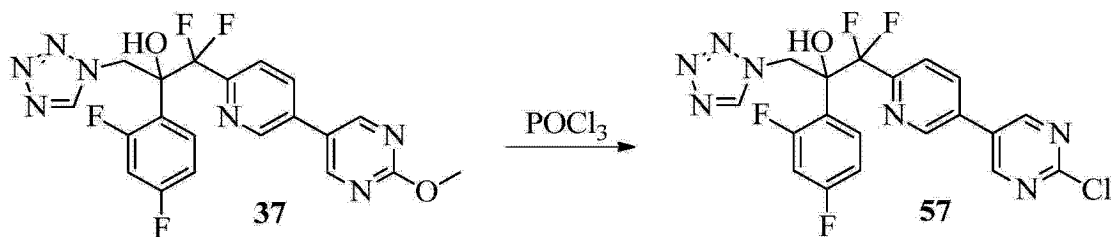
[0586] 在 -78°C 下向搅拌中的 1-溴-2,4-二氟苯(0.05mL, 0.33mmol)的 Et_2O (7mL) 溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (己烷中 1.6M; 0.2mL, 0.33mmol), 并将混合物在惰性气氛中搅拌 30min。在 -78°C 下向反应混合物中加入酯 AD (100mg, 0.33mmol) 在 Et_2O (3mL) 中的溶液, 并继续再搅拌 2h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)淬灭, 并用 EtOAc (2x15mL) 萃取。将合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到 AE 的粗品(80mg)。将该产物不经进一步的纯化用于下一步反应(在 ^1H NMR 谱中观察到所有所需的峰)。

[0587] 在 -5°C 下向搅拌中的 AE 粗品(80mg)在 Et_2O (10mL) 中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷[通过以下方法制备: 在 0°C 下将 NMU (112mg, 1.08mmol) 溶解在 10%KOH 溶液(15mL)和醚(15mL)的 1:1 混合物中, 然后将有机层分离, 并用 KOH 片干燥有机层], 并将混合物搅拌 2h。使得到的反应混合物升温至 RT, 并继续再搅拌 16h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物减压浓缩, 得到粗产物。通过硅胶柱层析提纯(用 15%EtOAc/己烷洗脱), 得到淡黄色半固体状的环氧化物 AF (50mg, 0.13mmol, 两个步骤即 AD 至 AF 的总收率 60%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.73(s, 1H), 7.93(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 6.84-6.81(m, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 5.16-5.14(m, 1H), 3.44(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.07(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 2.97(br s, OH)。MS(ESI): m/z 380 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0588] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物 A (100g, 0.26mmol)在干燥 DMF (5mL) 中的溶液中加入 1H-四唑(27.5mg, 0.39mmol), 然后加入 K_2CO_3 (36mg, 0.26mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65°C , 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用冰水(20mL)稀释, 并用 EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。通过硅胶柱层析提纯(用 45%EtOAc/己烷洗脱), 得到淡黄色半固体状的非对映异构混合物 56(26mg, 0.05mmol, 22%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 ; 非对映异构体的混合物): δ 8.75(s, 2H), 8.62(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.03-8.00(m, 1H), 7.96(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.64(m, 2H), 7.47-7.37(m, 4H), 6.81-6.76(m, 2H), 6.74-6.68(m, 2H), 5.47(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 5.41(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 5.26-5.12(m, 4H)。MS(ESI): m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC: 83.11%。

[0589] 实施例 34

[0590]

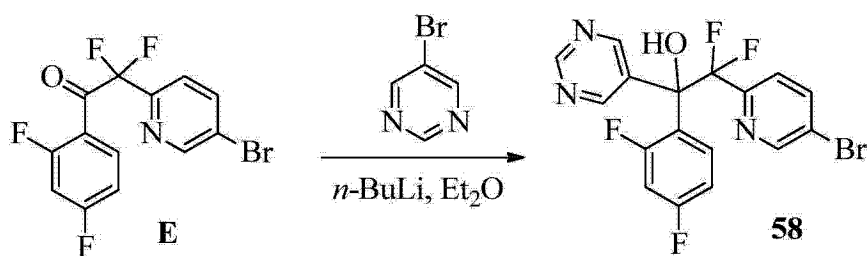


[0591] 1-(5-(2-氯嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(57)

[0592] 在RT下在惰性气氛中向2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(37;80mg,0.17mmol)中加入三氯氧磷(POCl_3 ;1.0mL),然后加入DMF(cat)。将反应混合物逐渐加热至80℃,并搅拌2h。起始原料完全耗尽之后(通过TLC确定),将反应混合物冷却至RT,用冰水(30mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 溶液调成碱性($\text{pH} \sim 8$),并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用38%EtOAc/己烷洗脱),得到半固体57(25mg,0.05mmol,31%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 2H), 8.74(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.01(dd, $J=8.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.05(br s, 0H), 6.82-6.77(m, 1H), 6.73-6.69(m, 1H), 5.52(d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H). MS(ESI): m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC:93%.

[0593] 实施例 35

[0594]

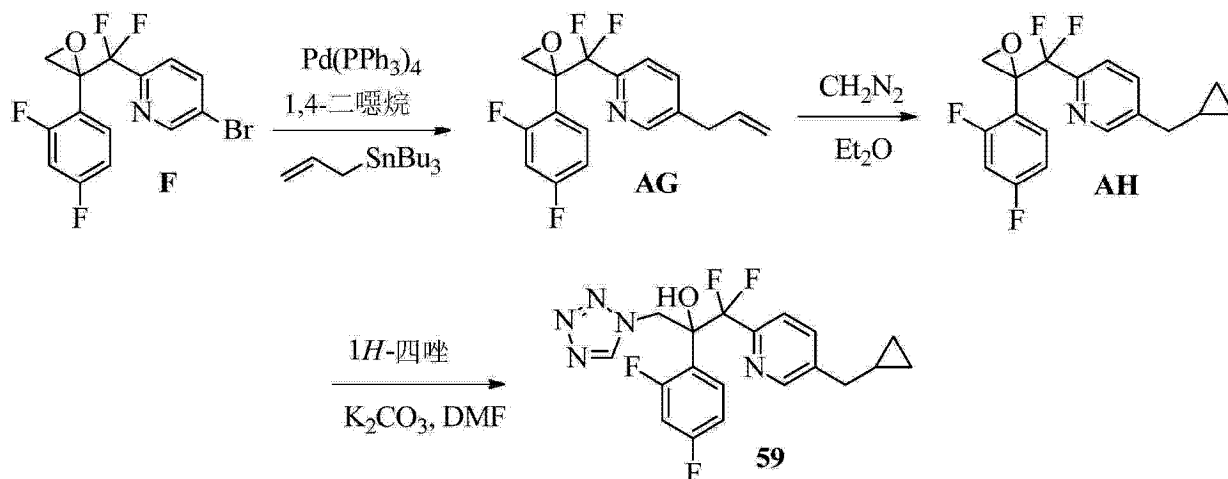


[0595] 2-(5-溴吡啶-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟-1-(嘧啶-5-基)乙醇(58)

[0596] 在-78℃下向搅拌中的5-溴嘧啶(0.45g,2.87mmol)的 Et_2O (30mL)溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (己烷中1.6M;1.8mL,2.87mmol),并将混合物在惰性气氛中搅拌1h。在-78℃下向反应混合物中加入化合物E(1.0g,2.97mmol)在 Et_2O (10mL)中的溶液,并继续搅拌1h。起始原料完全耗尽之后(通过TLC确定),将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)淬灭,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用40%EtOAc/己烷洗脱),得到浅黄色固体58(0.16g,0.38mmol,13.3%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 9.10(s, 1H), 8.80(s, 2H), 8.55(s, 1H), 8.06(dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.67(m, 1H), 7.00(br s, 0H), 6.88-6.86(m, 1H), 6.74-6.70(m, 1H). MS(ESI): m/z 429 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. HPLC:98%.

[0597] 实施例 36

[0598]



[0599] 1-(5-(环丙基甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(59)

[0600] 将化合物 F (100mg, 0.27mmol)、烯丙基三丁基锡(0.1mL, 0.33mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32mg, 0.027mmol) 在甲苯(5mL)中的混合物用氩气脱气 20min。将该混合物加热至 90°C , 并搅拌 12h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至 RT, 通过 **Celite**[®] 垫过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 7%EtOAc/己烷洗脱), 得到无色液体状的化合物 AG (30mg, 粗品)。该材料含有锡杂质, 将其不经进一步提纯用于下一步。¹H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.49(s, 1H), 7.55(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.36(m, 2H), 6.84-6.80(m, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 5.94-5.91(m, 1H), 5.16(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.08(d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 3.43(t, $J=5.0\text{Hz}$, 3H), 2.96(t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H)。

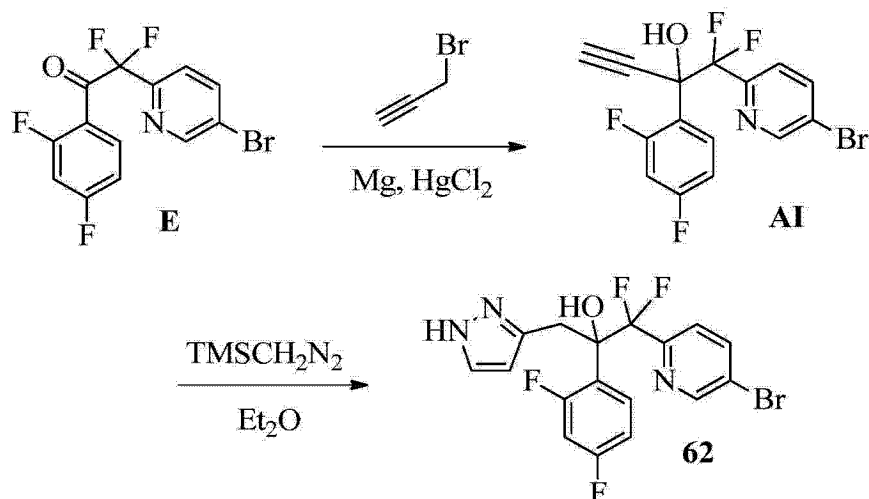
[0601] 在 0°C 下向化合物 AG (200mg, 粗品) 在 Et_2O (5mL) 中的搅拌溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷[通过以下方法制备: 在 0°C 下将 NMU (320mg, 3.09mmol) 溶解在 10%KOH 溶液(40mL)和 Et_2O (40mL) 的 1:1 混合物中, 然后将有机层分离, 并用 KOH 片干燥有机层], 将混合物搅拌 2h。起始原料彻底耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物通过 **Celite**[®] 垫过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到 AH 的粗品(200mg)。将该粗材料不经进一步提纯用于下一步。

[0602] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 AH (200mg, 粗品) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (84mg, 0.60mmol), 然后加入 1H-四唑(64mg, 0.90mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65°C , 并搅拌 18h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至 RT, 用水(50mL)稀释, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗品混合物。通过硅胶柱层析提纯(用 40%EtOAc/己烷洗脱), 得到无色半固体 59 (65mg, 0.16mmol)。¹H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.74(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.72(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 6.78-6.73(m, 1H), 6.68-6.64(m, 1H), 5.58(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 5.07(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 2.58(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.95-0.92(m, 1H), 0.61(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.22(d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H)。MS(ESI): m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC: 94%。

[0603] 使用与化合物 59 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 60 和 61(起始原料参见表 1)。

[0604] 实施例 37

[0605]



[0606] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(62)

[0607] 在RT下向金属镁(Mg;1.84g,75.7mmol)和氯化汞(II)(HgCl₂;1.71g,6.29mmol)在干燥THF(15mL)中的混合物中加入3-溴丙炔(1.0mL,11.2mmol),将混合物搅拌30min。将反应混合物冷却至-20℃,加入THF(10mL)中的化合物E(4.4g,12.6mmol)和3-溴丙炔的剩余部分(1.3mL,14.5mmol),并在-20℃下继续搅拌45min。通过TLC监测反应进程。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,并将混合物用EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用45%EtOAc/己烷洗脱),得到褐色固体状的化合物AI(1.1g,2.83mmol,22%)。¹H NMR(200MHz,CDCl₃): δ 8.68(d, J=2.5Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.65-7.53(m, 1H), 7.43(d, J=8.5Hz, 1H), 6.88-6.73(m, 2H), 5.60-5.42(br s, OH), 3.46(dd, J=16.8, 2.4Hz, 1H), 2.96(dt, J=16.8, 2.4Hz, 1H), 1.85(t, J=2.4Hz, 1H)。MS(ESI): m/z 388[M⁺].

[0608] 将化合物AI(0.55g,1.41mmol)在(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(TMSCHN₂,己烷中2M;3.5mL,7.08mmol)中的溶液加热至120℃,并搅拌20h。通过TLC监测反应进程。减压蒸发挥发物,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用20%EtOAc/己烷洗脱),得到62(0.23g,0.52mmol,41%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.64(d, J=2.5Hz, 1H), 8.01(br s, 2H), 7.85(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.39-7.32(m, 3H), 6.72-6.62(m, 2H), 6.02(br s, OH), 4.02(d, J=14.5Hz, 1H), 3.44(dd, J=14.5, 7.0Hz, 1H)。MS(ESI): m/z 430[M⁺].

[0609] 62的对映异构体的手性制备 HPLC 分离

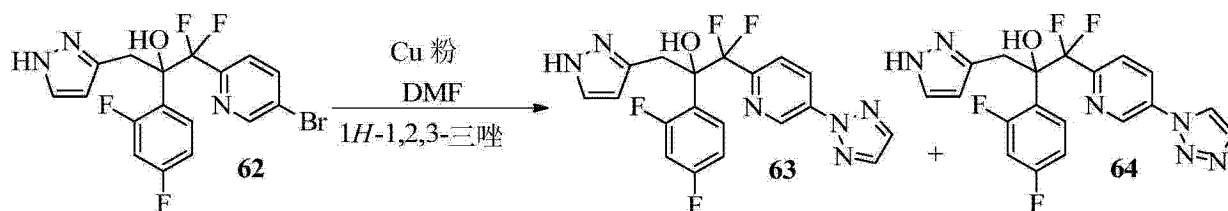
[0610] 使用 CHIRALPAK[®] AD-H 柱(250x20mm,5 μm),流动相为(A)正己烷中的0.1%TFA-(B)EtOH(A:B=80:20),以15mL/min的流速,通过正相制备HPLC分离62的对映异构体(60mg,0.16mmol),得到米白色固体62-(-)(22mg,0.05mmol)。

[0611] 分析数据:

[0612] 手性HPLC:98.5%ee, R_t=10.90min(CHIRALPAK[®] IA柱,250x4.6mm,5 μm;流动相(A)正己烷-(B)EtOH(A:B=80:20);流速:1.00mL/min)。旋光度[α]_D²⁵:-2.2°(c=0.1,CH₃OH中)。

[0613] 实施例 38

[0614]

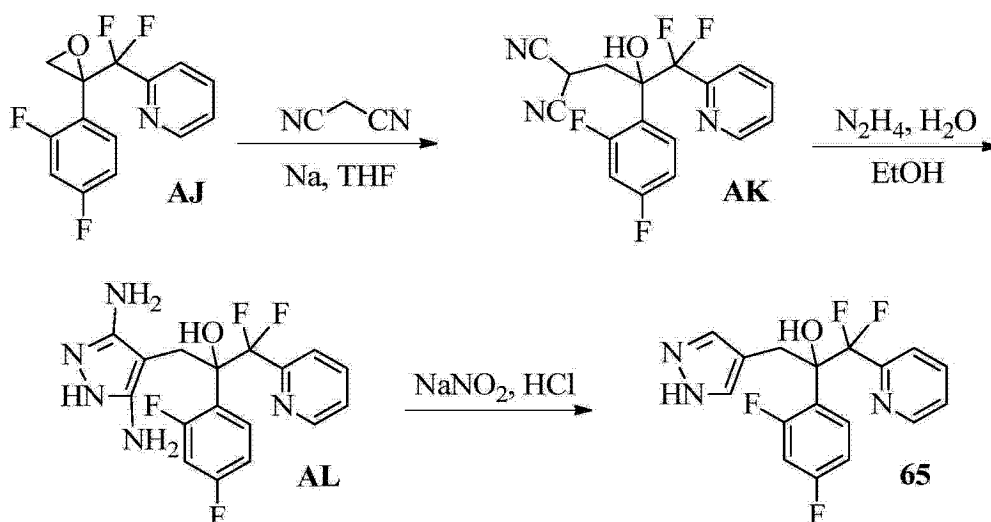


[0615] 1-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(63)和1-(5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(64)

[0616] 在RT下在N₂气氛中向搅拌中的1H-1,2,3-三唑(89.1mg,1.29mmol)在干燥DMF(5mL)中的溶液中加入铜粉(19.1mg,0.3mmol)、K₂CO₃(34.6mg,0.25mmol)和1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(62;65mg,0.15mmol)。将反应混合物逐渐加热至140℃,并搅拌16h。起始原料耗尽之后(通过TLC确定),将反应混合物冷却至RT,用水(50mL)稀释,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并减压蒸发,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯,得到63(60mg,0.14mmol,45%)(洗脱剂:25%EtOAc/己烷)和64(55mg,0.13mmol,42%)(洗脱剂:45%EtOAc/己烷)。化合物63:¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 9.35(s,1H), 8.42(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.88(s, 2H), 7.65(d, J=8.5Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 1H), 7.30(s, 1H), 6.69-6.62(m, 2H), 6.20(br s, OH), 6.05(s, 1H), 4.02(d, J=16.0Hz, 1H), 3.38(d, J=16.0Hz, 1H). MS(ESI): m/z 419[M+H]⁺. HPLC: 92%. 化合物64:¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 9.02(s, 1H), 8.21(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.73(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.41-7.38(m, 1H), 7.33(s, 1H), 6.74-6.63(m, 2H), 6.10(s, 1H), 5.95(br s, OH), 4.07(d, J=16.0Hz, 1H), 3.41(d, J=16.0Hz, 1H). MS(ESI): m/z 419[M+H]⁺. HPLC: 86%.

[0617] 实施例 39

[0618]



[0619] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)-1-(吡啶-2-基)丙-2-醇(65)

[0620] 在0℃下在惰性气氛中向搅拌中的丙二腈(0.05mL,0.88mmol)在THF(2mL)中的溶液中分批加入NaH(20.7mg,0.86mmol)。在0℃下搅拌30min后,在0℃下向反应混合物

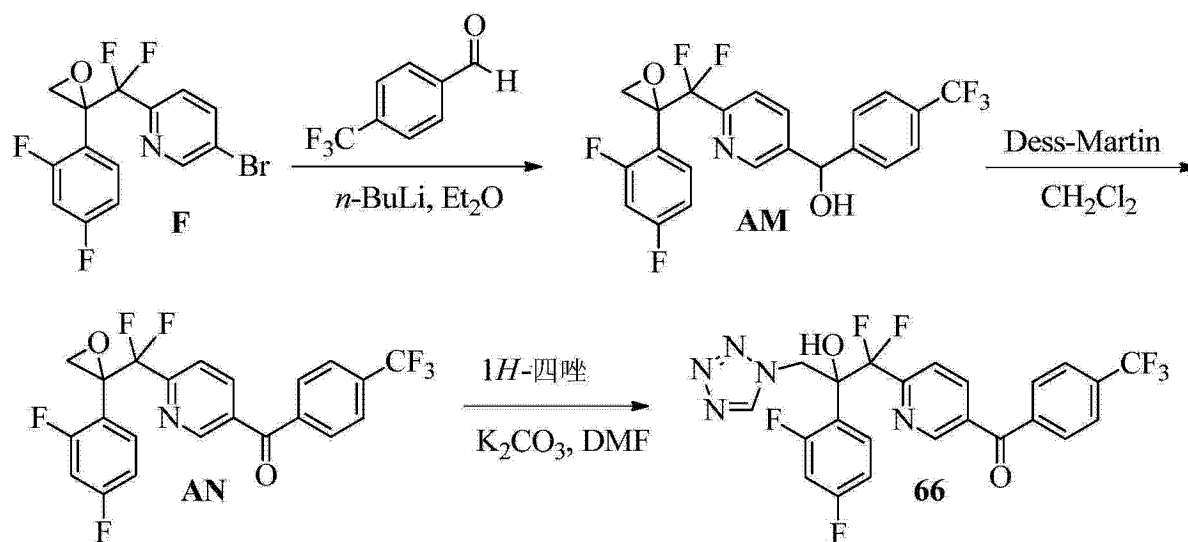
中加入化合物 AJ (50mg, 0.17mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液, 并在 RT 下继续搅拌 16h。通过 TLC 监测反应进程。将反应用冰水 (20mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机层用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 45%EtOAc/ 己烷洗脱), 得无色液体状的化合物 AK (40mg, 0.11mmol, 65%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.67 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 6.90–6.81 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.29 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0621] 向搅拌中的化合物 AK (0.9g, 2.5mmol) 在 EtOH (20mL) 中的溶液加入水合肼 (0.18mL, 3.8mmol), 并将反应混合物加热至回流温度, 加热 16h。通过 TLC 监测反应进程。减压蒸发挥发物, 得到白色固体状的化合物 AL (0.58g, 粗品)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.88–7.84 (m, 1H), 7.47–7.37 (m, 3H), 7.30 (br s, NH), 7.01–6.96 (m, 1H), 6.86–6.82 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.20 (br s, 4H), 3.43 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 2.84 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0622] 在 0°C 下向搅拌中的化合物 AL (50mg, 粗品) 在 AcOH (0.3mL) 中的溶液中加入浓 HCl (0.3mL), 然后逐滴加入亚硝酸钠 (NaNO_2 ; 54mg, 0.78mmol) 的水 (1.5mL) 溶液。在 0°C 下搅拌 30min 后, 加入 EtOH (5mL), 并将反应混合物回流搅拌 16h。减压蒸发挥发物; 并将残余物用水 (20mL) 稀释, 并用 CH_2Cl_2 (2x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过制备 TLC 提纯 (洗脱剂: 40%EtOAc: 己烷), 得淡黄色固体 65 (7.0mg, 0.019mmol)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.58 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.48–7.39 (m, 3H), 7.34 (s, 2H), 6.70–6.63 (m, 3H), 3.74 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 3.08 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 86%.

[0623] 实施例 40

[0624]



[0625] (6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(66)

[0626] 在 -78°C 下向搅拌中的 $n\text{-BuLi}$ (1.6M, 己烷中; 0.86mL, 1.38mmol) 在 Et_2O (10mL) 中的溶液中加入化合物 F (500mg, 1.38mmol) 在 Et_2O (10mL) 中的溶液。搅拌 1h 后, 在 -78°C

下向反应混合物中加入 4-(三氟甲基)苯甲醛(240mg, 1.38mmol), 并继续搅拌 1h。使反应混合物升温至 RT, 并继续再搅拌 1h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液(30mL)淬灭, 并用 EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 25%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到半固体状的化合物 AM (400mg, 0.87mmol, 63.4%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.67(s, 1H), 7.74(dd, $J=8.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.45(m, 3H), 7.40-7.35(m, 1H), 6.84-6.80(m, 1H), 6.74-6.70(m, 1H), 5.98(s, 1H), 3.41(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 2.95(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 2.55(s, 1H)。

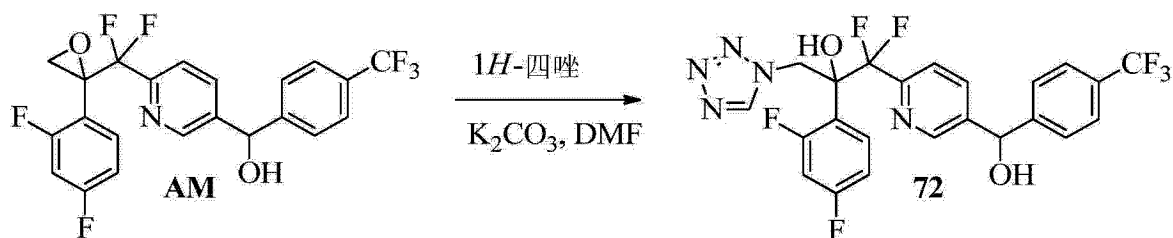
[0627] 在 0°C 下向搅拌中的化合物 AM (100mg, 0.22mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂(DMP; 139mg, 0.32mmol), 将反应混合物在 RT 下搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和硫代硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)溶液(10mL); NaHCO_3 溶液(10mL)淬灭, 并用 CH_2Cl_2 (2x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 10%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体状的酮 AN (70mg, 0.15mmol, 70%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.57(s, 1H), 8.20(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.74(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.34(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.82(m, 1H), 6.74-6.68(m, 1H), 3.43(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 2.98(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H)。MS(ESI): m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0628] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的酮 AN (150mg, 0.32mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 1H-四唑(35mg, 0.48mmol), 然后加入 K_2CO_3 (45mg, 0.32mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65°C , 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 用冰水(30mL)稀释, 并用 EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 20%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体 66 (30mg, 0.057mmol, 17%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.82(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.21(dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.84-7.77(m, 3H), 7.47-7.42(m, 1H), 7.08(s, 1H), 6.83-6.78(m, 1H), 6.76-6.73(m, 1H), 5.46(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 5.30(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H)。MS(ESI): m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC: 98.2%。

[0629] 使用与化合物 66 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 67-71 (起始原料参见表 1)。

[0630] 实施例 41

[0631]



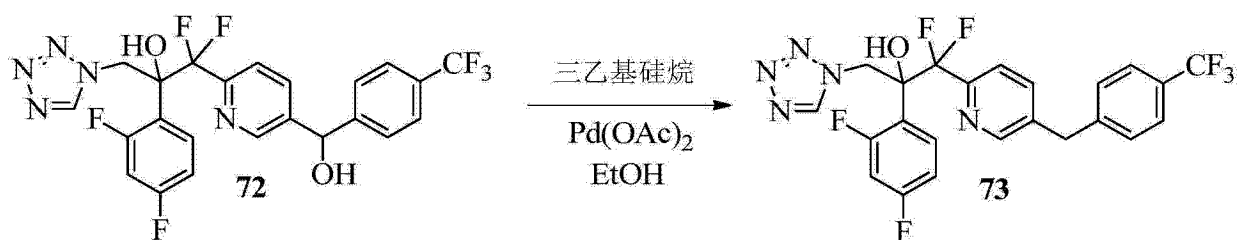
[0632] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(羟基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(72)

[0633] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的(6-((2-(2,4-二氟苯基)环氧乙烷-2-基)二氟甲基)吡啶-3-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲醇(AM; 600mg, 0.32mmol)在干 DMF (10mL) 中的溶液中加入 1H-四唑(138mg, 1.97mmol), 然后加入 K_2CO_3 (181mg, 1.31mmol)。将产生

的反应混合物逐渐加热至 65℃, 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 用冰水 (50mL) 稀释, 并用 EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 35-40%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体 72 (非对映异构混合物; 300mg, 0.57mmol, 43%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃; 非对映异构体的混合物): δ 8.73 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 4H), 7.62-7.58 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.72-6.64 (m, 2H), 5.99-5.93 (m, 2H), 5.48-5.40 (m, 2H), 5.20-5.12 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.70 (s, 1H). MS (ESI): m/z 528 [M+H]⁺.

[0634] 实施例 42

[0635]

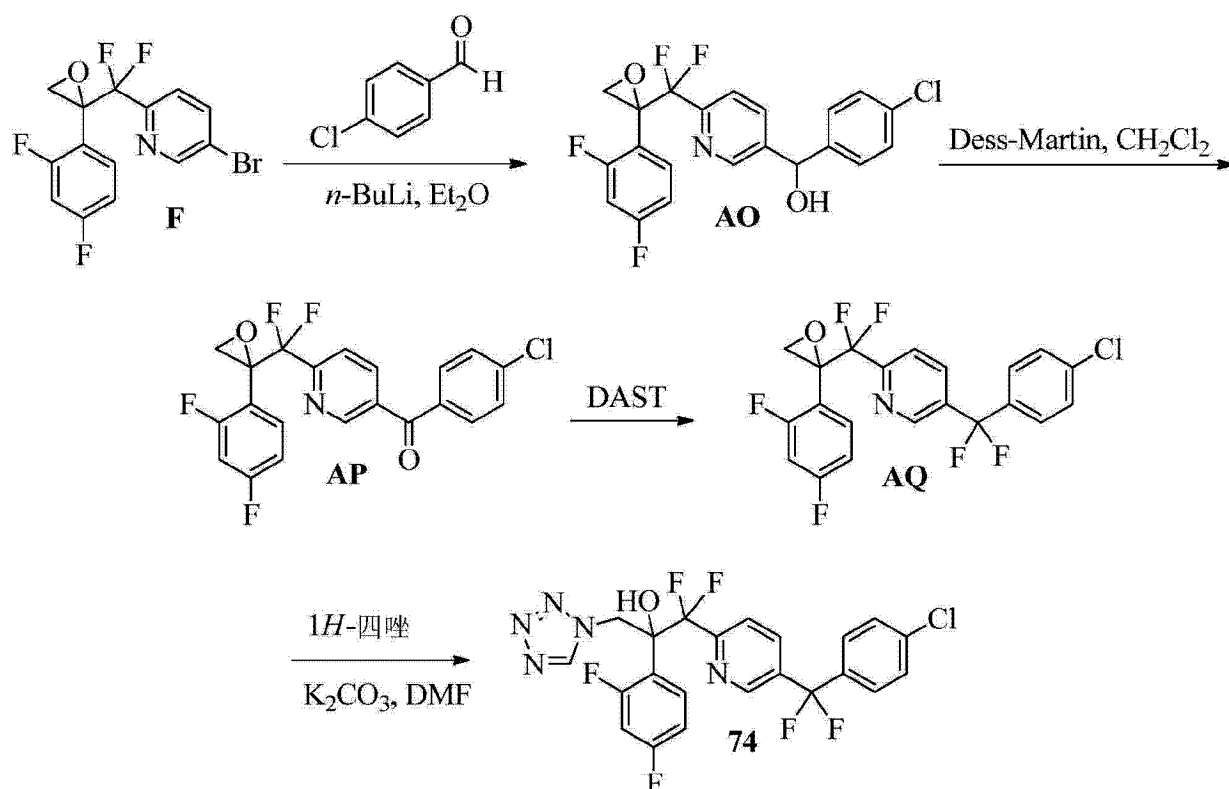


[0636] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)丙-2-醇(73)

[0637] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(羟基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(72; 100mg, 0.19mmol) 在 EtOH (5mL) 中的溶液中加入三乙基硅烷 (~ 0.18mL, 1.13mmol) 和 Pd(OAc)₂ (20mg, 0.02mmol)。将反应混合物在回流条件下搅拌 7-8h; 通过 TLC 监测反应进程。使反应混合物冷却至 RT, 通过 Celite[®] 垫过滤, 并将 Celite[®] 饼用 EtOH (3x25mL) 洗涤。将滤液减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 40%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体 73 (30mg, 0.058mmol, 31%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.50 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.14 (d, J=14.5Hz, 1H), 4.08 (s, 2H). MS (ESI): m/z 512 [M+H]⁺. HPLC: 91.7%.

[0638] 实施例 43

[0639]



[0640] 1-(5-((4-氯苯基)二氟甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(74)

[0641] 在 -78°C 下向搅拌中的 $n\text{-BuLi}$ (1.6M, 己烷中; 1.70mL, 2.76mmol) 在 Et_2O (30mL) 中的溶液中加入化合物 F (1.0g, 2.76mmol) 在 Et_2O (30mL) 中的溶液。搅拌 1h 后, 在 -78°C 下向反应混合物中加入 4-氯苯甲醛 (0.38g, 2.76mmol), 并继续搅拌 1h。使反应混合物升温至 RT, 并继续再搅拌 1h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液 (100mL) 淬灭, 并将水层用 EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 25% EtOAc /己烷洗脱), 得到半固体状的化合物 AO (0.7g, 0.94mmol, 60.34%)。 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 8.65 (s, 1H), 7.78–7.71 (m, 1H), 7.47–7.28 (m, 6H), 6.86–6.67 (m, 2H), 5.91 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.96 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.36 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI): m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0642] 在 0°C 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 AO (400mg, 0.94mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂 (601mg, 1.41mmol)。将反应混合物在 RT 下搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (50mL): NaHCO_3 溶液 (50mL) 淬灭。将水层用 CH_2Cl_2 (2x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 10% EtOAc /己烷洗脱), 得到米白色固体状的酮 AP (300mg, 0.71mmol, 75%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.44–7.39 (m, 1H), 6.87–6.84 (m, 1H), 6.77–6.73 (m, 1H), 3.50 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H)。

[0643] 在 0°C 下向酮 AP (100mg, 0.23mmol) 中加入 DAST (过量), 将混合物在 RT 下搅拌 16h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用冰水 (50mL) 淬灭, 并用 CH_2Cl_2 (2x30mL)

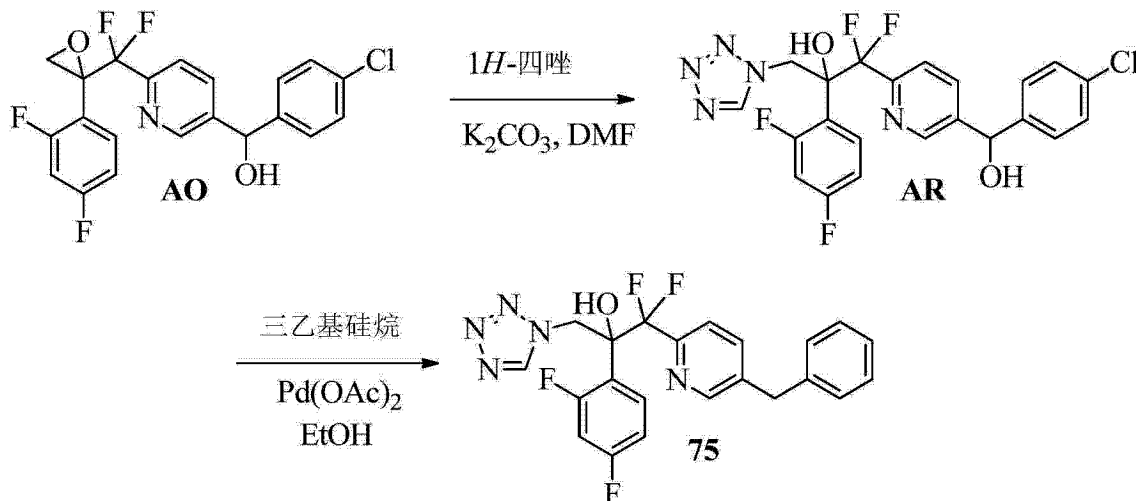
萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 3-4%EtOAc/ 己烷洗脱),得到浓浆状化合物 AQ (80mg, 0.19mmol, 76%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.78(s, 1H), 7.86(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.37(m, 5H), 6.86-6.83(m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 3.44(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.97(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H). MS(ESI): m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0644] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物 AQ(80mg, 0.18mmol)在干燥 DMF(3mL)中的溶液中加入 1H-四唑(13mg, 0.27mmol), 然后加入 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65°C , 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 用冰水(30mL)稀释, 并用 EtOAc (3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。通过硅胶柱层析提纯(用 35%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到淡黄色固体 74 (25mg, 0.051mmol, 26.8%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.72(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.92(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.06(s, 1H), 6.79-6.75(m, 1H), 6.71-6.67(m, 1H), 5.53(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 5.16(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H). MS(ESI): m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 99.2%.

[0645] 使用与化合物 74 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 101-103(起始原料参见表 1)。

[0646] 实施例 44

[0647]



[0648] 1-(5-苄基吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(75)

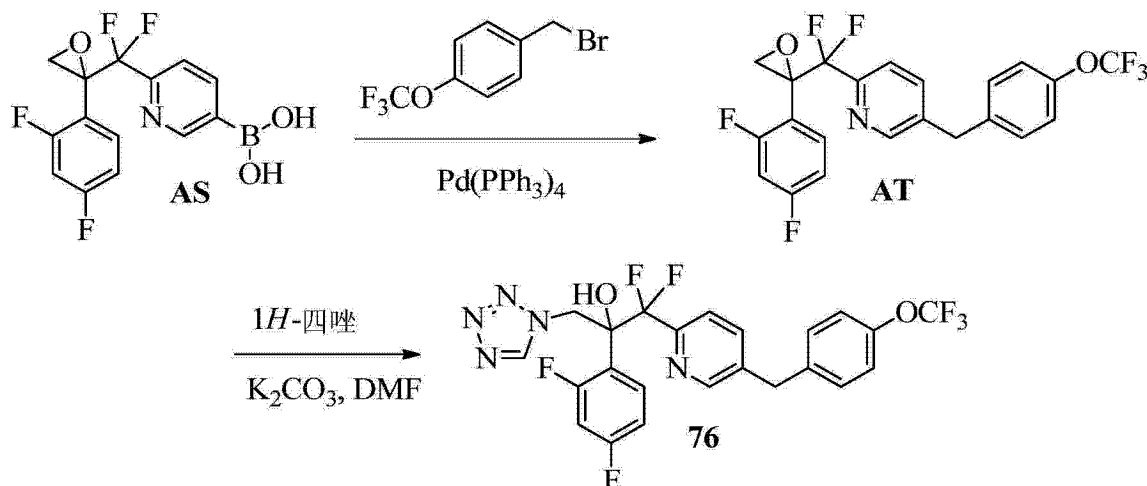
[0649] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物 A0(320mg, 0.75mmol)在干燥 DMF(5mL)中的溶液中加入 1H-四唑(80mg, 1.14mmol), 然后加入 K_2CO_3 (104mg, 0.75mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65°C , 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 用冰水(30mL)稀释, 并用 EtOAc (3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 30%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到淡黄色固体状的化合物 AR 的非对映异构混合物(140mg, 0.28mmol, 37.6%)。 MS(ESI): m/z 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0650] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 AR (100mg, 0.2mmol) 在 EtOH (5mL) 中的溶液中加入三乙基硅烷($\sim 0.2\text{mL}$, 1.23mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23mg, 0.1mmol)。将反应混合

物在回流条件下搅拌 8h ;通过 TLC 监测反应进程。使反应混合物冷却至 RT,通过 **Celite**[®] 垫过滤,并将 **Celite**[®] 饼用 EtOH (3x15mL) 洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 25%EtOAc/ 己烷洗脱),得到米白色固体 75 (35mg, 0.08mmol, 39%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.12 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 5.62 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.06 (d, J=14.5Hz, 1H), 4.03 (s, 2H). MS (ESI): m/z 444 [M+H]⁺. HPLC: 97.9%.

[0651] 实施例 45

[0652]



[0653] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡啶-2-基)丙-2-醇(76)

[0654] 向搅拌中的硼酸 AS (如实施例 15 第一步中制备; 200mg, 0.60mmol) 在甲苯-EtOH (4:1, 10mL) 混合物中的溶液中加入 2N Na₂CO₃ (2.0mL, 1.20mmol) 和 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯 (0.09mL, 0.60mmol), 将混合物用惰性气体吹扫 20min。加入 Pd(PPh₃)₄ (34mg, 0.03mmol), 将反应混合物再吹扫 20min。将产生的反应混合物逐渐加热至 80℃, 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用冰水 (30mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2x20mL) 萃取; 将合并的有机萃取物用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过柱层析提纯(用 8%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到浓浆状的化合物 AT (150mg, 0.32mmol, 53%)。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ 8.52 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 4H), 6.87-6.67 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.96 (d, J=4.8Hz, 1H)。

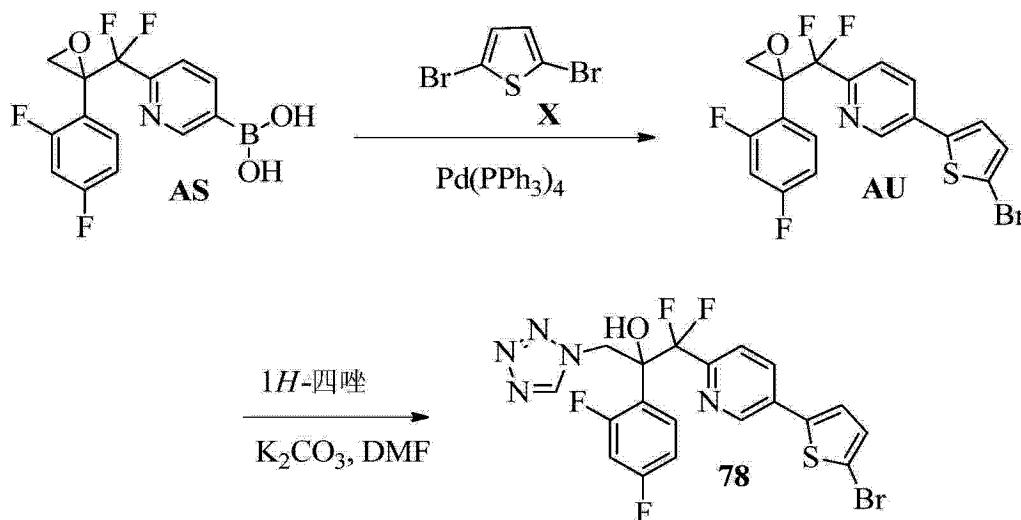
[0655] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 AT (150mg, 0.32mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (34mg, 0.49mmol), 然后加入 K₂CO₃ (44mg, 0.32mmol)。将产生的反应混合物逐渐加热至 65℃, 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 然后用冰水 (40mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 30-35%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体 76 (25mg, 0.04mmol, 14.5%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.52 (d, J=14.0Hz, 1H), 5.12 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.02 (s, 2H). MS (ESI): m/z 528 [M+H]⁺.

HPLC: 98.0%.

[0656] 使用与化合物 76 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 77 (起始原料参见表 1)。

[0657] 实施例 46

[0658]



[0659] 1-(5-(5-溴苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(78)

[0660] 向搅拌中的 AS (如实施例 15 第一步中制备; 500mg, 2.06mmol) 在 THF-H₂O (4:1, 20mL) 的溶液中加入化合物 X (675mg, 2.06mmol) 和 Na₂CO₃ (240mg, 2.20mmol), 将反应混合物用惰性气体吹扫 20min。在 RT 下加入 Pd(PPh₃)₄ (118mg, 0.10mmol), 将反应混合物再吹扫 20min。将得到的反应混合物逐渐加热至 65℃, 并搅拌 6h; 通过 TLC 监测反应进程。然后将反应混合物通过 Celite® 垫过滤, 并将 Celite® 饼用 EtOAc (3x20mL) 洗涤。将滤液用水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 5%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到浓浆状化合物 AU (220mg, 0.49mmol, 24%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.82 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.18 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 3.47 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.98 (d, J=5.0Hz, 1H)。

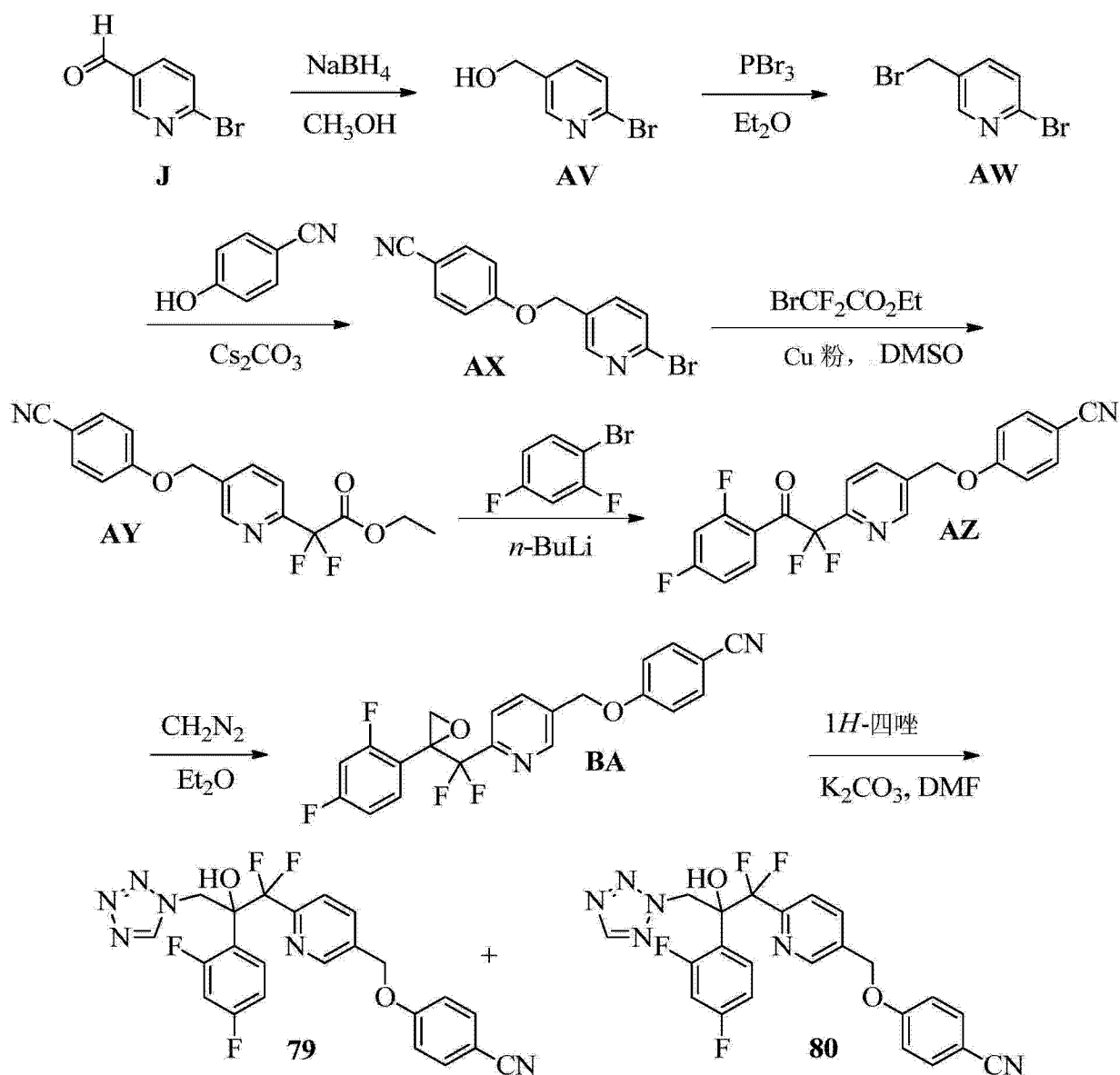
[0661] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物 AU (220mg, 0.49mmol) 在干燥 DMF (5mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (52mg, 0.74mmol), 然后加入 K₂CO₃ (67mg, 0.49mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65℃, 并搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 然后用冰水 (30mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 30-35%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到米白色固体 78 (120mg, 0.23mmol, 47%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.18 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.59 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.11 (d, J=14.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 516 [M+2]⁺。HPLC: 98.6%。

[0662] 78 的对映异构体的手性制备 HPLC 分离

[0663] 使用 CHIRALPAK[®] IC 柱(250x20mm, 5 μ ; 流动相(A) 正己烷 - (B) EtOH (A:B=80:20), 流速 15mL/min), 通过正相制备 HPLC 分离 78 的对映异构体(460mg), 得到米白色固体 78-(+) (75mg)。

[0664] 实施例 47

[0665]



[0666] 4-((6-(2-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苄腈(79)和4-((6-(2-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(2H-四唑-2-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苄腈(80)

[0667] 在 0℃ 下向搅拌中的化合物 J (如实施例 17 第一步中制备; 2.0g, 10.75mmol) 在 CH₃OH (30mL) 中的溶液中分批加入 NaBH₄ (0.53g, 13.97mmol), 将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1h。反应完成之后(通过 TLC 确定), 减压除去 CH₃OH, 将反应混合物用冰水(75mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x75mL) 萃取。将合并的有机层用水(75mL) 和盐水(75mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 40%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到黄色固体状的化合物 AV (1.4g, 7.44mmol, 69%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.35(s, 1H), 7.59(

dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J=6.0$ Hz, 0H). MS (ESI): m/z 188 [M^+].

[0668] 在 0°C 下向搅拌中的化合物 AV (1.0g, 5.31mmol) 在 Et_2O (20mL) 中的溶液中加入三溴化磷 (PBr_3 ; 1.5mL, 15.95mmol), 将反应混合物在 RT 下搅拌 1h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物用冰水 (30mL) 淬灭, 用饱和 NaHCO_3 调节至 $\text{pH} \sim 8$, 并用 EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 10% EtOAc /己烷洗脱), 得到无色液体状的化合物 AW (0.83g, 3.30mmol, 62%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H).

[0669] 在 RT 下向搅拌中的 4-羟基苯甲腈 (0.39g, 3.30mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.62g, 4.96mmol) 在 DMF (10mL) 中的混悬液中加入化合物 AW (0.83g, 3.30mmol), 将混合物搅拌 4h。反应完成之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物用冰水 (25mL) 淬灭, 并用 EtOAc (4x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 10% EtOAc /己烷洗脱), 得到淡黄色固体状的化合物 AX (0.90g, 3.11mmol, 94%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64–7.61 (m, 3H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H). MS (ESI): m/z 291 [$M+2$] $^+$.

[0670] 在 RT 下向搅拌中的铜粉 (1.55g, 6.22mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混悬液中加入 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (0.63g, 3.11mmol), 将混合物搅拌 1h。向反应混合物中加入化合物 AX (0.9g, 3.11mmol) 在 DMSO (5mL) 中的溶液, 并在 RT 下继续搅拌 16h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液 (100mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 25% EtOAc /己烷洗脱), 得到淡黄色固体状的化合物 AY (0.5g, 1.5mmol, 49%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 334 [$M+2$] $^+$.

[0671] 在 -78°C 下向搅拌中的 1-溴-2,4-二氟苯 (348mg, 1.80mmol) 在 Et_2O (10mL) 中的溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (己烷中 1.6M; 0.7mL, 1.80mmol), 将混合物在惰性气氛中搅拌 30min。在 -78°C 下向反应混合物中加入化合物 AY (500mg, 1.50mmol) 在 Et_2O (30mL) 中的溶液, 并继续搅拌 2h。反应完成后(通过 TLC 确定), 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液 (100mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到近褐色液体状的 AZ 粗品 (1.5g)。将该粗材料不经进一步的提纯用于下一步。MS (ESI): m/z 401 [$M+H$] $^+$.

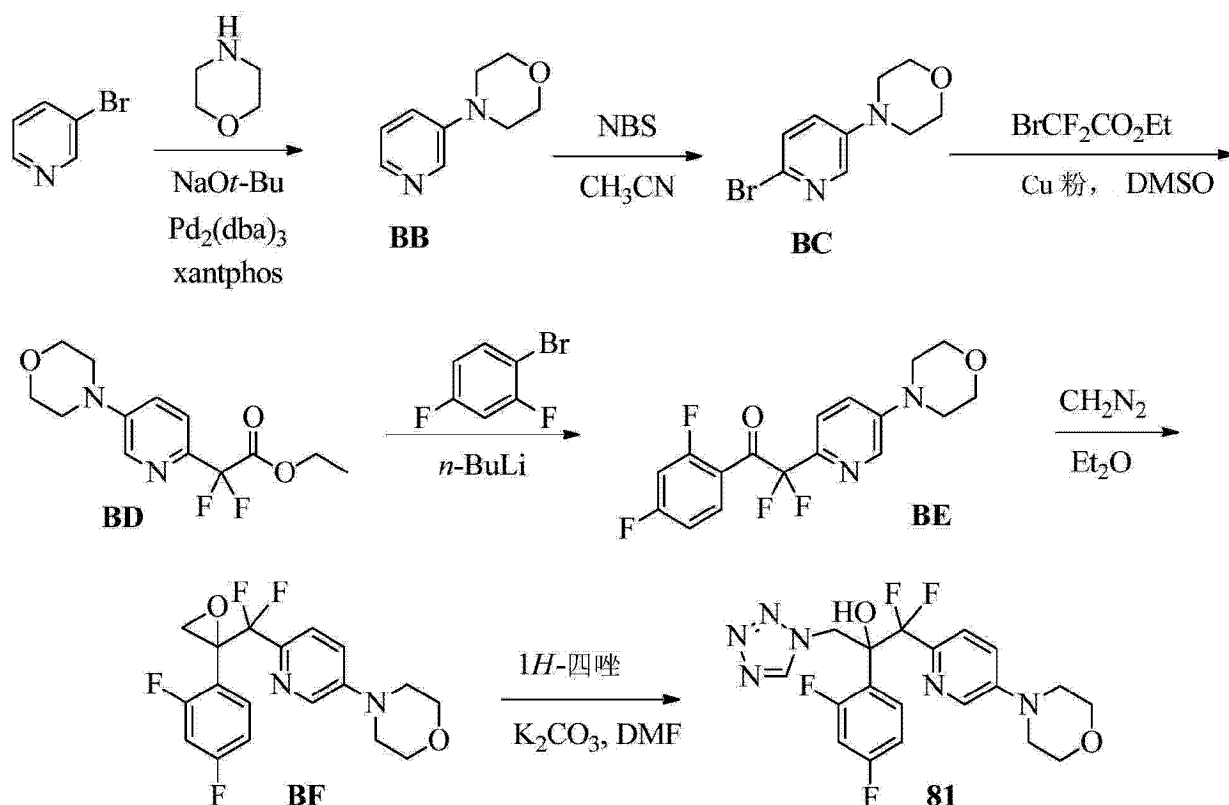
[0672] 在 -5°C 下向搅拌中的 AZ 粗品 (650mg, 粗品) 在 Et_2O (100mL) 中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷 [通过以下方法制备: 在 0°C 下将 NMU (1.67g, 16.25mmol) 溶解在 10%KOH 溶液 (100mL) 和 Et_2O (100mL) 的 1:1 混合物中, 然后将有机层分离, 并用 KOH 片干燥有机层], 将混合物搅拌 2h。使得到的反应混合物升温至 RT, 并继续搅拌 16h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 25% EtOAc /己烷洗脱), 得到黄色液体状的化合物 BA (250mg, 0.60mmol, 37%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 3H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H).

), 6.86–6.71 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.45 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J=5.2$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 415 $[M+H]^+$.

[0673] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 BA (250mg, 0.60mmol) 在干燥 DMF (8mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (62.5mg, 0.90mmol), 然后加入 K_2CO_3 (83.3mg, 0.60mmol)。将反应混合物加热至 65°C, 并搅拌 16h。反应完成之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物用冰水淬灭, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯, 得到黄色液体 80 (40mg, 0.15mmol, 13%; 洗脱剂: 35%EtOAc/己烷) 和浓黄色固体 79 (75mg, 0.28mmol, 25%; 洗脱剂: 60%EtOAc/己烷)。化合物 79: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 3H), 7.45 (br s, 0H), 7.40–7.34 (m, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.80–6.65 (m, 2H), 5.52 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H). MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$. HPLC: 97%. 化合物 80: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 3H), 7.44–7.38 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.83–6.67 (m, 2H), 6.63 (br s, 0H), 5.82 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H). MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$. HPLC: 97%.

[0674] 实施例 48

[0675]



[0676] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-吗啉代吡啶-2-基)-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(81)

[0677] 向吗啉(1.08g, 12.4mmol)和3-溴吡啶(1.5g, 9.61mmol)在甲苯(50mL)中的混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ($Pd_2(dba)_3$; 0.2g, 0.22mmol)、xantphos (0.18g, 0.31mmol)、叔丁醇钠($NaOt-Bu$; 1.39g, 14.4mmol)。将反应混合物在 RT 下在惰性气

氛中搅拌 16h。反应完成之后(通过 TLC 确定),将反应混合物用水(50mL)稀释,并用 EtOAc (2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 5%CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱),得到米白色固体状的化合物 BB(0.97g, 5.95mmol, 62%)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.17(d, J=2.0Hz, 2H), 3.87(t, J=5.0Hz, 4H), 3.19(t, J=5.0Hz, 4H). MS(ESI): m/z 165[M+H]⁺.

[0678] 在 0℃下向搅拌中的化合物 BB (0.98g, 5.95mmol)在 CH₃CN (60mL)中的溶液中逐滴加入 CH₃CN (10mL)中的 NBS (1.15g, 6.5mmol),将混合物搅拌 30min。使得到的反应混合物升温至 RT,并继续搅拌 1h。起始原料完全耗尽之后(通过 TLC 确定);将反应混合物用水(20mL)稀释,并用 CH₂Cl₂ (2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 3%CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱),得到淡黄色固体状的化合物 BC (1.1g, 4.52mmol, 74%)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.01(s, 1H), 7.32(d, J=8.5Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.5, 3.0Hz, 1H), 3.86(t, J=5.0Hz, 4H), 3.15(t, J=5.0Hz, 4H). MS(ESI): m/z 244[M+H]⁺.

[0679] 在 RT 下向搅拌中的铜粉(104mg, 3.29mmol)在 DMSO (5mL)中的混悬液中加入 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(167mg, 1.64mmol),将混合物搅拌 1h。向得到的反应混合物中加入化合物 BC(200mg, 0.82mmol),并在 RT 下继续搅拌 16h。反应完成之后(通过 TLC 确定),将反应混合物用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭,并用 CH₂Cl₂ (2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,用无水 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 35%EtOAc/己烷洗脱),得到 BD 的粗品(110mg),将其不经进一步纯化使用。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.27(s, 1H), 7.59(d, J=8.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.5Hz, 1H), 4.37(q, J=7.0Hz, 2H), 3.88(t, J=5.0Hz, 4H), 3.25(t, J=5.0Hz, 4H), 1.33(t, J=7.0Hz, 3H). MS(ESI): m/z 287[M+H]⁺.

[0680] 在 -78℃下向搅拌中的 1-溴-2,4-二氟苯(408mg, 2.11mmol)在 Et₂O (15mL)中的溶液中加入 n-BuLi (己烷中 1.6M; 1.32mL, 2.11mmol),将混合物在惰性气氛中搅拌 1h。在 -78℃下向反应混合物中加入化合物 BD(550mg, 粗品)在 Et₂O(5mL)中的溶液,并继续搅拌 2h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭,并用 CH₂Cl₂ (2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,用无水 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,得到化合物 BE (700mg, 粗品)。将该粗材料不经进一步的提纯用于下一步。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.19(s, 1H), 8.03(d, J=8.5Hz, 1H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 6.84-6.79(m, 1H), 3.86(t, J=5.0Hz, 4H), 3.25(t, J=5.0Hz, 4H). MS(ESI): m/z 355[M+H]⁺.

[0681] 在 0℃下向搅拌中的化合物 BE (0.7g, 粗品)在 Et₂O (100mL)中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷[通过以下方法制备:在 0℃下将 NMU (2.0g, 19.75mmol)溶解在 10%KOH 溶液(100mL)和 Et₂O (100mL)的 1:1 混合物中,然后将有机层分离,并用 KOH 片干燥有机层],将混合物搅拌 2h。使得到的反应混合物升温至 RT,并继续搅拌 16h;通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 30%EtOAc/己烷洗脱),得到黄色浆状的化合物 BF (0.2g, 0.54mmol)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.30(s, 1H), 7.67-7.57(m, 1H), 7.41-7.33(m, 1H), 7.12(d, J=3.5Hz, 1H), 6.84-6.81(m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 3.88(d, J=5.0Hz, 4H), 3.77(d, J=5.0Hz, 1H), 3.25-3.21(m, 4H), 2.96-2.85(m, 1H).

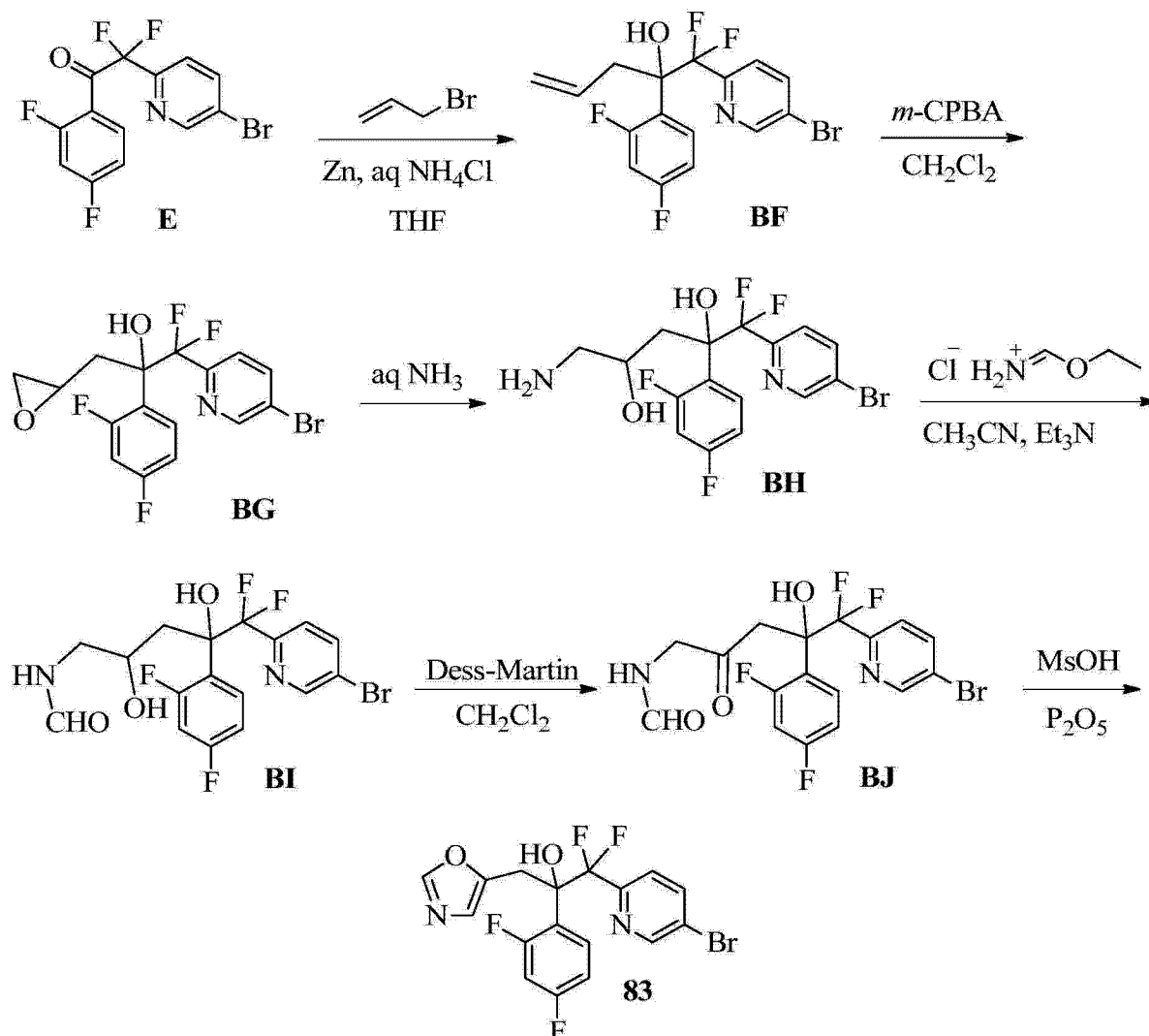
MS (ESI) : m/z 369 $[M+H]^+$.

[0682] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 BF (200mg, 0.54mmol) 在干燥 DMF (8mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (75mg, 1.08mmol), 然后加入 K_2CO_3 (75mg, 0.54mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至 65℃, 并搅拌 16h。起始原料耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至 RT, 用水 (30mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x75mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯 (用 45-60% EtOAc/ 己烷洗脱), 得到 81 (70mg, 0.16mmol, 29%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (br s, 0H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.55 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.25 (s, 4H). MS (ESI) : m/z 440.4 $[M+2]^+$. HPLC: 97%.

[0683] 使用与化合物 81 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 82 (起始原料参见表 1)。

[0684] 实施例 49

[0685]



[0686] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(噁唑-5-基)丙-2-醇 (83)

[0687] 在 RT 下向搅拌中的酮 E (4.8g, 13.90mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液中加入锌粉

(Zn; 2.71g, 41.72mmol), 然后加入烯丙基溴(3.5mL, 41.72mmol), 将混合物搅拌 30min。将反应混合物冷却至 0℃, 并用 30min 逐滴加入饱和 NH_4Cl 溶液(50mL)。将产生的混合物在 RT 下搅拌 2h; 通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤, 并将 Celite[®] 饼用 EtOAc(2x100mL)洗涤。分离出两层, 将水层用 EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 5–6%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到无色油状的化合物 BF(4.5g, 11.53mmol, 85%)。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 8.65(d, J=1.6Hz, 1H), 7.92(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.61–7.50(m, 1H), 7.43(d, J=7.6Hz, 1H), 6.88–6.63(m, 2H), 5.76–5.52(m, 1H), 5.38(s, 1H), 5.20–5.00(m, 2H), 3.30(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 2.61(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H). MS(EI): m/z 390 $[\text{M}]^+$.

[0688] 在 0℃下向搅拌中的化合物 BF(4.0g, 10.25mmol)在 CH_2Cl_2 (100mL)中的溶液中分批加入间氯过氧苯甲酸(m-CPBA; 8.8g, 51.28mmol), 将混合物在 RT 下搅拌 5h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和硫代亚硫酸钠溶液淬灭, 并用 CH_2Cl_2 (2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和 NaHCO_3 溶液(2x150mL)和盐水(150mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 6–7%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到无色粘稠液体状的环氧化物 BG(1.6g, 3.94mmol, 39%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.64(d, J=2.0Hz, 1H), 7.89(dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.65–7.60(m, 1H), 7.39(d, J=8.5Hz, 1H), 6.86–6.77(m, 2H), 5.07(s, 1H), 3.04(dt, J=14.5, 4.5Hz, 1H), 2.93–2.91(m, 1H), 2.65(t, J=4.5Hz, 1H), 2.50–2.48(m, 1H), 1.95(dd, J=14.5, 7.0Hz, 1H). MS(EI): m/z 406 $[\text{M}]^+$.

[0689] 向搅拌中的环氧化物 BG(1.25g, 3.07mmol)在 DMF(3mL)中的溶液中加入氨水(NH_3 ; 过量), 将得到的混合物逐渐加热至 60℃, 并搅拌 3h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 用水(20mL)稀释, 并用 EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到 BH(500mg, 粗品), 将其不经进一步纯化带到下一步。

[0690] 在 RT 下向搅拌中的 BH(500mg, 粗品)在 EtOH(10mL)中的溶液中加入甲亚胺乙酯(ethyl farmamidite)盐酸盐(259mg, 2.36mmol), 将混合物逐渐加热至 80℃, 并搅拌 16h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物冷却至 RT, 减压蒸发挥发物, 将残余物用水(100mL)稀释, 并用 EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(35%EtOAc/ CH_2Cl_2), 得到浓浆状的化合物 BI(110mg, 0.24mmol)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.64(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.91(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.60–7.55(m, 1H), 7.48–7.44(m, 1H), 7.42(d, J=8.0Hz, 1H), 6.86–6.75(m, 2H), 6.34(br s, 1H), 5.99(br s, 1H), 3.76–3.74(m, 1H), 3.45–3.40(m, 1H), 3.33–3.27(m, 1H), 2.73(d, J=14.5Hz, 1H), 2.07–2.02(m, 1H).

[0691] 在 0℃下向搅拌中的化合物 BI(110mg, 0.24mmol)在 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂(129mg, 0.30mmol), 将反应混合物在 RT 下搅拌 16h。通过 TLC 监测反应进程。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 (10mL)和饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10mL)淬灭, 并用 CH_2Cl_2 (2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 30%EtOAc/ CH_2Cl_2 洗脱), 得到浅黄色浓浆状的化合物 BJ(40mg, 0.09mmol, 36%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.65(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.89(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.49–7.43(m, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 6.81–6.73(m, 2H)

, 6.14 (br s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.34 (dd, J=20.0, 4.5Hz, 1H), 4.20 (dd, J=20.0, 4.5Hz, 1H), 3.75 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.33 (dd, J=16.0, 2.5Hz, 1H). MS (EI): m/z 449 [M]⁺.

[0692] 向化合物 BJ (35mg, 0.07mmol) 中加入甲磺酸 (MsOH; 0.4mL)。将混合物逐渐加热至 100℃, 并搅拌 1h, 然后加入五氧化二磷 (P₂O₅; 70mg, 0.24mmol), 在相同温度下继续搅拌 2.5h。通过 TLC 监测反应进程。使反应混合物冷却至 RT, 倒入冰水, 用 15%NaOH 水溶液将 pH 调节至 14, 并将混合物用 EtOAc (2x15mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过制备 HPLC 提纯, 得到浅黄色固体 83 (5mg, 0.01mmol, 15%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88-6.70 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.97 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.75 (d, J=15.5Hz, 1H). MS (EI): m/z 432 [M+H]⁺. HPLC: 45.6%.

[0693] 制备 HPLC 规格:

[0694] 柱: Sunfire C-18 (250x30mm, 10 μ)

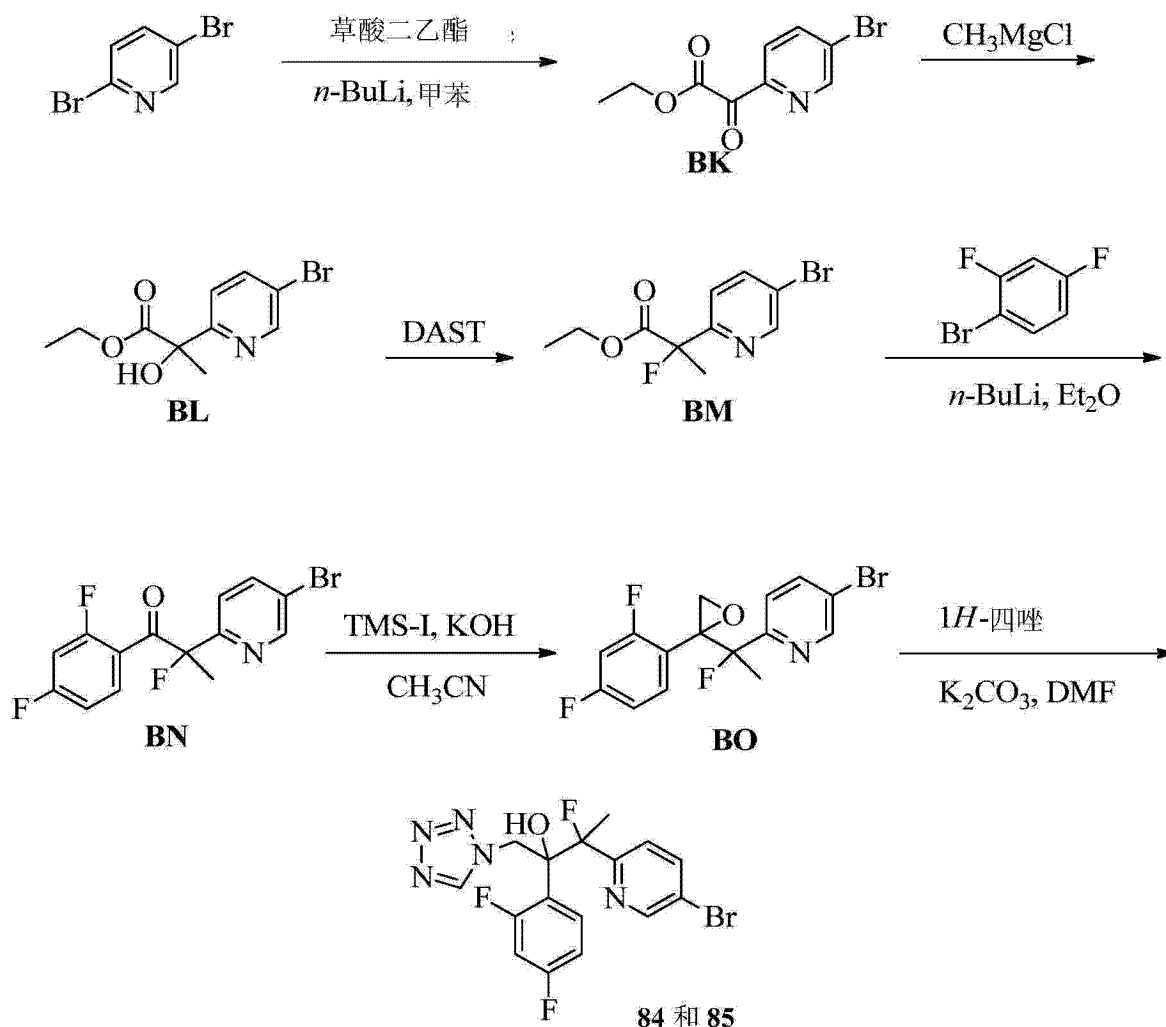
[0695] 流动相: A) CH₃CN; B) 0.1%aq TFA

[0696] 流速: 30mL/min

[0697] 时间 (min)/%B: 0.01/80, 5/80, 25/10

[0698] 实施例 50

[0699]



[0700] 在 -78°C 下在惰性气氛中向搅拌中的 2,5-二溴吡啶 (30g, 126.5mmol) 在甲苯 (1.5L) 中的溶液中逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (己烷中 1.6M; 79mL, 126mmol)。在 -78°C 下搅拌 40min 后, 在 -78°C 下向反应混合物中加入草酸二乙酯 (20.6mL, 126.5mmol), 并继续再搅拌 20min。反应完成之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并用 EtOAc (2x1.0L) 萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗产物。将粗材料通过硅胶柱层析提纯 (用 EtOAc /己烷洗脱), 得到 BK (13g, 50.37mmol, 38%)。 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 8.81 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.17–7.98 (m, 2H), 4.48 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.41 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI): m/z 259 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0701] 在 -5°C 下在惰性气氛中向搅拌中的 BK (13g, 50.3mmol) 在 THF (150mL) 中的溶液中加入甲基氯化镁 (CH_3MgCl , THF 中的 3M 溶液; 15mL, 50.3mmol)。继续搅拌 2h。通过 TLC 监测反应进程。然后将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并用 EtOAc (2x200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗产物。将粗材料通过硅胶柱层析提纯 (用 EtOAc /己烷洗脱), 得到 BL (2.8g, 10.76mmol, 21%)。 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 8.61 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.20 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0702] 在 0°C 下在惰性气氛中向搅拌中的 BL (2.8g, 10.7mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中加入 DAST (3.5mL, 26.5mmol), 将反应混合物在 RT 下搅拌 16h。通过 TLC 监测反应进

程。然后将反应混合物用冰水淬灭,并用 CH_2Cl_2 (2x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。将粗材料通过硅胶柱层析提纯(用 EtOAc/己烷洗脱),得到 BM (2.1g, 7.6mmol, 75%)。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 8.62(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.85(dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.23(q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.95(d, $J_{\text{F-H}}=24.0\text{Hz}$, 3H), 1.24(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). MS(ESI): m/z 276 $[\text{M}]^+$.

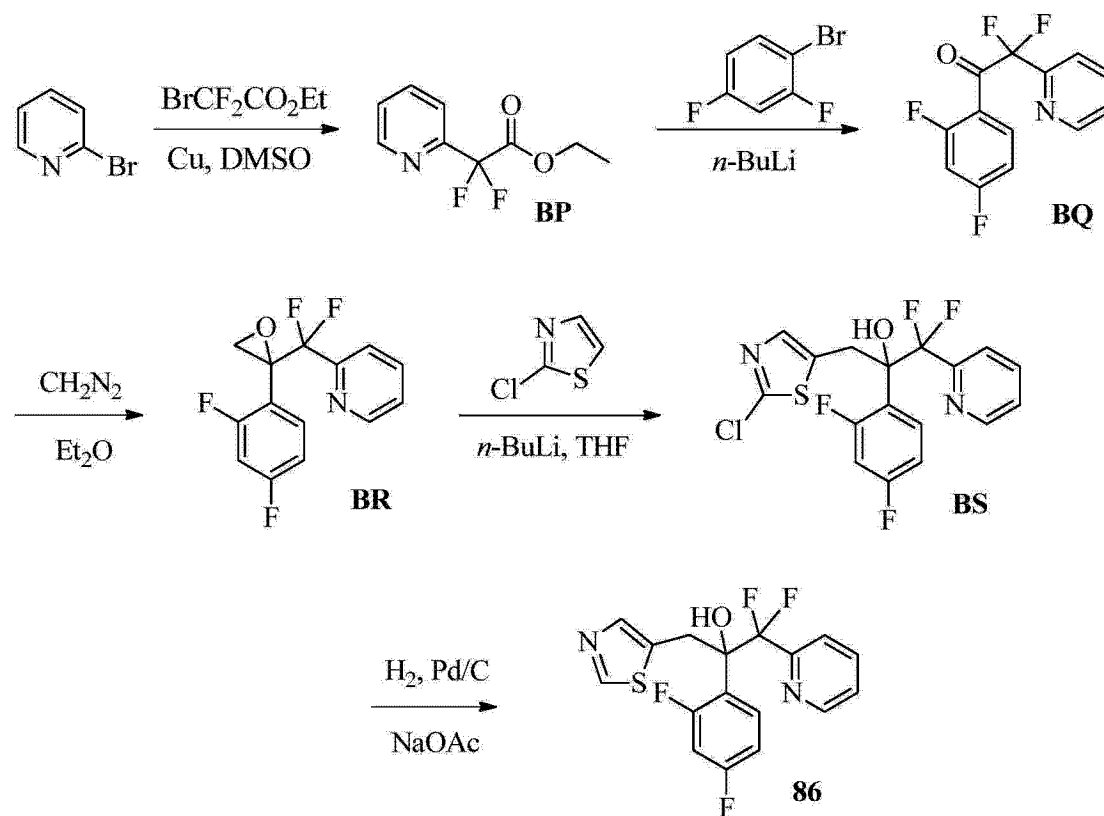
[0703] 在 -78°C 下在惰性气氛中向搅拌中的 1-溴-2,4-二氟苯(0.9mL, 8.01mmol) 在 Et_2O (50mL) 中的溶液中逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 溶液; 5mL, 8.01mmol)。在 -78°C 下搅拌 40min 后,在 -78°C 下向反应混合物中逐滴加入 BM (2.1g, 8.01mmol) 在 Et_2O (50mL) 中的溶液。继续搅拌 20min。反应完成之后(通过 TLC 确定),将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,并用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗产物。将粗材料通过硅胶柱层析提纯(用 EtOAc/己烷洗脱),得到酮 BN (2.15g, 6.24mmol, 77.9%)。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 8.61(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.96(dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.48(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.67(m, 2H), 1.98(d, $J_{\text{F-H}}=24.0\text{Hz}$, 3H). MS(ESI): m/z 343.9 $[\text{M}+1]^+$.

[0704] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的酮 BN (2.1g, 6.10mmol) 在 CH_3CN (30mL) 中的溶液中加入碘代三甲基硅烷(TMS-I; 1.47g, 6.71mmol) 和 KOH (683mg, 12.20mmol)。将得到的反应混合物加热至 70°C , 并搅拌 1.5h; 通过 TLC 监测反应进程。然后将反应混合物用 EtOAc 稀释,搅拌 5min 并过滤; 将滤液减压浓缩,得到粗产物。将粗材料通过硅胶柱层析提纯(用 EtOAc/己烷洗脱),得到作为非对应异构体混合物的环氧化物 B0 (1.92g, 5.36mmol, 88%)。将该产物通过 ^1H -NMR 谱分析确认,并且不经进一步纯化带到下一步。

[0705] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 B0 (250mg, 0.7mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 1H-四唑(73mg, 1.05mmol), 然后加入 K_2CO_3 (96mg, 0.7mmol)。将产生的反应混合物加热至 65°C , 并搅拌 48h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定),将反应混合物冷却至 RT,用水(50mL)稀释,并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯,得到 84 (40mg, 0.09mmol, 13%; 洗脱剂: 32-35%EtOAc/己烷) 和白色固体 85 (40mg, 0.09mmol, 13%; 洗脱剂: 38-40%EtOAc/己烷)。化合物 84: ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.62(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.05(dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.71(m, 1H), 7.66(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(br s, 0H), 6.88-6.78(m, 2H), 5.49(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.26(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 1.49(t, $J_{\text{F-H}}=23.0\text{Hz}$, 3H). MS(ESI): m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 99%. 化合物 85: ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.70(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.72(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.81(m, 2H), 6.64-6.60(m, 1H), 6.48-6.44(m, 1H), 5.72(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 1.93(d, $J_{\text{F-H}}=22.5\text{Hz}$, 3H). MS(ESI): m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 92%.

[0706] 实施例 51

[0707]



[0708] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(吡啶-2-基)-3-(噻唑-5-基)丙-2-醇(86)

[0709] 向铜粉(804mg, 12.6mmol)在DMSO(5mL)中的混悬液中加入2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(1.0mL, 6.30mmol),将混合物在RT下搅拌1小时。然后加入2-溴-吡啶(498mg, 3.15mmol),在RT下继续搅拌15h。通过TLC监测反应进程。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,并用 CH_2Cl_2 (3x25mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用1% EtOAc /己烷洗脱),得到淡黄色液体状的化合物BP(255mg, 1.27mmol, 40%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.66(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.86(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.41(m, 1H), 4.38(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.33(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS(ESI): m/z 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0710] 在 -78°C 下向搅拌中的1-溴-2,4-二氟苯(225mg, 1.11mmol)在 Et_2O (5mL)中的溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (己烷中1.6M; 0.5mL, 1.30mmol),将混合物搅拌30min。在 -78°C 下逐滴加入 Et_2O (5mL)中的化合物BP(216mg, 1.11mmol),将混合物在 -78°C 下搅拌1h。将温度逐渐升高至环境温度,并继续搅拌1h。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,并用 EtOAc (3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用3% EtOAc /己烷洗脱),得到黄色液体状的化合物BQ(115mg, 0.43mmol, 38%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.58(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.10-8.04(m, 1H), 7.92-7.82(m, 2H), 7.43-7.41(m, 1H), 7.00-6.98(m, 1H), 6.83-6.80(m, 1H)。MS(ESI): m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0711] 在 -5°C 下向搅拌中的化合物BQ(100mg, 0.37mmol)在 Et_2O (20mL)中的溶液中加入新鲜制备的重氮甲烷[通过以下方法制备:在 0°C 下将NMU(250mg, 2.43mmol)溶解在10% KOH 溶液(25mL)和 Et_2O (25mL)的1:1混合物中,然后将有机层分离,并用 KOH 片干燥有机层],将混合物搅拌2h。使得到的反应混合物升温至RT,并继续搅拌16h。通过TLC监

测反应进程。将反应混合物减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱层析提纯(用 3-5%EtOAc/己烷洗脱),得到浅黄色固体状的化合物 BR (60mg, 0.21mmol, 57%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.67(d, J=4.0Hz, 1H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.48(d, J=7.5Hz, 1H), 7.40-7.35(m, 2H), 6.84-6.81(m, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 3.46(d, J=5.0Hz, 1H), 2.97(d, J=5.0Hz, 1H). MS(ESI): m/z 284[M+H]⁺.

[0712] 在 -78℃ 下向搅拌中的 2-氯噻唑(213mg, 1.76mmol)在 THF (7mL) 中的溶液中加入 n-BuLi (己烷中 2.5M 溶液; 2mL, 5.30mmol), 将混合物搅拌 10min。在 -78℃ 下加入化合物 BR (500mg, 1.76mmol) 在干燥 THF (3mL) 中的溶液; 然后将反应混合物缓慢升温至 RT, 搅拌 3h。将反应用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭, 并用 EtOAc (2x20mL) 萃取。将有机层用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。通过硅胶柱层析提纯(用 2%CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱), 得到半固体 BS (115mg, 0.28mmol, 16%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.62(d, J=5.0Hz, 1H), 7.84-7.81(m, 1H), 7.55(d, J=7.5Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 6.71-6.67(m, 2H), 4.06(d, J=14.5Hz, 1H), 3.29(d, J=14.5Hz, 1H). MS(ESI): m/z 403[M+H]⁺. HPLC: 94%.

[0713] 向搅拌中的 BS (115mg, 0.28mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液中加入乙酸钠 (NaOAc; 5mg, 0.05mmol) 和 10%Pd/C (10mg), 将混合物在氢气气氛中搅拌 2h。起始原料耗尽之后(通过 TLC 确定), 将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤, 将 Celite[®] 饼用 CH₃OH (20mL) 彻底洗涤。将滤液减压浓缩, 得到粘稠液体 86 (75mg, 0.20mmol, 72%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.61(d, J=4.0Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 7.84-7.81(m, 1H), 7.62-7.60(m, 2H), 7.47-7.42(m, 2H), 7.27-7.24(m, 1H), 6.70-6.64(m, 2H), 4.17(d, J=14.5Hz, 1H), 3.38(d, J=14.5Hz, 1H). MS(ESI): m/z 369[M+H]⁺. HPLC: 96%.

[0714] 86 的对映异构体的手性制备 HPLC 分离

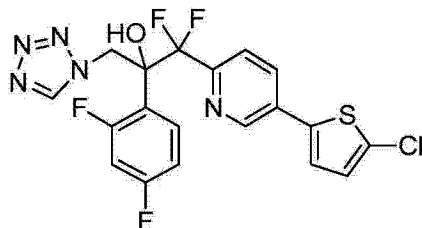
[0715] 使用 CHIRALPAK[®] AD-H 柱 (250x20mm, 5 μ; 流动相(A)正己烷中的 0.1%TFA - (B) EtOH (A:B=80:20), 流速 15mL/min) 通过正相制备 HPLC 分离 86 的对映异构体 (60mg, 0.16mmol), 得到米白色固体 86-(-) (22mg, 0.05mmol)。

[0716] 分析数据:

[0717] 手性 HPLC: 98.5%ee, R_t=10.90min (CHIRALPAK[®] IA 柱, 250x4.6mm, 5 μ; 流动相(A)正己烷 - (B) EtOH (A:B=80:20); 流速 1.00mL/min)。旋光度: [α]_D²⁵: -2.2° (c=0.1%, CH₃OH 中)。

[0718] 实施例 52

[0719]



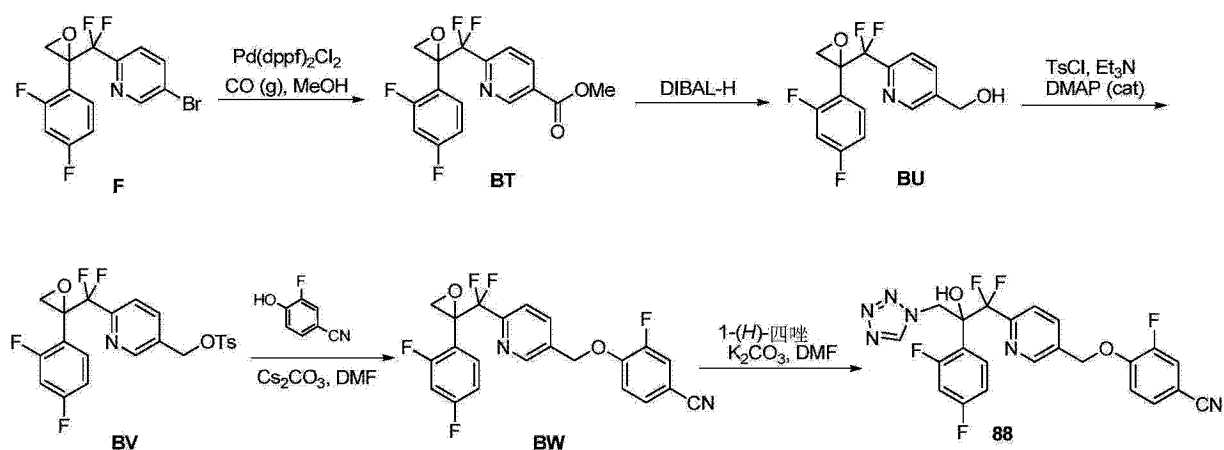
[0720] 1-(5-(5-氯苯硫-2-基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(87)

[0721] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物 F (0.25g, 0.69mmol) 在 THF/H₂O (30mL, 2:1) 中的溶液中加入 Na₂CO₃ (0.36g, 0.34mmol), 然后加入 5-氯-噻吩-2-硼酸 (0.13g, 0.80mmol)。用氮气吹扫 30min 后, 在惰性气氛中向反应混合物中加入 Pd(PPh₃)₄ (79mg, 0.69mmol)。将得到的反应混合物逐渐加热至回流, 加热 16h。起始原料耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物冷却至室温, 并将水层用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。将粗材料通过柱层析提纯 (SiO₂, 100-200 目; 用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到浆状的偶联产物 (50mg, 0.12mmol, 18%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.81 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.41 (q, J=8.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.84 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.75 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.47 (d, J=4.5Hz, 1H), 2.99 (d, J=4.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 400 [M⁺+1]。

[0722] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的偶联产物 (0.12g, 0.30mmol) 在干燥 DMF (3mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (25mg, 0.36mmol), 然后加入 K₂CO₃ (41mg, 0.30mmol)。将反应混合物逐渐加热至 65°C, 并搅拌 16h。将反应混合物用水稀释, 并用 EtOAc (2x25mL) 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。得到的粗材料通过柱层析提纯 (SiO₂, 100-200 目; 用 EtOAc/ 己烷洗脱), 得到淡黄色半固体 87 (50mg, 0.10mmol, 35%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.35 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.60 (d, J=14.5Hz, 1H), 5.12 (d, J=14.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 470 [M⁺+1]。HPLC: 96.22%。

[0723] 实施例 53

[0724]



[0725] 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-氟苄腈(88)

[0726] 在 RT 下在加压反应容器中在氩气气氛中将化合物 F (5.0g, 13.8mmol)、Et₃N (3.48g, 34.5mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (2.0g, 2.73mmol) 在 MeOH-CH₃CN (4:1, 100mL) 中的混合物搅拌 15min。向该溶液中充入一氧化碳(CO)气体至 80psi, 并在 70°C 下保持反应 16h。起始原料完全耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物通过 Celite[®] 垫过滤, 并用 EtOAc (3x50mL) 洗涤。将滤液减压浓缩, 得到粗材料。将粗材料通过硅胶柱层析提纯 (用 10%EtOAc/ 己烷洗脱), 得到黄色固体状的化合物 BT (4.0g, 11.7mmol, 85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.2

4 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$, 1H) 7.39–7.33 (m, 1H), 6.86–6.80 (m, 1H), 6.75–6.70 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=5.0$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 342 $[M+H]^+$.

[0727] 在 -78°C 下在惰性气氛中向搅拌中的 BT (3.5g, 10.26mmol) 在 DCM (80mL) 中的溶液中加入 DIBAL-H (18mL, 30.6mmol; 甲苯中 1.7M), 然后将反应混合物在 RT 下搅拌 6h。起始原料完全耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液 (100mL) 淬灭, 并用 DCM (3x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到 BU 粗品 (3.5g), 将其不经提纯带到下一步。

[0728] 在 0°C 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 BU (1.0g, 粗品) 在 DCM (20mL) 中的溶液中加入对甲苯磺酰氯 (TsCl; 0.91g, 4.79mmol)、 Et_3N (0.64g, 6.38mmol) 和 DMAP (cat), 并在相同的温度下保持 1h。起始原料完全耗尽之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物用冰水 (40mL) 稀释, 并用 DCM (2x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和 NaHCO_3 溶液 (50mL)、水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗材料。将粗材料通过硅胶柱层析提纯 (洗脱剂: 15% EtOAc/己烷), 得到红色固体状的化合物 BV (0.85g, 1.82mmol)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 3H), 6.85–6.80 (m, 1H), 6.76–6.71 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.39 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

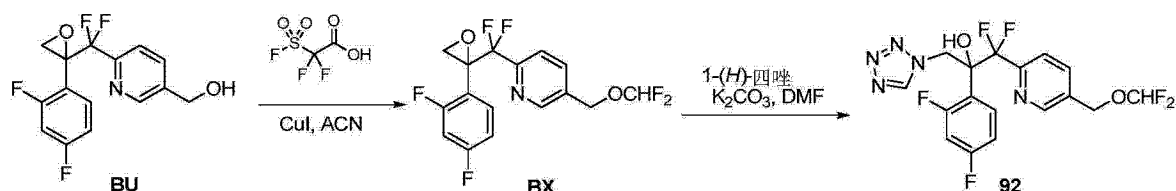
[0729] 在 RT 下向搅拌中的 3-氟-4-羟基苯甲腈 (73.3mg, 0.53mmol) 和 Cs_2CO_3 (261mg, 0.80mmol) 在 DMF (8mL) 中的混悬液中加入化合物 BV (250mg, 0.53mmol), 并搅拌 4h。反应完成之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物用冰水 (25mL) 淬灭, 并用 EtOAc (4x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到粗品。将粗材料通过硅胶柱层析提纯 (洗脱剂: 30% EtOAc/己烷), 得到淡黄色固体状的化合物 BW (200mg, 0.463mmol, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45–7.38 (m, 3H), 7.07 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.84–6.79 (m, 1H), 6.76–6.71 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.45 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=5.0$ Hz, 1H)。

[0730] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 BW (250mg, 0.57mmol) 在干燥 DMF (8mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (60mg, 0.87mmol), 然后加入 K_2CO_3 (80mg, 0.57mmol)。将反应混合物加热至 65°C , 并搅拌 16h。反应完成之后 (通过 TLC 确定), 将反应混合物用冰水淬灭, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。得到粗品。将粗材料通过硅胶柱层析提纯 (洗脱剂: 60% EtOAc/己烷), 得到米白色半固体 88 (40mg, 0.079mmol, 13.9%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46–7.36 (m, 4H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.79–6.75 (m, 1H), 6.70–6.67 (m, 1H), 5.51 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.18 (d, $J=14.5$ Hz, 1H)。 MS (ESI): m/z 503 $[M+H]^+$ 。

[0731] 使用与化合物 88 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 89–91 (起始原料参见表 1)。

[0732] 实施例 54

[0733]



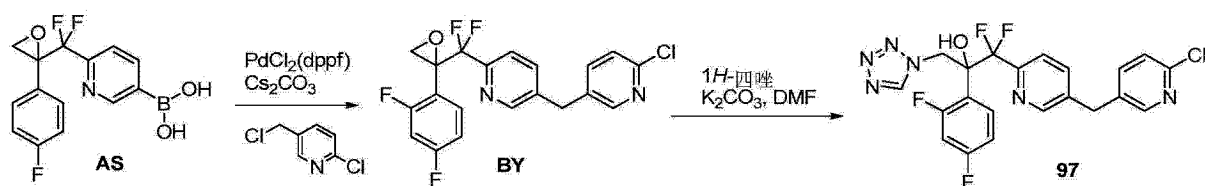
[0734] 1-(5-((二氟甲氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(92)

[0735] 在RT下在惰性气氛中向搅拌中的化合物BU(400mg, 1.27mmol)在CH₃CN(12mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(CuI; 24mg, 0.12mmol), 然后加热至60℃, 加热10min。向上述反应混合物中逐滴加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(0.26mL, 2.5mmol), 并继续保持60℃的温度4h。起始原料完全耗尽之后(通过TLC确定), 将反应混合物用冰水(30mL)稀释, 并用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并减压浓缩, 得到粗品。将粗材料通过硅胶柱层析提纯(洗脱剂: 15%EtOAc/己烷), 得到略带红色的液体状化合物BX(200mg, 0.55mmol, 43%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.64(d, J=2.0Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.34(m, 1H), 6.85-6.76(m, 1H), 6.74-6.71(m, 1H), 6.35(t, J=73.2Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 3.44(d, J=5.2Hz, 1H), 2.97(d, J=5.2Hz, 1H)。MS(ESI): m/z 364[M+H]⁺。

[0736] 在RT下在惰性气氛中向搅拌中的环氧化物BX(200mg, 0.55mmol)在干燥DMF(6mL)中的溶液中加入K₂CO₃(75mg, 0.55mmol), 然后加入1H-四唑(57mg, 0.82mmol)。将得到的反应混合物加热至65℃, 并搅拌16h。通过TLC监测反应进程。将反应用冰水(30mL)稀释, 并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并减压浓缩。得到粗品。将粗材料通过硅胶柱层析提纯(洗脱剂: 40%EtOAc/己烷), 得到米白色固体92(45mg, 0.103mmol, 19%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.74(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.82(d, J=7.5Hz, 1H), 7.60(d, J=7.5Hz, 1H), 7.47(s, 1H, OH), 7.34-7.29(m, 1H), 6.78-6.73(m, 1H), 6.67-6.64(m, 1H), 6.35(t, J=73.0Hz, 1H), 5.57(d, J=15.0Hz, 1H), 5.12(d, J=15.0Hz, 1H), 4.96(s, 2H)。MS(ESI): m/z 434[M+H]⁺。

[0737] 实施例 55

[0738]



[0739] 1-(5-((6-氯吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇(97)

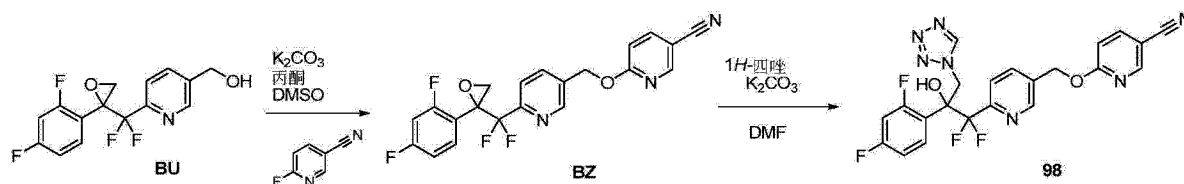
[0740] 向搅拌中的硼酸AS(如实施例15第一步中制备; 532mg, 1.63mmol)和2-氯-5-(氯甲基)吡啶(220mg, 1.36mmol)在甲苯:乙醇(2:1)(0.1M)中的溶液中加入碳酸铯(1.10g, 3.39mmol), 用氩气吹扫5min, 然后加入PdCl₂(dppf)(100mg, 0.136mmol), 用氩气再吹扫5min。然后将反应混合物加热至100℃, 加热1h。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用H₂O洗涤。将有机层减压浓缩。将得到的残余物通过硅胶柱层析提纯, 得到

250mg BY (收率 44%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.625(s, 1H), δ 8.374–8.380(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), δ 7.765–7.790(dd, $J=6.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.704–7.731(dd, $J=6.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), δ 7.358–7.483(m, 3H), δ 7.193–7.249(m, 1H), δ 7.046–7.088(m, 1H), δ 3.38(s, 1H), δ 3.13(s, 1H), δ 4.078(s, 2H). LCMS m/z 408.08 $[\text{M-H}]^+$.

[0741] 在 RT 下在惰性气氛中向搅拌中的化合物 BY (250mg, 0.61mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 1H-四唑 (64mg, 0.92mmol), 然后加入 K_2CO_3 (127mg, 0.92mmol)。将反应混合物加热至 60°C , 加热 16h。将反应混合物用冰水 (20mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。将得到的粗材料通过柱层析提纯 (SiO_2 , 100–200 目), 得到 115mg (收率 39%) 褐色粘性液体状的题述化合物 97。 ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.12(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.38(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.79(dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.40(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.24(s, 1H), 7.23–7.12(m, 2H), 6.87(td, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.62(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 5.06(d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.08(s, 2H). ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3) δ -103.65, -104.14(m), -104.84(d, $J=17.6\text{Hz}$), -105.77(d, $J=17.6\text{Hz}$), -108.09(dt, $J=16.1, 8.0\text{Hz}$), -109.63(d, $J=38.6\text{Hz}$), -110.56(d, $J=39.2\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 479.1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[0742] 实施例 56

[0743]



[0744] 6-((6-((2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1H-四唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)甲氧基)烟腈(98)

[0745] 在 N_2 气氛中在干燥的 25mL 瓶中向磁力搅拌中的 (6-((2-(2,4-二氟苯基)环氧乙烷-2-基)二氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(实施例 53 中的 BU; 156mg, 0.498mmol) 在丙酮 (2.490mL) 中的混合物中加入 K_2CO_3 (138mg, 0.996mmol)。加入 6-氟烟腈 (73.0mg, 0.598mmol), 将反应混合物在 RT 下搅拌 2 小时, 但观察不到反应进程。加入 DMSO (1mL), 将反应混合物在 RT 下搅拌过夜。HPLC-MS 指示反应完成 ~ 50%。将反应混合物加热至 55°C , 加热 6 小时, 这时, TLC 和 HPLC-MS 指示反应几乎完全。将粗材料用冰水和醚稀释, 分离出层。将水层再用醚萃取, 将合并的醚萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发。将粗的残余物在硅胶上提纯 (40 克柱, 用 15 分钟梯度至 20%EA/Hex, 保持 20 分钟), 得到化合物 BZ。白色蜡状固体, 收率 = 200mg (92%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.75(s, 1H), 8.49(dd, $J=2.4, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.84(dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 2H), 7.51(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.39(dd, $J=14.7, 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.91(dd, $J=8.7, 0.6\text{Hz}$, 1H), 6.84(ddd, $J=7.8, 2.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.78–6.70(m, 1H), 5.51(s, 2H), 3.44(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.01–2.94(m, 1H). ^1H -去耦 ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -107.07(d, $J=9.5\text{Hz}$), -107.54(d, $J=9.5\text{Hz}$), -107.75(d, $J=8.2\text{Hz}$), -107.98(d, $J=8.2\text{Hz}$), -108.67(d, $J=8.2\text{Hz}$), -109.35(dd, $J=17.7, 9.5\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 416.9 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[0746] 在 N_2 气氛中在干燥的 25mL 瓶中向磁力搅拌中的 6-((6-((2-(2,4-二氟苯基)环氧乙烷-2-基)二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)烟腈(BZ; 200mg, 0.482mmol) 和 1H-四唑

(67.5mg, 0.963mmol) 在干燥 DMF (4.815mL) 中的混合物中加入 K_2CO_3 (133mg, 0.963mmol)。将反应混合物在 55°C 下搅拌 36 小时, 然后冷却至 RT, 并用冰水和醚稀释。分离出层, 将水层再用醚萃取 (2x)。将合并的醚萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发。将粗的残余物在硅胶上提纯 (40 克柱, 用 15 分钟梯度至 40%EA/Hex, 保持 10 分钟, 然后在 80%EA/Hex 下 10min, 监测 240 和 254nm)。蒸发分别的产物部分, 得到污染有 DMF 的题述化合物。将材料用水稀释, 用醚萃取 3x, 将合并的醚萃取物用 pet. 醚稀释, 并用饱和 NH_4Cl (2x) 和盐水 (1x) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并蒸发, 得到 98。收率 = 62mg (25.2%), 白色泡沫。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (td, $J=9.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.76 (ddd, $J=12.0, 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.71–6.61 (m, 1H), 5.56 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.13 (dd, $J=14.2, 1.1$ Hz, 1H). 1H -去耦 ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -103.83 (ddd, $J=42.2, 17.0, 10.2$ Hz), -104.20 (d, $J=16.3$ Hz), -104.89 (d, $J=16.3$ Hz), -107.90–108.07 (m), -110.92 (dd, $J=262.9, 42.2$ Hz). MS (ESI): m/z 486.1 (M+H) $^+$.

[0747] 使用与化合物 98 相同的条件, 制备表 1 中的化合物 99 和 100 (起始原料参见表 1)。

[0748] 分析 HPLC 方法 (包括在表 2 中)

[0749] 方法 A 规格:

[0750] 柱: Aquity BEH C-18 (50x2.1mm, 1.7 μ)

[0751] 流动相: A) CH_3CN ; B) 0.025%aq TFA

[0752] 流速: 0.50mL/min

[0753] 时间 (min) / %B: 0.01/90, 0.5/90, 3/10, 6/10

[0754] 方法 B 规格:

[0755] 柱: Eclipse XDB C-18 (150x4.6mm, 5.0 μ)

[0756] 流动相: A) CH_3CN ; B) 5 毫摩尔 (mM) 乙酸

[0757] 流速: 1.0mL/min

[0758] 时间 (min) / %B: 0.01/80, 2/80, 15/10, 15.01/ 停止

[0759] 方法 C 规格:

[0760] 柱: Eclipse XDB C-18 (150x4.6mm, 5.0 μ)

[0761] 流动相: A) CH_3CN ; B) 5mM 乙酸铵 (NH_4OAc)

[0762] 流速: 1.0mL/min

[0763] 时间 (min) / %B: 0.01/80, 3/80, 10/10, 20/10

[0764] 方法 D 规格:

[0765] 柱: Develosil ODS-HG-3 (50x4.6mm)

[0766] 流动相: A) CH_3CN ; B) 10mM NH_4OAc

[0767] 流速: 1.0mL/min

[0768] 时间 (min) / %B: 0.01/90, 1/90, 4/10, 10/10

[0769] 方法 E 规格:

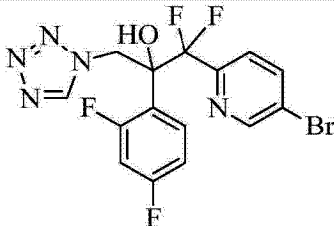
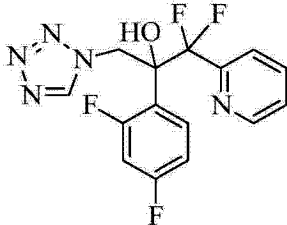
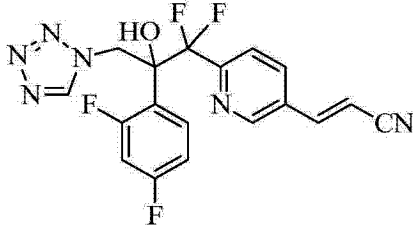
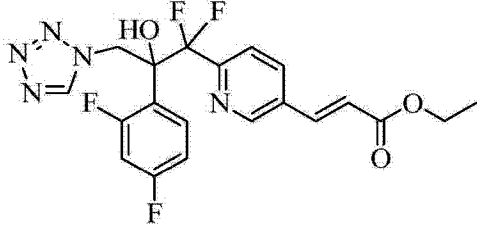
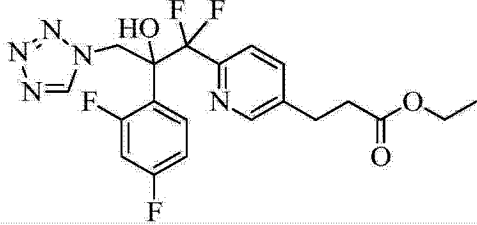
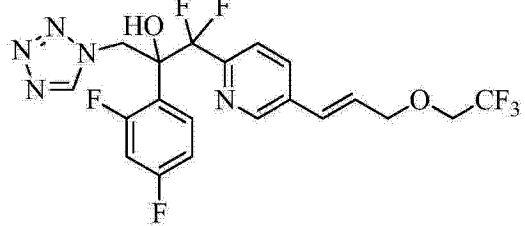
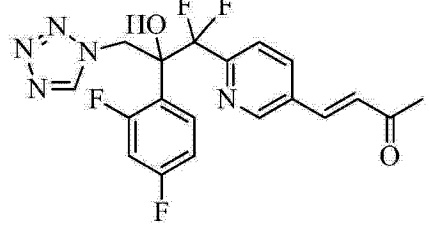
[0770] 柱: Kromasil C-18 (250x4.6mm, 5 μ)

[0771] 流动相: 正己烷:IPA (90:10)

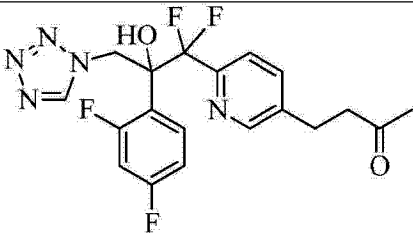
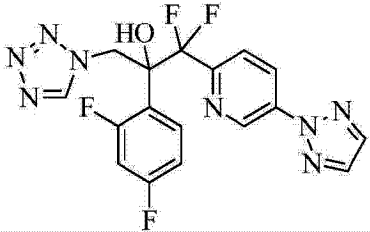
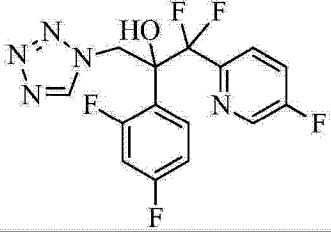
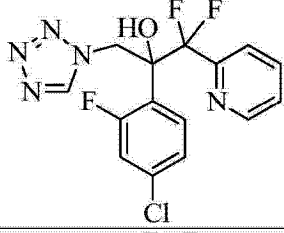
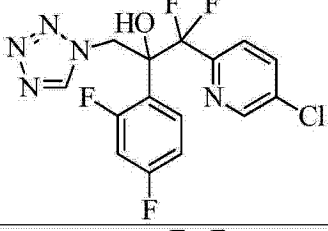
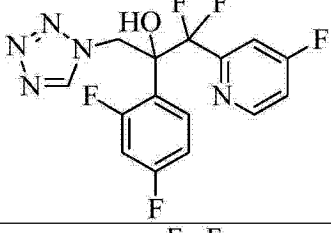
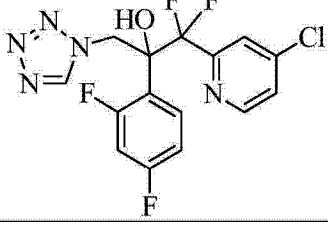
- [0772] 流速 :1.00mL/min
- [0773] 时间 :35min
- [0774] 方法 F 规格 :
- [0775] 柱 :Kromasil C-18 (250x4.6mm, 5 μ)
- [0776] 流动相 :CH₃CN - 0.1%TFA, 水中 (40 :60)
- [0777] 流速 :1.00mL/min
- [0778] 时间 :40min
- [0779] 方法 G 规格 :
- [0780] 柱 :Zorbax SB-C18 (150x4.6mm, 5 μ)
- [0781] 流动相 :A) CH₃CN ;B) 50mM NH₄OAc
- [0782] 流速 :1.00mL/min
- [0783] 时间(min) /%B :0.01/90, 3/90, 10/10, 25/10
- [0784] 方法 H 规格 :
- [0785] 柱 :Zorbax SB-C18 (150x4.6mm, 5 μ)
- [0786] 流动相 :A) CH₃CN ;B) 0.1%TFA, 水中
- [0787] 流速 :1.00mL/min
- [0788] 时间(min) /%B :0.01/90, 3/90, 10/10, 25/10
- [0789] 方法 I 规格 :
- [0790] 柱 :Atlantis d-C18 (250x4.6mm, 5 μ)
- [0791] 流动相 :A) CH₃CN ;B) 0.1%TFA, 水中
- [0792] 流速 :1.00mL/min
- [0793] 时间(min) /%B :0.01/90, 2/90, 6/50, 10/20, 15/20
- [0794] 方法 J 规格 :
- [0795] 柱 :Aquity UPLC BEH C-18 (50x2.1mm, 1.7 μ)
- [0796] 流动相 :A) CH₃CN ;B) 5mM NH₄OAc
- [0797] 流速 :0.30mL/min
- [0798] 时间(min) /%B :0.01/90, 1/90, 4/50, 6/10, 10/10
- [0799] 方法 K 规格 :
- [0800] 柱 :Aquity BEH Phenyl (100x2.1mm, 1.7 μ)
- [0801] 流动相 :A) CH₃CN - 10mM NH₄OAc (90 :10) ;B) 10mM NH₄OAc - CH₃CN (90 :10)
- [0802] 流速 :0.30mL/min
- [0803] 时间(min) /%B :0.01/90, 1/90, 6/10, 10/10
- [0804] 方法 L 规格 :
- [0805] 柱 :Aquity BEH Phenyl (100x2.1mm, 1.7 μ)
- [0806] 流动相 :A) CH₃CN ;B) 5mM NH₄OAc
- [0807] 流速 :0.30mL/min
- [0808] 时间(min) /%B :0.01/90, 1/90, 4/50, 6/10, 10/10
- [0809] 方法 M 规格 :
- [0810] 柱 :Aquity UPLC BEH C-18 (50x2.1mm, 1.7 μ)

- [0811] 流动相 :A) CH₃CN ;B) 0.025%aq TFA
- [0812] 流速 :0.30mL/min
- [0813] 时间(min) /%B :0.01/90, 1/90, 6/10, 10/10
- [0814] 方法 N 规格 :
- [0815] 柱 :Zorbax C18 (150x4.6mm, 5 μ)
- [0816] 流动相 :A) CH₃CN ;B) 0.1%TFA, 水中
- [0817] 流速 :1.00mL/min
- [0818] 时间(min) /%B :0.01/95, 3/95, 10/10, 24/10
- [0819] 方法 O 规格 :
- [0820] 柱 :X-Bridge, C₁₈, 3.5 μ m, 4.6X75mm
- [0821] 流动相 :A) 乙腈 ;B) 5mM NH₄OAc
- [0822] 流速 :0.8mL/min
- [0823] 时间(min) /%B :0/98, 1.5/98, 3/10, 7/10, 8.01/98
- [0824] 方法 P 规格 :
- [0825] 柱 :Acquity UPLC™ BEH, C₁₈, 1.7 μ m, 2.1X50mm
- [0826] 流动相 :A) 0.1%TFA, 乙腈中 ;B) 0.1%TFA, H₂O 中
- [0827] 流速 :0.4mL/min
- [0828] 时间(min) /%B :0/100, 1.8/100, 3.8/25, 4.5/5, 6/5, 6.01/100
- [0829] 方法 Q 规格 :
- [0830] 柱 :X-Bridge, C₁₈, 3.5 μ m, 4.6X75mm
- [0831] 流动相 :A) 乙腈 ;B) 5mM NH₄OAc
- [0832] 流速 :0.8mL/min
- [0833] 时间(min) /%B :0/100, 2/55, 2.8/5, 6.8/5, 7.5/100
- [0834] 方法 R 规格 :
- [0835] 柱 :Symmetry, C₁₈, 3.5 μ m, 4.6X50mm
- [0836] 流动相 :A) 乙腈 ;B) 0.1%TFA, H₂O 中
- [0837] 流速 :0.8mL/min
- [0838] 时间(min) /%B :0/98, 2/98, 4/10, 6/10, 6.5/2, 8/2, 8.01/98
- [0839] 方法 S 规格 :
- [0840] 柱 :X-Select, C₁₈, 3.5 μ m, 4.6X50mm
- [0841] 流动相 :A) 0.1%TFA, 乙腈中 ;B) 0.1%aq. TFA
- [0842] 流速 :0.8mL/min
- [0843] 时间(min) /%B :0/90, 2/90, 5/35, 8.0/35, 8.5/5, 10/5, 10.01/90
- [0844] 方法 T 规格 :
- [0845] 柱 :Acquity UPLC™ BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1X30mm
- [0846] 流动相 :A) 0.03%aq. AcOH ;B) 0.03%AcOH, 乙腈中
- [0847] 流速 :1.3mL/min
- [0848] 时间(min) /%B :梯度从 0/5 至 0.8/95 保持至 1.5/95
- [0849] 方法 U 规格 :

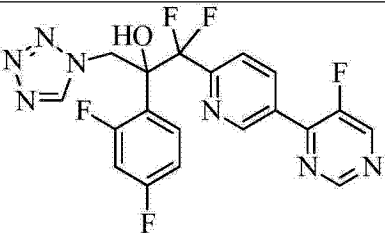
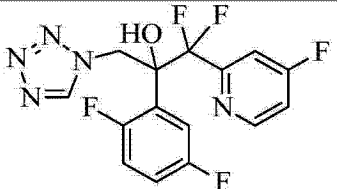
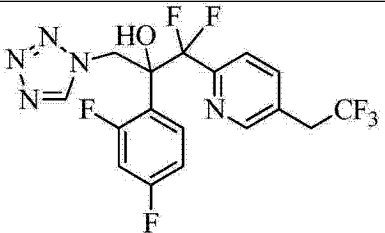
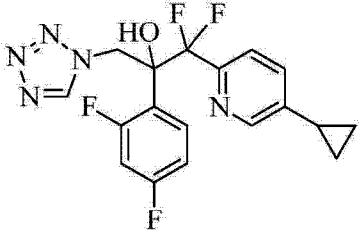
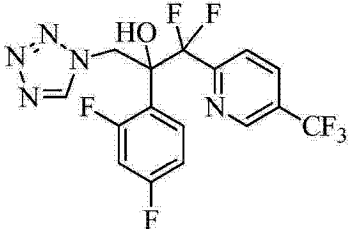
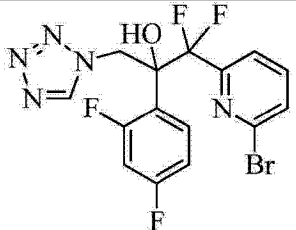
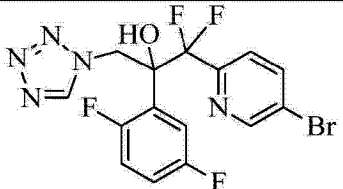
- [0850] 柱:Acquity UPLC™ BEH, C₁₈, 1.7 μm, 2.1X50mm
- [0851] 流动相:A) 0.1%TFA, 乙腈中 ;B) 0.1%aq. TFA
- [0852] 流速:0.5mL/min
- [0853] 时间(min) /%B :0/90, 0.7/90, 2/15, 4/15, 4.01/90
- [0854] 方法 V 规格:
- [0855] 柱:X-Bridge, C₁₈, 3.5 μm, 4.6X75mm
- [0856] 流动相:A) 乙腈 ;B) 0.1%aq. TFA
- [0857] 流速:0.8mL/min
- [0858] 时间(min) /%B :0/95, 1.5/95, 3.2/15, 4.5/5, 7.5/5, 7.51/95
- [0859] 方法 W 规格:
- [0860] 柱:Acquity UPLC™ BEH, C₁₈, 1.7 μm, 2.1X50mm
- [0861] 流动相:A) 0.1%TFA, 乙腈中 ;B) 0.1%aq. TFA
- [0862] 流速:0.4mL/min
- [0863] 时间(min) /%B :0/100, 1.8/100, 3.8/25, 4.5/5, 6/5, 6.01/100
- [0864] 表 1. 实施例化合物的结构
- [0865]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
1		实施例 1
2		实施例 2
3		实施例 3
4		实施例 4
5		实施例 5
6		实施例 6
7		实施例 7

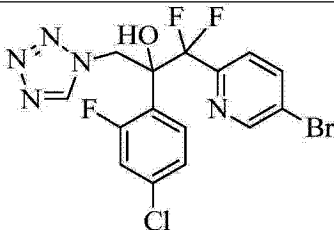
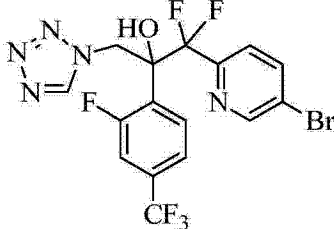
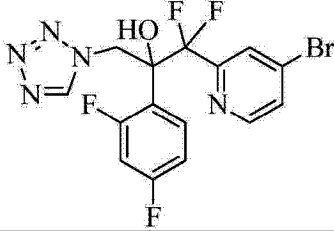
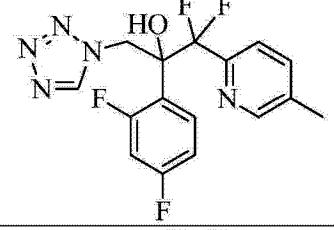
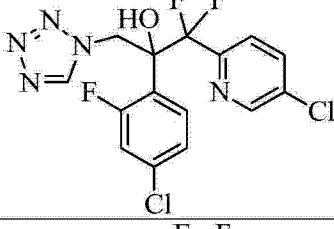
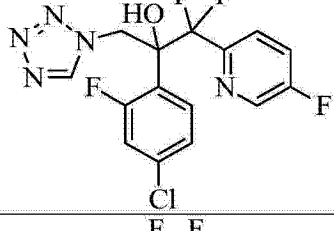
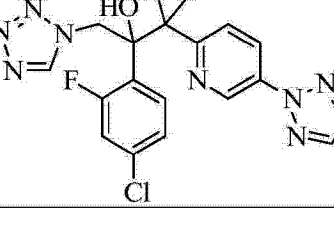
[0866]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
8		实施例 8
9		实施例 9
10		实施例 10
11		实施例 11
12		实施例 12
13		实施例 13
14		实施例 14

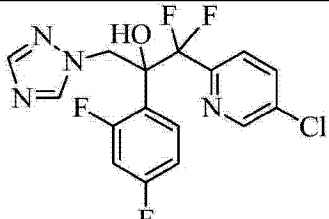
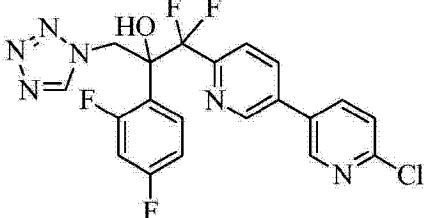
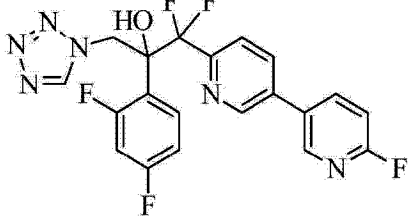
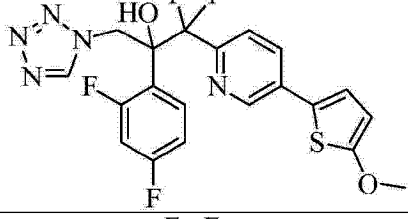
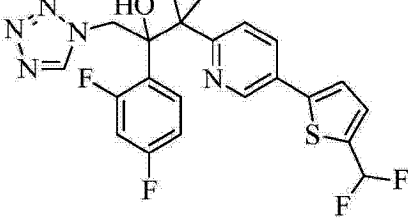
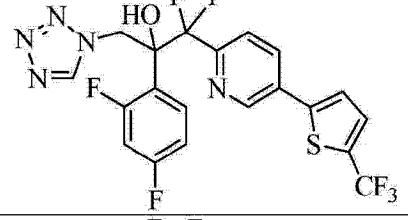
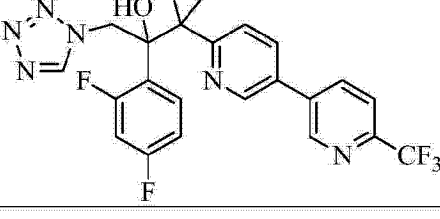
[0867]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
15		实施例 15
16		实施例 16
17		实施例 17
18		实施例 18
19		2-溴-5-(三氟甲基)吡啶
20		2,6-二溴吡啶
21		2-溴-1,4-二氟苯

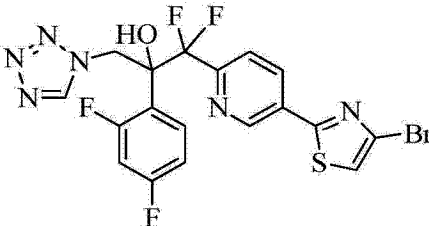
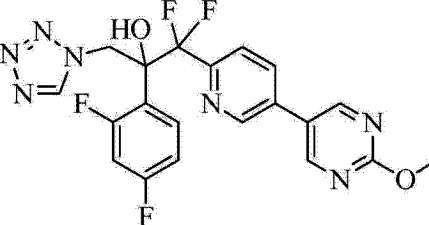
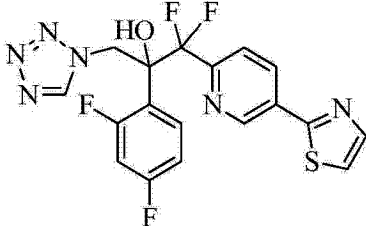
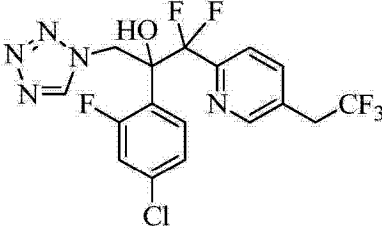
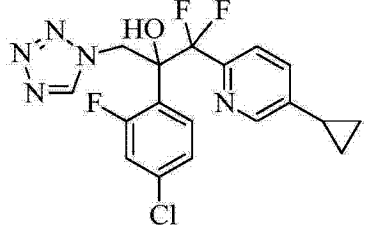
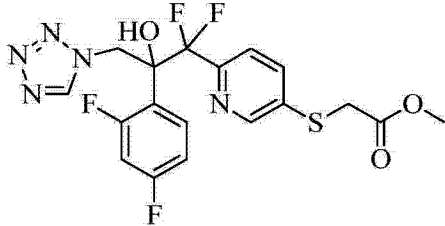
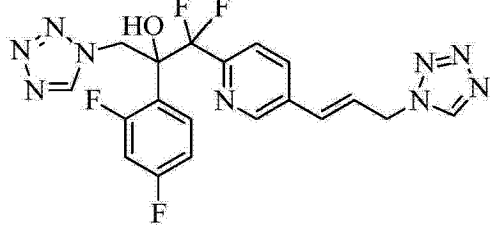
[0868]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
22		1-溴-4-氯-2-氟苯
23		1-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯
24		2,4-二溴吡啶
25		2-溴-5-甲基吡啶
26		2-溴-5-氯吡啶
27		2-溴-5-氟吡啶
28		1-溴-4-氯-2-氟苯

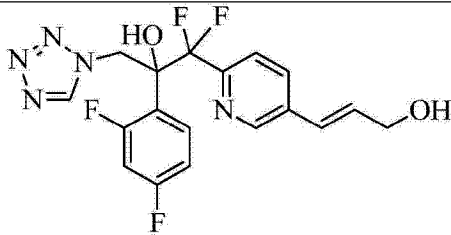
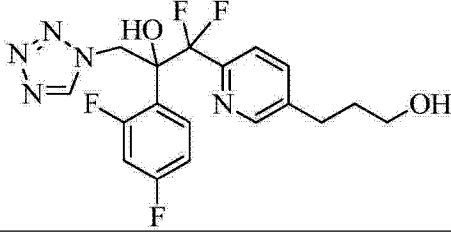
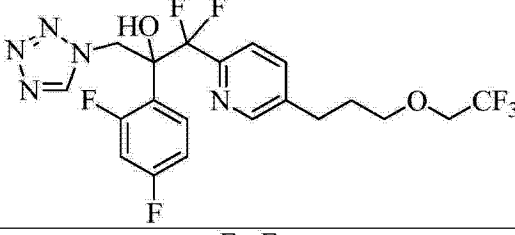
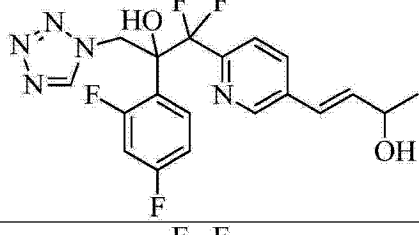
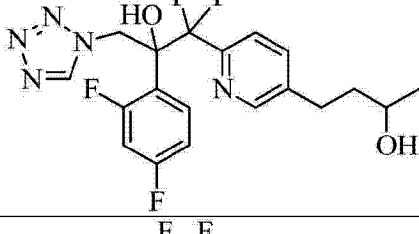
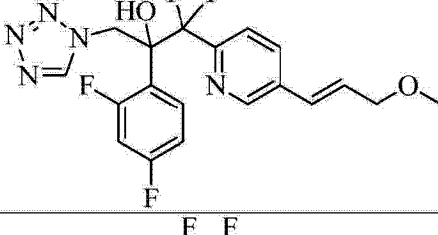
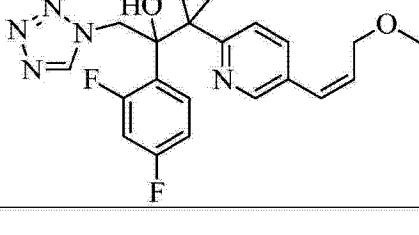
[0869]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
29		1 <i>H</i> -1,2,4-三唑
30		5-溴-2-氯吡啶
31		5-溴-2-氟吡啶
32		2-溴-5-甲氧基噻吩
33		2-溴-5-(二氟甲基)噻吩 (R)
34		2-溴-5-(三氟甲基)噻吩
35		5-溴-2-(三氟甲基)吡啶

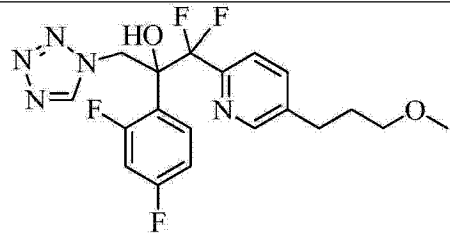
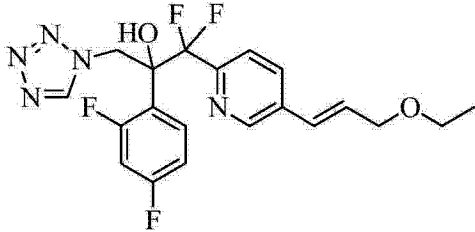
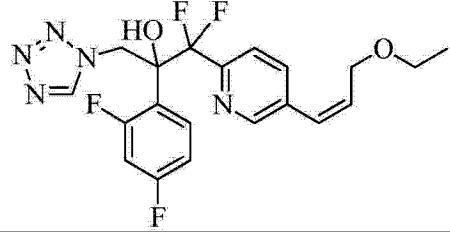
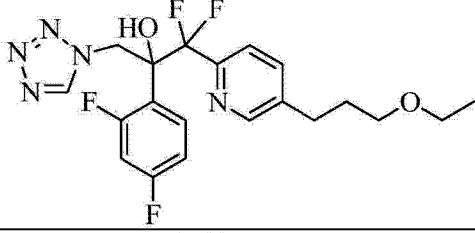
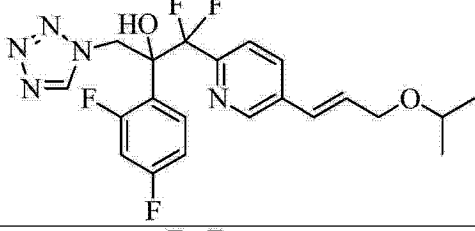
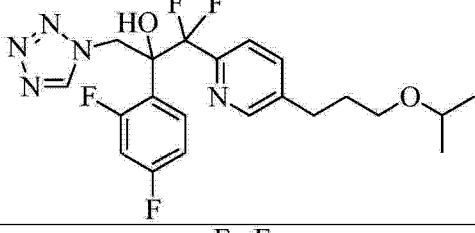
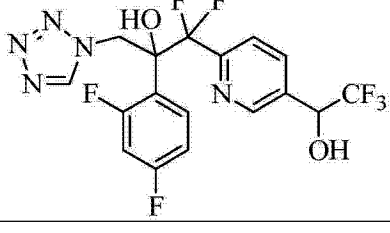
[0870]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
36		2,4-二溴噻唑
37		5-溴-2-甲氧基嘧啶 (S)
38		2-溴噻唑
39		1-溴-4-氯-2-氟苯
40		1-溴-4-氯-2-氟苯
41		实施例 20
42		实施例 21

[0871]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
43		实施例 22
44		实施例 23
45		实施例 24
46		实施例 25
47		实施例 26
48		实施例 27
49		实施例 27

[0872]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
50		实施例 28
51		实施例 29
52		实施例 29
53		实施例 30
54		实施例 31
55		实施例 32
56		实施例 33

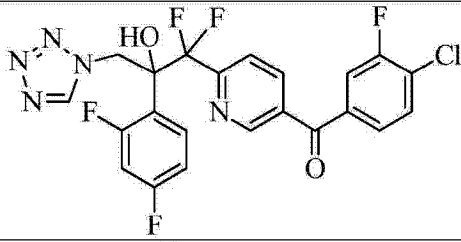
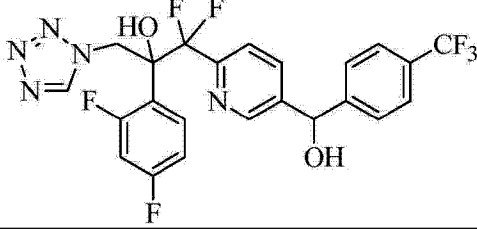
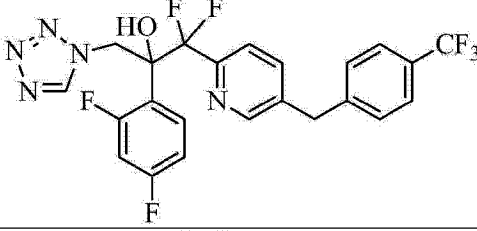
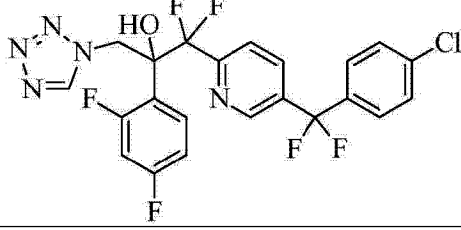
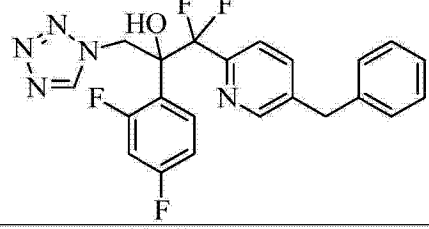
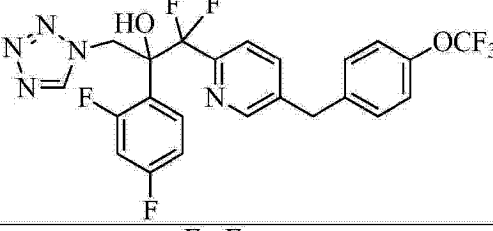
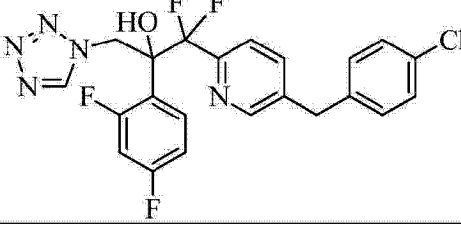
[0873]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
57		实施例 34
58		实施例 35
59		实施例 36
60		1-溴-4-氯-2-氟苯
61		实施例 36, AG
62		实施例 37
63		实施例 38

[0874]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
64		实施例 38
65		实施例 39
66		实施例 40
67		4-氯苯甲醛
68		4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯 甲醛 (W)
69		4-氟苯甲醛
70		3,4-二氟苯甲醛

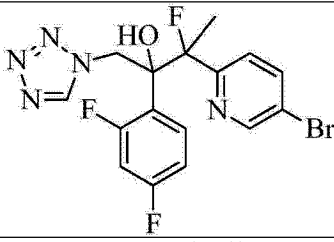
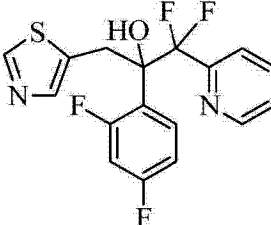
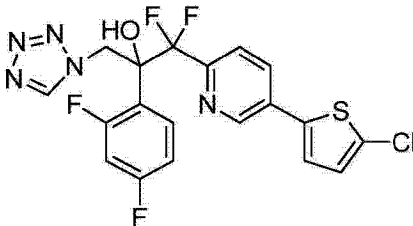
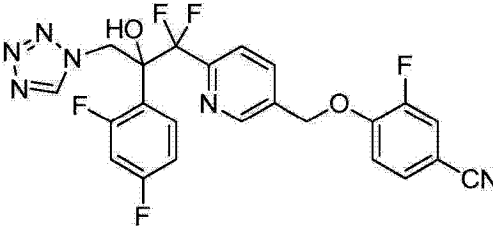
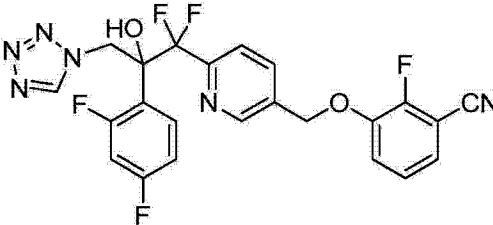
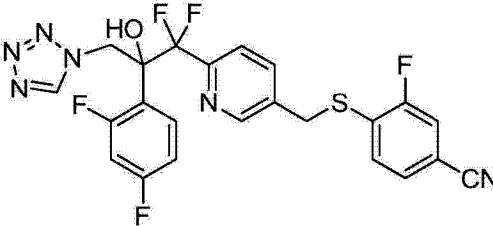
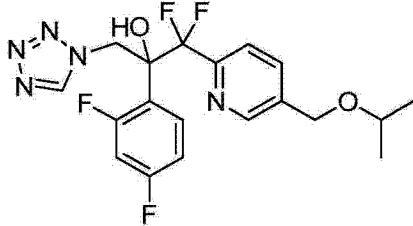
[0875]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
71		4-氯-3-氟苯甲醛
72		实施例 41
73		实施例 42
74		实施例 43
75		实施例 44
76		实施例 45
77		1-(溴甲基)-4-氯苯

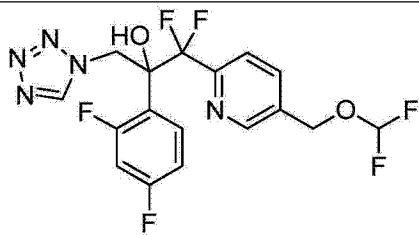
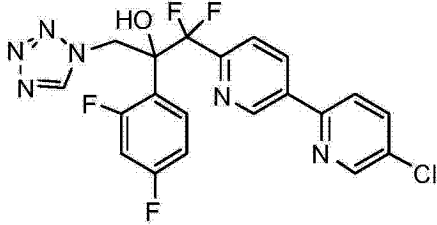
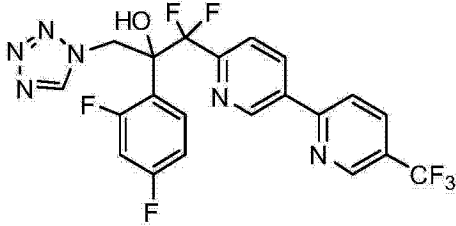
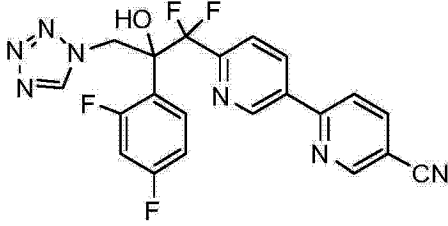
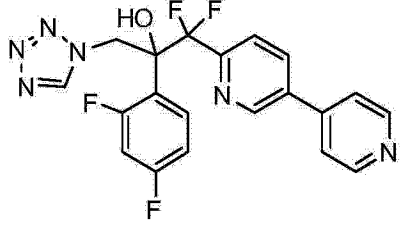
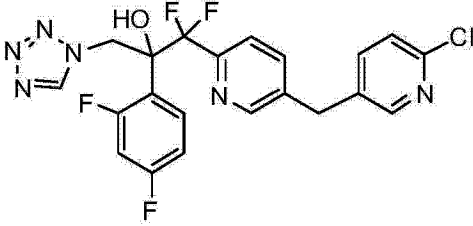
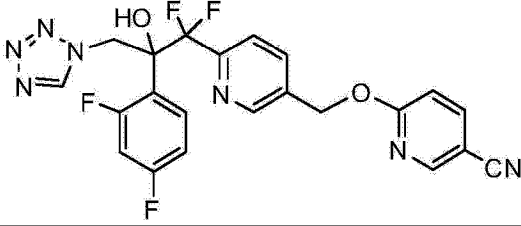
[0876]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
78		实施例 46
79		实施例 47
80		实施例 47
81		实施例 48
82		哌啶
83		实施例 49
84		实施例 50

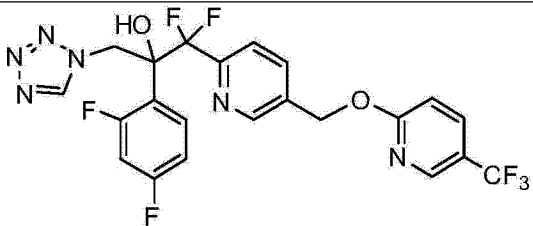
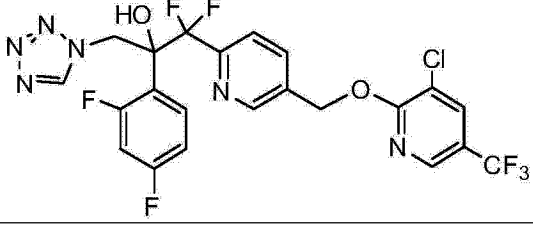
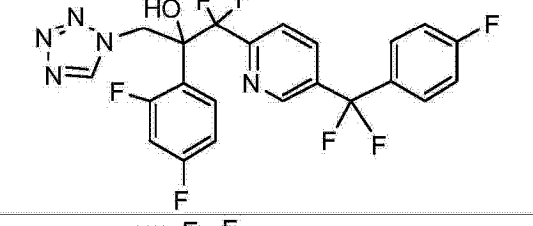
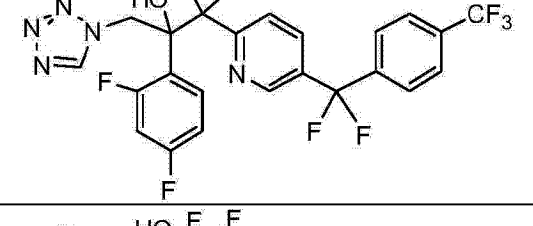
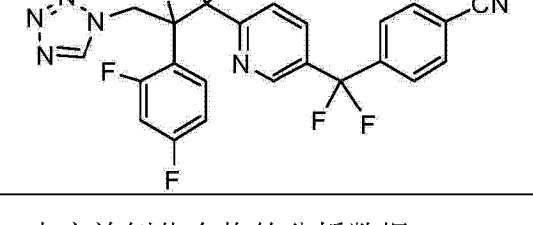
[0877]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
85		实施例 50
86		实施例 51
87		实施例 52
88		实施例 53
89		2-氟-3-羟基苯甲腈
90		3-氟-4-巯基苯甲腈
91		丙-2-醇

[0878]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
92		实施例 54
93		2-溴-5-氯吡啶
94		5-氯-2-(三氟甲基)吡啶
95		5-氯-2-氰基吡啶 (5-chloropicolinonitrile)
96		4-溴吡啶
97		实施例 55
98		实施例 56

[0879]

化合物编号	结构	起始原料或实施例
99		2-氟-5-(三氟甲基)吡啶
100		3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)吡啶
101		4-氟苯甲醛
102		4-(三氟甲基)苯甲醛
103		4-甲酰基苯甲腈

[0880] 表 2. 表 1 中实施例化合物的分析数据

[0881]

化合物编号	HPLC 方法	HPLC RT	MS(ESI) (M+H)
1	G	10.56	434.0
2	N	9.93	354.0
2(-)	A	2.07	354.0
3	D	4.86	405.0
4	H	10.56	452.0
5	D	4.44	454.0
6	A	2.57	492.0
7	D	5.10	422.1

[0882]

8	D	4.18	424.1
9	D	4.43	420.9
10	A	2.21	372.0
11	A	2.22	369.9
12	A	2.30	388.0
13	A	2.16	372.2
ent-13	A	2.17	372.2
14	A	2.31	388.0
15	A	2.14	450.0
16	A	2.13	372.0
17	A	2.33	436.3
18	A	2.41	394.7
19	A	2.42	422.0
20	A	2.33	433.6
21	A	2.33	433.6
22	A	2.49	449.9
23	A	2.58	483.8
24	K	4.04	434.0
25	A	2.2	368.4
26	A	2.46	404.6
27	A	2.3	386 (M-1)
28	A	2.43	437.0
29	A	2.21	387.0
30	A	2.36	464.9
30(+)	A	2.37	465.5
31	A	2.27	448.9
31(+)	A	2.27	449.3
32	A	2.62	466.1
33	A	2.59	486.0
34	A	2.82	504.0
35	A	2.50	499.0
36	A	2.52	517.0
37	A	2.11	462.2
38	A	2.24	437.1
39	A	2.51	452.0
40	C	10.71	410.5
41	D	4.30	458.0
42	M	4.08	462.1
43	D	3.94	410.1
44	D	4.08	412.1
45	A	2.58	492.1

[0883]

46	I	11.37	424.0
47	D	4.08	426.2
48	L	5.47	424.2
49	A	2.44	424.0
50	A	2.27	426.1
51	A	2.42	438.1
52	A	2.60	438.1
53	J	4.98	440.1
54	A	2.54	452.1
55	A	2.58	454.3
56	C	9.29	452.0
57	A	2.22	466.1
58	A	2.34	430.0
59	A	2.54	408.0
60	A	2.72	422 (M-1)
61	A	2.49	394.0
62	J	4.89	430.0
63	F	19.83	419.1
64	B	8.25	419.0
65	ND	ND	351.3
66	A	2.74	526.1
67	A	2.65	492.1
68	A	2.70	556.1
69	A	2.51	476.0
70	A	2.55	494.0
71	A	2.70	510.0
72	E	18.8	528.1
73	A	2.80	512.1
74	A	2.86	514.0
75	A	2.64	444.0
76	A	2.85	528.0
77	A	2.79	478.0
78	A	2.78	516.0
78(+)	A	2.79	514.0
79	B	8.14	485.4
80	B	8.39	485.3
81	A	2.14	440.4
82	A	2.57	437.5
83	A	2.43	432.8
84	A	2.64	427.9
85	A	2.51	428.0

[0884]

86	C	9.62	368.9
87	A	2.68	470
88	A	2.51	502
89	A	2.54	503
90	A	2.61	519
91	A	2.51	426
92	A	2.37	434.5
93	O	4.75	465.1
94	P	4.01	499.2
95	Q	4.48	ND
96	R	4.55	430.7
97	S	6.37	479.1
98	T	0.58	486.1
99	T	0.72	529.1
100	T	0.75	563.0
101	U	3.65	497.8
102	V	5.59	548.0
103	W	4.01	504.9

[0885] ND - 未检出

[0886] 实施例 57 :金属酶活性

[0887] A. 最小抑制浓度(MIC) (白色念珠菌(*C. albicans*))

[0888] 使用标准化方法(CLSI M27-A2)评估本公开内容的化合物抑制常见真菌菌株白色念珠菌的生长的能力。

[0889] 在 DMSO 中以 1,600 μ g/mL 的浓度制备测试化合物和标准品的储液(白色念珠菌)。在 RPMI+MOPS 中在 96 孔板中制备化合物的 11 份系列半数稀释物。检验浓度范围为 8-0.001 μ g/mL(白色念珠菌)。制备白色念珠菌的细胞混悬液,并以大约 3.7×10^3 集落形成单位/毫升(cfu/mL)的浓度加入每个孔中。所有测试均重复两次。将接种的板在 $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 下孵育约 48h。孵育完成后,从外观上评价每个板的孔中真菌生长的存在。

[0890] 对于氟康唑和测试化合物,MIC 是生长显著降低(降低大约 50%)的浓度。对于伏立康唑,MIC 是将白色念珠菌生长降低 50% (每 CLSI, M27-A2) 的浓度。出于 QC 目的,在 VOR 检验中包括克柔氏念珠菌(*C. krusei*) 分离物 ATCC6258 (4.0×10^3 cfu/mL)。该分离物不表现出针对伏立康唑的拖尾生长,因此 MIC 是生长被完全抑制的浓度。

[0891] B. 肝细胞色素 P450 酶的抑制

[0892] 通过使用 DMSO:MeCN(50:50v/v)连续稀释以 20000、6000、2000、600、200、和 60 μ M 的浓度单独制备各测试化合物的溶液。然后用 DMSO:MeCN: 去离子水(5:5:180v/v/v)将各测试化合物溶液稀释 20 倍至 1000、300、100、30、10、和 3 μ M 的浓度。通过使用 DMSO:CH₃CN(50:50v/v)连续稀释来制备以 6000、2000、600、200、60、20、6 和 2 μ M 的浓度含有各个抑制剂的同工酶抑制剂(磺胺苯吡唑、反苯环丙胺、和酮康唑,分别为同工酶 2C9、2C19、和 3A4 的

特定抑制剂)的混合物。然后使用 DMSO:CH₃CN: 去离子水(5:5:180v/v/v)将混合的抑制剂溶液稀释 20 倍至 300、100、30、10、3、1、0.3、和 0.1 μ M 的浓度。最终反应混合物中归因于测试化合物或抑制剂混合物的有机溶剂的百分比为 2%v/v。

[0893] 用磷酸缓冲液稀释合并的人肝脏微粒体混悬液(20mg/mL)以得到 5mg/mL 的混悬液。以 5mM 的浓度在磷酸缓冲液中制备 NADPH 溶液。在 DMSO:MeCN (50:50v/v)中制备各底物的单独储备溶液,将其混合,并在磷酸缓冲液中稀释,从而得到以其实验确定的 K_m 浓度的五倍含有各底物的单一溶液。最终反应混合物中归因于底物混合物的有机溶剂的百分比为 1%v/v。

[0894] 将底物溶液和微粒体混悬液以 1:1 的体积比合并,混合,并分配到 PCR 板的反应孔中。将各浓度的各测试化合物或合并的抑制剂溶液加入到孔中,并通过反复的抽吸-释放循环使其混合。对于活性对照,加入空白磷酸缓冲液代替测试化合物溶液。在添加 NADPH 溶液以开始反应之前,使反应混合物在 37°C 平衡约 2 分钟,随后用移液管混合反应混合物。加入 NADPH 10 分钟后,用冷乙腈淬灭反应混合物。样品通过回旋式振荡混合约 1 分钟,并在 2900RCF 下离心 10 分钟。通过梯度反相 HPLC 来分析上清部分,其中通过电喷雾电离三重四极杆质谱以阳离子模式进行检测。

[0895] 将数据拟合成 S 形剂量反应曲线,并将各测试化合物的抑制效力确定为其 IC₅₀ 值。

[0896] 结果

[0897] 注意:表达成 μ g/mL 的念珠菌属 MIC (中值抑制浓度)结果的转化提供了:

	实施例	念珠菌属 MIC*	CYP2C9 IC₅₀	CYP2C19 IC₅₀	CYP3A4 IC₅₀
	4	≤ 0.016	75	166	83
	6	≤ 0.016	145	91	81
[0898]	30	0.062	42	53	17
	31	0.062	81	61	33
	氟康唑	0.5	29	8.2	8.0
	伏立康唑	0.016	14	15	13

[0899] 白色念珠菌 MIC 以 μ g/mL 为单位;CYP IC₅₀ 以 μ M 为单位。

[0900] C. 最小抑制浓度(MIC) (小麦壳针孢(*Septoria tritici*))

[0901] 使用基于临床和实验标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)用于丝状真菌的微稀释检验方案的方法,评估本公开内容的化合物抑制真菌植物病原体的常见菌株小麦壳针孢(ATCC26517)的生长的能力。

[0902] 在 DMSO 中以 6400 μ g/mL 的浓度制备测试化合物和标准品的储液。使用每种储液,制备含有 3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS)缓冲液和 2%DMSO 的 RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute)培养基中的 2 倍稀释系列,其范围为 16-0.016 μ g/mL (共计 11 个化合物浓度)。将稀释物的 100 μ L 等份加入到 96 孔微滴定板的第 1 (16 μ g/mL 化合物)到 11 (0.016 μ g/mL 化合物)列中。在微滴定板的第二行复制该格式。因此,每个微滴定板可以包括重复两次的四种测试或对照化合物的 11 种浓度。向微滴定板的第 12 列(无化合物对照)中加入 100 μ L 等份的 RPMI-1640/MOPS/2%DMSO 培养基。

[0903] 使用小麦壳针孢的新鲜培养物,制备不含 DMSO 的 RPMI/MOPS 培养基中的大约

5×10^4 集落形成单位 / 毫升 (cfu/mL) 的溶液。向微滴定板中的所有 96 个孔中均加入该溶液的 100 μ L 等份。这导致每种测试或对照化合物在含有 1%DMSO 和大约 2.5×10^4 cfu/mL 小麦壳针孢的 200 μ L RPMI/MOPS 培养基中的最终浓度为 8 μ g/mL 至 0.008 μ g/mL。将检验板在 22°C 下在暗处不加震荡孵育 7 天。每种化合物的 MIC 在外观上确定为与对照 (第 12 列) 相比小麦壳针孢的生长降低 50% 的浓度。

[0904] 在表 3 的每种情况下壳针孢的等级量表如下：

[0905]

MIC (μ g/mL)	等级
≤ 0.5	A
$>0.5 - 1.5$	B
$>1.5 - 4$	C
>4	D
未测试	E

[0906] D. 针对叶锈病 (致病病原小麦叶锈菌 *Puccinia recondita tritici*=*Puccinia triticina*; Bayer 编码 PUCRT) 的杀真菌活性的评价

[0907] 小麦株 (品种 Yuma) 在无土的泥炭基盆栽混合物 (Metromix) 中从种子生长, 直至幼苗具有完全舒展的第一片叶子。每盆含有 3-8 株幼苗。用配制的测试化合物喷雾这些植株直至润湿。将化合物在 10vol.% 丙酮加 90vol.% Triton X 水 (去离子水 99.99wt%+0.01wt% Triton X100) 中配制成 50ppm, 得到“配制的测试化合物”。使用装有两个相对的空气雾化喷嘴的转台喷雾器, 其输送大约 1500L/ha 喷射体积, 将配制的测试化合物施用于植株。在第二天, 将叶子接种小麦叶锈菌的孢子水混悬液, 将植株在高湿度下保持过夜以使孢子发芽并感染叶子。然后将植株转移至温室, 直至在未经处理的对照植株上发展出疾病。7-9 天后, 取决于疾病发展的速度, 对疾病严重程度进行评价。

[0908] 在表 3 的每种情况下, 叶锈菌的等级量表如下：

[0909]

%疾病控制 @ 50 ppm	等级
80-100	A
60-79	B
40-59	C
< 40	D
未测试	E

[0910] 表 3. 表 1 中化合物的生物学数据

[0911]

化合物编号	壳针孢等级	叶锈菌等级
1	A	A

[0912]

2	E	E
2(-)	A	A
3	B	E
4	A	E
5	A	E
6	A	D
7	C	E
8	B	E
9	C	E
10	B	A
11	C	E
12	B	E
13	E	E
ent-13	B	E
14	C	E
15	E	E
16	E	E
17	A	A
18	A	A
19	C	E
20	C	E
21	D	E
22	A	A
23	C	E
24	C	E
25	B	A
26	A	A
27	B	A
28	A	A
29	A	A
30	A	A
30(+)	B	E
31	C	E
31(+)	A	E
32	A	C
33	A	A
34	B	A
35	C	E
36	B	E
37	C	E
38	A	A
39	A	A
40	A	A
41	D	E

[0913]

42	D	E
43	C	E
44	C	E
45	A	A
46	C	E
47	C	E
48	B	E
49	A	E
50	B	E
51	A	D
52	A	D
53	A	A
54	B	D
55	A	E
56	D	E
57	D	E
58	B	E
59	A	A
60	A	A
61	C	E
62	A	E
63	B	E
64	D	E
65	C	E
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	E
71	A	A
72	C	E
73	A	A
74	C	E
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	A	E
78(+)	A	E
79	A	A
80	D	E
81	C	E
82	C	E
83	A	A

[0914]

84	B	E
85	C	E
86	A	E
87	E	E
88	A	A
89	A	A
90	B	C
91	B	E
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	C	A
96	C	B
97	A	E
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	C	A
102	C	A
103	C	A

[0915] 参考文献的引用

[0916] 本申请通篇引用的所有参考资料(包括参考文献、已授权专利、公开的专利申请和共同待决的专利申请)的内容明确地以其整体引入本文以供参考。

[0917] 等同方式

[0918] 本领域的技术人员仅使用常规的实验可认识或者能够确定本文所述的本发明的具体实施方式的许多等同方式。这些等同方式意在包括在权利要求中。