

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D249/08

C07D303/34

C07C323/23 A61K 31/41

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96123155.6

[45]授权公告日 2000 年 11 月 1 日

[11]授权公告号 CN 1058005C

[22]申请日 1996.12.20 [24]颁证日 2000.8.12

[21]申请号 96123155.6

[30]优先权

[32]1995.12.22 [33]JP [31]335251/1995

[73]专利权人 爱斯制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 时泽实 武田直 金子泰史

江藤博通 石田和也 前桥一纪

松本胜 浅冈健光 佐藤进

松田秀明

[56]参考文献

EP113640 1984. 7. 18 C07D249/08

EP415320 1991. 3. 6 C07D249/08

审查员 吴顺华

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 全 菁

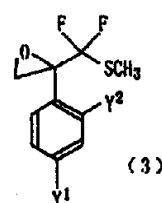
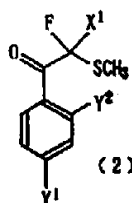
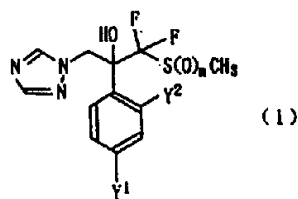
权利要求书 2 页 说明书 29 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三唑衍生物,其制备方法及包含其作有效
成分的药物

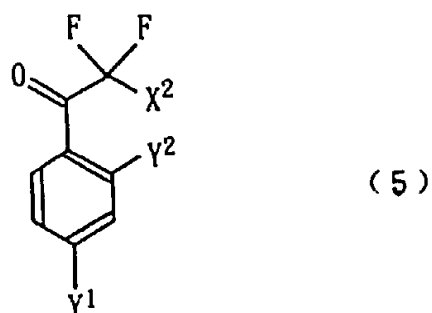
[57]摘要

本发明描述了一种式(1)所示的三唑衍生物或其盐,
其制备方法,式(2)和(3)所示的制备中间体,及包含式
(1)所示化合物或其盐的药物。

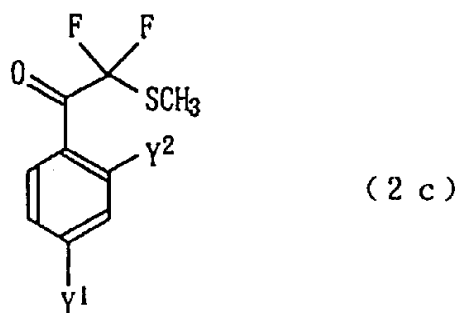
其中 n 代表 0,1 或 2, X¹代表 H 或 F 和 Y¹和 Y²各
自独立地代表 H, 卤素或 CF₃。



ISSN 1008-4274



其中 Y^1 和 Y^2 相同或不同并各自独立地代表氢原子，卤原子或三氟甲基， X^2 代表卤原子，以将该衍生物转化成下式 (2c) 所示的 2, 2-二氟-2-甲硫基苯乙酮衍生物：



其中 Y^1 和 Y^2 与前面定义的相同，将所得衍生物与一种环氧甲基化剂及 1, 2, 4-三唑或其盐反应，并视需要进行氧化反应。

4. 一种包括权利要求 1 所述三唑衍生物或其盐和一种药理学上可接受的载体的药物组合物。

5. 如权利要求 4 所述的药物组合物，为杀霉菌组合物。

6. 权利要求 1 所述的三唑衍生物或其盐用于制备药物的用途。

7. 如权利要求 6 所述的用途，其中药物为杀霉菌剂。

说明书

三唑衍生物，其制备方法 及包含其作有效成份的药物

本发明涉及一种新的三唑衍生物，更具体地涉及一种既具有优异的抗霉菌作用又具有高的安全性的新的三唑衍生物，包含有该衍生物作有效成份的药物，该衍生物的中间体及该衍生物的制备方法。

霉菌病可分成两种，即以各种毛癣菌病、轮廓性湿疹、牛皮癣、皮肤念珠菌病或其类似病为代表的浅表性霉菌病和以霉菌脑膜炎、呼吸器官的霉菌传染病、霉菌血症、泌尿道霉菌病或其类似病症为代表的深层次霉菌病。这些病症中，由于经常使用一种抗癌化学治疗剂或免疫抑制剂，或由于 HIV 感染而引起生物免疫力的降低，或由于类似的原因，近日来深层次霉菌病如念珠菌病或曲霉病呈现显著增长势头。相应地，就需要一种对这些真菌有效的药物。

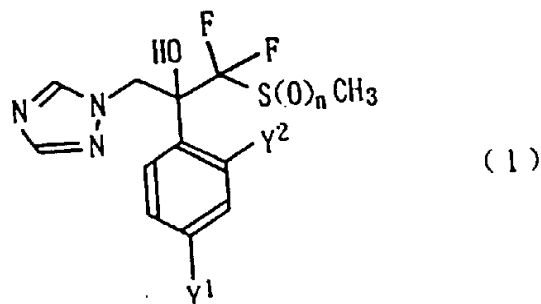
作为对曲霉属和念珠菌属有效的药物，两性霉素 B 和基于唑的化合物如氟康唑和伊曲康唑是公知的，但这种药物的数量还不太多。因此，正在研究和开发更有效的杀霉菌药物。例如，含甲磺酰基的化合物（日本专利申请特 - 开 No.85369/1986，日本专利申请特 - 开 No.223266/1991 或类似申请）和含二氟亚甲基的化合物（日本专利申请特 - 开 No.163374/1984，日本专利申请特 - 开 No.163269/1993 或类似申请）是已知的基于唑的化合物。

目前已知的各种治疗深层次霉菌病的方法都存在安全性和抗霉菌作用方面的问题，并且并不总是对曲霉属或念珠菌属有效。因此，本发明的一个目的就是提供一种具有强抗霉菌作用，对曲霉属和念珠菌属有效且具有高安全性的化合物；包含该化合物作有效成份的药物。

为前述目的，本发明人合成了一系列三唑衍生物并对这些衍生物的抗霉菌作用进行了研究。结果发现，如下述式（1）所示的三唑衍生物和其盐对曲霉属和念珠菌属具有优良的抗霉菌作用，并且同时具有高的

安全性，因而作为药物非常有用，由此完成了本发明。

因此，本发明提供了一种如下式（1）所示的三唑衍生物：



式中， Y^1 和 Y^2 相同或不同，并各自独立地代表氢原子，卤原子或三氟甲基， n 代表0，1或2，或该衍生物的盐；包含有该化合物作有效成份的药物，该化合物的中间体及该化合物的制备方法。

本发明也提供了如上述式（1）所示的三唑衍生物或其盐作为药物的用途。

本发明还提供了一种治疗霉菌病的方法，该方法包括对病人施用有效剂量的由上式（1）表示的三唑衍生物或其盐。

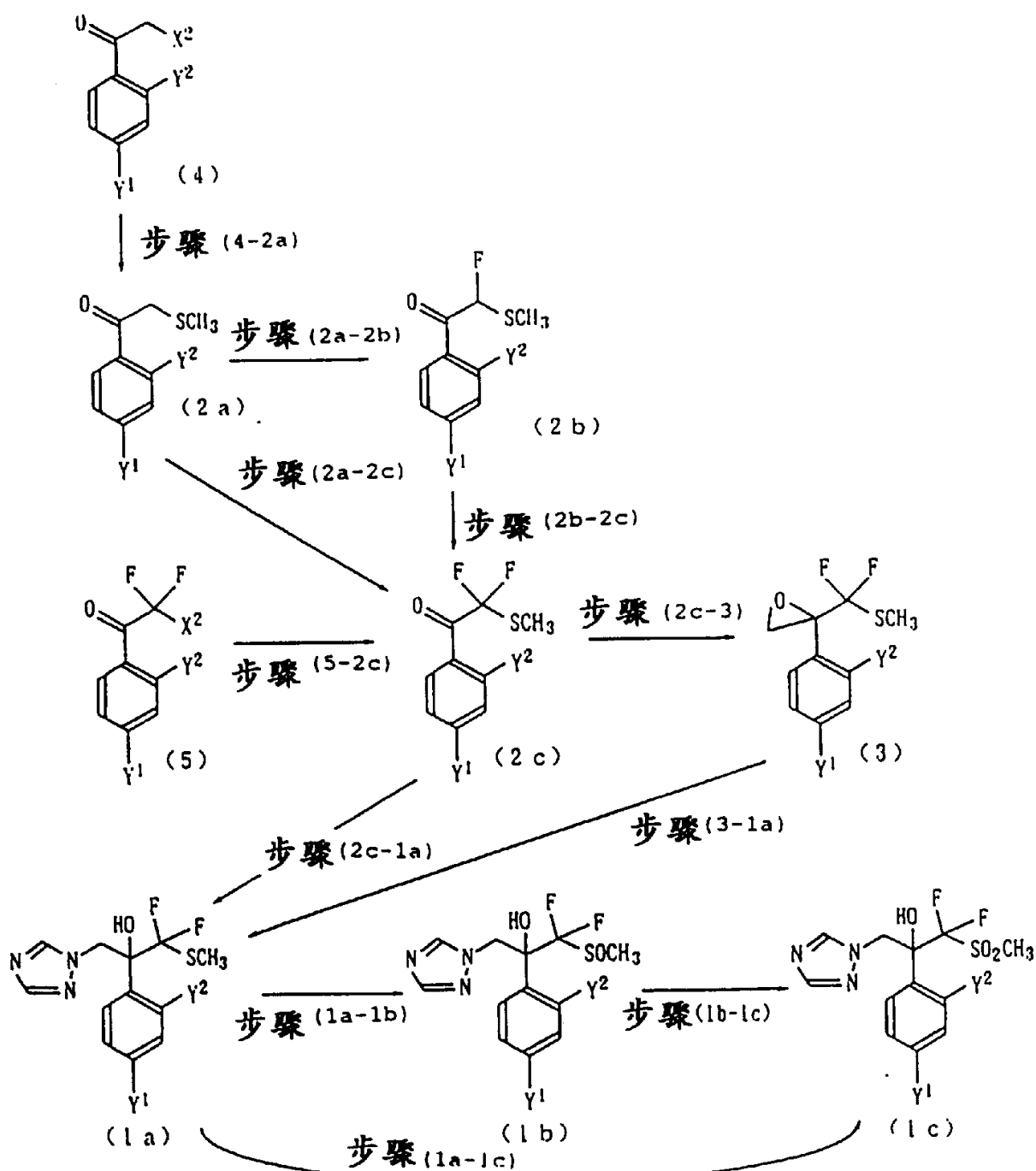
根据本发明的三唑衍生物（1）具有强抗霉菌作用，对曲霉属和念珠菌属有效，同时具有高安全性，因而作为药物如杀霉菌剂是相当有用的。

上式（1）中卤原子的例子包括氟、氯、溴和碘原子。这些原子中，优选氟原子和氯原子。

对本发明三唑衍生物（1）的盐没有特殊的限制，只要是药理上可接受的盐。其例子包括酸加成盐如盐酸盐，硝酸盐，氢溴化物，对甲苯磺酸盐，甲磺酸盐，富马酸盐，琥珀酸盐和乳酸盐。

根据本发明的三唑衍生物（1）或其盐具有基于不对称碳原子或亚砷的立体异构体。本发明包括这些立体异构体和异构体混合物如外消旋变体。本发明的三唑衍生物（1）或其盐有时以水合物为代表的溶合物的形式存在。本发明也包括这些溶合物。

本发明的三唑衍生物（1）可按照，例如，如下反应路线来制备：



其中 X^2 代表卤原子, Y^1 和 Y^2 的定义与前面的相同。

具体而言, 式 (1) 中 n 表示 0 的化合物(1a)可以通过如下方式制备: 向已知化合物 2 - 卤代苯乙酮衍生物 (4) 中引入甲硫基, 从而将该衍生物转化成化合物(2a); 直接从化合物(2a)或通过 2 - 氟 - 2 - (甲硫基) 苯乙酮衍生物(2b), 或向已知化合物 2, 2 - 二氟 - 2 - 取代苯乙酮衍生物 (5) 中引入甲硫基制备 2, 2 - 二氟 - 2 - (甲硫基) 苯乙酮衍生物(2c); 将所得化合物(2c)三唑甲基化或随后进行所得化合物 (2c) 的环氧甲基化制成化合物 (3), 向化合物 (3) 中引入一个三唑基团。氧化如此得到的化合物(1a), 可以制备式 (1) 中 n 为 1 的化合物(1b)和式 (1) 中 n 为 2 的化合物(1c)。此处, 也可以通过氧化化合物(1b)来制备化合物(1c)。附带地, 不仅化合物(1a), (1b)和(1c)而且上述中间体(2b), (2c)和(3)也是到目前为止出版物中没有报道的新化合物, 因而包括在本发明中。

下面依据上面的步骤描述本发明。

步骤(4-2a):

化合物(2a)可以通过向化合物 (4) 中引入甲硫基来制备。

关于原料化合物 (4), 式 (4) 中 X^2 的例子包括氟, 氯和溴原子, 其中优选氯原子。 Y^1 和 Y^2 所代表的卤原子实例包括氟、氯和溴原子, 其中优选氯原子。在化合物 (4) 中, 其中 X^2 代表氟, 氯或溴原子和 Y^1 和 Y^2 同时代表氟原子的化合物可以从, 例如 Aldrich Chemical Co., Inc. 买到。

引进甲硫基的试剂的例子包括甲硫醇的金属盐, 如钠盐或钾盐, 其水溶液及其甲醇溶液。其中, 优选甲硫醇的钠盐水溶液。反应溶剂的例子包括醇基溶剂如甲醇或乙醇, N, N - 二甲基甲酰胺, 1, 4 - 二噁烷和四氢呋喃。其中优选醇基溶剂, 尤其是甲醇。

步骤(2a-2c):

通过化合物(2a)与氟化试剂在溶剂中反应可制得化合物(2c)。

氟化试剂的例子包括氟气, 高氯酸基氟化物, 氟化钾, 喷雾干燥的氧化钾, 冷冻干燥的氟化钾, 氟化四烷基铵, 三(二甲氨基)磷胺(三甲基甲硅烷基)二氟化物, N - 氟吡啶酮, N - 氟 - N - 烷基 - 芳基磷

酰胺, N - 氟奎宁环鎓盐, N - 氟全氟烷基磺酰亚胺(sulfonimide), N-fluorosaltum, 氟化氙(xenone), N - 氟吡啶鎓盐和 N - 氟吡啶鎓磺酸盐. 商业上可得到的氟化试剂例子包括 “ Onoda 氟化物 FP - T300 , FP - T500 , FP - T700 , FP - B300 , FP - B500 , FP - B700 和 FP - B800 ” (商品名; Chichibu Onoda Co., Ltd. 的产品) 和 “ MEC-01, MEC-02, MEC-03, MEC-04, MEC-05 ” (商品名; Daikin Industries, Ltd. 的产品). 优选每摩尔化合物(2a)使用 2 - 20 当量氟化试剂. 可用的反应溶剂的例子包括 1, 2 - 二氯乙烷, 1, 1, 2 - 三氯乙烷, 氯仿, 二氯甲烷, 乙醚, 乙酸乙酯和四氢呋喃. 其中 1, 1, 2 - 三氯乙烷是特别优选的. 反应温度优选落在 - 78 ℃ 至溶剂沸点温度范围内, 特别优选 80 - 100 ℃.

为改善化合物的产率, 可以使用路易斯酸或碱. 路易斯酸的例子包括氯化铝, 氯化锌和氯化锡, 碱的例子包括氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化钡, 碳酸钠, 碳酸钾, 氢化钠, 叔丁醇钾, 二异丙基氯化锂和六甲基二硅氮烷钾.

步骤(2a-2b)和步骤(2b-2c):

化合物(2c)也可以由化合物(2b)制备. 这种情况下, 与从化合物(2a)直接合成化合物(2c)的情况相似, 化合物(2b)和化合物(2c)可以通过化合物(2a)和化合物(2b)各自与氟代试剂在溶剂中反应而制得. 合成所用氟化试剂, 溶剂, 路易斯酸和碱可以与前一步(2a-2c)所用的相似. 从化合物(2a)合成化合物(2b)的反应中, 氟化试剂的优选用量为 1 - 2 当量/摩尔化合物(2a), 特别优选用量为 1 - 1.5 当量. 至于溶剂, 特别优选 1, 2 - 二氯乙烷, 而反应温度特别优选 20 - 40 ℃. 从(2b)合成(2c)的反应中, 优选的氟化试剂用量为每摩尔化合物(2b)1-2 当量, 特别优选 1 - 1.5 当量. 对于溶剂和反应温度, 1,1,2-三氯乙烷和 80 - 100 ℃是各自特别优选的.

步骤(5-2c):

也可以通过向化合物 (5) 中引入甲硫基来制备化合物(2c). 在这种情况下, 作为甲硫基引入试剂, 可以给出甲基硫醇钠和其水溶液作为例子. 优选的甲硫基引入试剂用量对化合物 (5) 为 1 - 2 当量. 反应

溶剂的例子包括甲醇，N，N - 二甲基甲酰胺和二甲亚砜。反应温度优选落在 - 78 °C 至溶剂沸点的温度范围内，特别优选 - 20 °C - 50 °C 的范围。

步骤(2c-1a)

从化合物(2c)直接合成化合物(1a)可通过如下反应来进行：一摩尔化合物(2c)与 1 - 2 摩尔环氧甲基化剂和 1 - 4 摩尔 1, 2, 4 - 三唑或其碱金属盐在溶剂中在 2 - 5 摩尔碱存在下，于 - 100 °C 至室温下或回流下反应 1 - 30 小时。环氧甲基化剂的例子包括三甲基氧化铈碘化物和三甲基铈碘化物。碱的例子包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化钡，碳酸钠，碳酸钾和氢化钠。其中特别优选氢氧化钾。作为例子的反应溶剂包括醇类，如甲醇，乙醇，异丙醇，正丁醇，仲丁醇或叔丁醇。

步骤(2c-3)：

化合物(1a)也可以由化合物(2c)通过化合物(3)制备。在这种情况下，化合物(3)通过一摩尔化合物(2c)与 1 - 2 摩尔环氧甲基化剂如三甲基氧化铈碘化物或三甲基铈碘化物在溶剂中在 2 - 5 摩尔碱存在下反应而合成。作为溶剂，二甲亚砜是合适的。视情况需要，向溶剂中加入乙醚，四氢呋喃或类似物是可能的。碱的例子包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化钡，碳酸钠，碳酸钾和氢化钠。其中氢化钠是特别优选的。反应温度落在 - 100 °C 到溶剂沸点的温度范围内，特别优选的范围是 - 40 °C 至 50 °C。

步骤(3-1a)：

从化合物(3)合成化合物(1a)的反应是通过化合物(3)与 1, 2, 4 - 三唑或其碱金属盐在溶剂中在碱的存在下反应而完成的。作为溶剂，N，N - 二甲基甲酰胺，乙腈，N，N - 二甲基乙酰胺或二甲亚砜可被合适地使用。碱的例子包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化钡，碳酸钠，碳酸钾和叔丁氧基钾。反应温度落在 0 °C 到溶剂沸点的温度范围内，特别优选的范围为 20 - 60 °C。

步骤(1a-1b)：

可以通过 1 摩尔化合物(1a)与大约 1 当量，优选约 1.2 当量氧化剂反应来制备化合物(1b)。氧化剂的例子包括间氯过苯甲酸，过氧化氢，过乙

酸，过钨酸四丙基铵，四氧化铼，高锰酸钾和过硫酸氢钾制剂。可用的溶剂例子包括氯仿，二氯甲烷，乙酸，甲醇，水和乙腈。反应温度在 -40°C 至溶剂的沸点温度范围内变动， $0^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ 是优选的范围。为改善产率，可以使用催化剂。此催化剂的例子包括二氧化硒，钨酸钠，钼酸钠，和氧化钒，优选钨酸钠。

步骤(1b-1c)和步骤(1a-1c):

化合物(1c)可以通过将 1 摩尔上面得到的化合物(1b)与 1.0-2.0 当量，优选约 1.2 当量氧化剂反应制得。化合物(1c)也可以通过 1 摩尔化合物(1a)与至少 2 当量，优选 2.2-2.5 当量氧化剂反应制得。所用氧化剂，溶剂，催化剂和反应温度与前步(1a-1b)所用相似。

由于化合物(1a)和(1c)中，连接羟基的碳原子是不对称中心，因而每个化合物有两个对映体。另一方面，化合物(1b)具有基于碳原子和亚砷二个不对称中心的二个非对映体。它们可通过如下方法分离开。

化合物(1a)具有基于一个不对称碳原子的两个对映体。光学活性物质可以通过使用一个用于分离光学异构体的柱子来分离该化合物而制得。光学活性固定相的例子包括光学活性合成聚合物，天然大分子和氨基酸的金属配合物，用纤维素衍生物涂覆的硅胶是优选的。作为填充有用纤维素衍生物涂覆的硅胶的柱子，能买到的柱子如“Chiral Cell OD”和“Chiral Pack AS”（商品名，Daicel Chemical Industries的产品）可以使用，特别优选使用“Chiral Cell OD”。至于色谱法的类型，优选液相色谱法。这种情况下，作为流动相的洗脱液的可用的例子包括己烷-乙醇和己烷-异丙醇。另外，光学活性物质可以通过旋光拆分来制取。旋光拆分试剂的例子包括光学活性樟脑磺酸（可被一个卤原子取代）及其盐类。具体的例子包括（+）-樟脑-10-磺酸，（-）-樟脑-10-磺酸，（+）-3-溴樟脑-8-磺酸，（-）-3-溴樟脑-8-磺酸，（+）-3-溴樟脑-10-磺酸，（-）-3-溴樟脑-10-磺酸，（+）-3-溴樟脑-8-磺酸铵和（-）-3-溴樟脑-8-磺酸铵。其中，（+）-3-溴樟脑-8-磺酸，（-）-3-溴樟脑-8-磺酸，（+）-3-溴樟脑-8-磺酸铵和（-）-3-溴樟脑-8-磺酸铵是特别优选的。

如上所述，化合物(1b)有两个非对映异构体。其分离可以通过将化合物在一个硅胶柱（使用，例如，氯仿与甲醇比例为 19：1 的混合洗脱液）上进行色谱分离而达到。

化合物(1c)有两个基于一个不对称碳原子的对映体。光学活性物质的制备可以采用与旋光拆分化合物(1a)相似的旋光拆分方法。另外，也可以使用化合物(1a)或(1b)的光学活性物质通过前述的氧化反应来制备。

本发明的化合物(1)可用来制备药物，尤其是不同剂形的杀霉菌剂，如片剂，粒剂，粉剂，胶囊剂，悬浮剂，注射剂，栓剂和外用制剂以及类似形式。在这种情况下，可以加入药理上可接受的赋形剂来制备该药物。具体而言，固体制剂可以通过如下传统方法来得到：向本发明化合物（1）中加入赋形剂和选择性可有可无的粘合剂，崩解剂，涂层剂和/或类似物。注射剂的制备可以通过溶解，分散或乳化本发明化合物（1）于含水载体如注射用蒸馏水之中来制备或通过制备注射用粉末，然后在使用时溶解的方法来制备。给药方法的例子包括静脉内给药，动脉内给药，皮下给药和滴注。

当本发明的化合物（1）或其盐被用作药物时，其给药量随不同因素如疾病的种类，症状，患者体重，年龄，性别或给药途径而变化。当用作杀霉菌剂时，本发明的化合物（1）或其盐的给药量为 0.1-1000mg/天，优选 5 - 100mg/天。此剂量可以一天给药一次，也可以分 2 - 4 次给药。

下面通过参照实施例和实施例对本发明作一详细描述。但是应该记住，本发明并不局限于这些实施例。

参照实施例 1

2',4'-二氯-2-(甲硫基)苯乙酮〔化合物(2a-1)〕的合成：

向 500ml 50g (0.262mol)的 2-氯-2',4'-二氯苯乙酮〔化合物（4-1）〕的甲醇溶液中，在冰块冷却下滴加 147g (0.314mol)甲基硫醇钠的 15 % 水溶液，然后在室温下搅拌 2 小时。减压蒸除溶剂。向反应混合物中加入水并混合。将所得混合物用氯仿萃取。萃取液依次用水和饱和盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。此后减压蒸除溶剂。如此得到的油状物在减压（93 - 95 °C，3mmHg）下蒸馏，由此得到 47.3g 无色油状

标题化合物(2a-1) (产率: 89.2 %) .

^1H - NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.10 (s,3H), 3.77(d,2H), 6.80-7.18(m,2H), 7.92-8.20(m,1H).

实施例 1

2 - 甲硫基 - 2, 2, 2', 4' - 四氯苯乙酮 [化合物 (2c - 1)]
的合成:

1) 用 N - 氯 - 4 - 甲基吡啶鎓 - 2 - 磺酸盐合成化合物(2c-1)

向 20ml 0.5g (2.5mmol) 2',4'-二氯 - 2 - (甲硫基) 苯乙酮 [化合物(2a-1)] 的 1, 1, 2 - 三氯乙烷溶液中, 在内部温度为 80 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入 1.7g (8.9mmol) N-氯 - 4 - 甲基吡啶鎓 - 2 - 磺酸盐(“MEC - 02”, 商品名, Daikin 工业有限公司的产品), 然后在内部温度为 100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 分钟. 冷却后, 反应混合物加入到正己烷中. 沉淀的不溶物质过滤出来. 不溶物接着用乙醚洗涤, 然后与己烷层混合. 混合后的各层依次用水和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥. 然后将溶剂减压蒸除. 得到的剩余物在使用氯仿为洗脱液的硅胶柱上进行色谱分离, 从而得到 0.30g 淡黄色油状的标题化合物(2c-1)(产率: 50.8%).

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.35 (t,3H), 6.91-7.05(m,2H), 7.94-8.00(m,1H).

2) 用 N - 氯吡啶鎓三氯甲磺酸盐 (triflate) 合成化合物(2c-1)

向 20ml 0.5g (2.5mmol) 2',4'-二氯 - 2 - (甲硫基) 苯乙酮 [化合物(2a-1)] 的 1, 1, 2 - 三氯乙烷溶液中, 在内部温度为 80 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入 3.0g (12.1mmol) N-氯吡啶鎓三氯甲磺酸盐(“Onoda Fluorinate FP-T500”, 商品名, chichibu Onoda Co.,Ltd.的产品), 然后在内部温度为 100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌一小时. 冷却后, 将反应混合物加入到正己烷中. 将沉淀的不溶物过滤出来. 不溶物接着用乙醚洗涤, 然后与己烷层混合. 混合后的各层依次用水和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥. 减压蒸除溶剂. 得到的残余物在用氯仿为洗脱液的硅胶柱上进行色谱分离, 从而得到 0.28g 淡黄色油状的标题化合物(2c-1) (产率: 47.5 %) .

实施例 2

通过 2 - 甲硫基 - 2, 2', 4' - 三氯苯乙酮 [化合物(2b-1)] 合成

2 - 甲硫基 - 2, 2, 2',4'-四氯苯乙酮〔化合物(2c-1)〕:

1) 2 - 甲硫基 - 2, 2', 4'-三氯苯乙酮〔化合物(2b-1)〕的合成:

向 20ml 0.5g (2.5mmol) 2',4'-二氯 - 2 - (甲硫基) 苯乙酮〔化合物(2a-1)〕的 1, 2 - 二氯乙烷溶液中, 在室温下, 加入 1.1g (3.8mmol) N - 氯 - 2, 4, 6 - 三甲基吡啶鎓三氟甲磺酸盐 (“Onoda Florinate FP-T300”, 商品名, Chichibu Onoda Co., Ltd. 的产品), 然后在相同温度下搅拌 12 小时. 将反应混合物加入到正己烷中, 将沉淀的不溶物过滤出来. 然后将不溶物用乙醚洗涤, 然后与己烷层混合, 混合后的各层依次用水和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥. 减压蒸馏去掉溶剂, 由此得到 0.5g 淡黄色油状标题化合物(2b-1) (产率: 91.7 %).

^1H - NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.10(d,3H), 6.70(d,1H), 6.80-7.20(m,2H), 7.95-8.30(m,1H).

2) 2 - 甲硫基 - 2, 2, 2', 4'-四氯苯乙酮〔化合物(2c-1)〕的合成:

向 20ml 0.5g (2.3mmol) 2 - 甲硫基 - 2,2', 4'-三氯苯乙酮〔化合物(2b-1)〕的 1, 1, 2 - 三氯乙烷溶液中, 在内部温为 80 $^{\circ}\text{C}$ 下加入 0.7g (3.7mmol) N-氯 - 4 - 甲基吡啶鎓 - 2 - 磺酸盐 (“ MEC - 02 ”, 商品名; Daikin 工业有限公司的产品), 然后在内部温度为 100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 分钟. 冷却后, 将反应混合物加入到正己烷中. 将沉淀的不溶物过滤出来. 不溶物接着用乙醚洗涤, 然后与己烷层混合. 混合后的各层依次用水和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥. 减压蒸馏去掉溶剂. 得到的残余物在用氯仿为洗脱液的硅胶柱上进行色谱分离, 从而得到 0.26g 淡黄色油状的标题化合物(2c-1) (产率: 48.1%).

实施例 3

2 - 甲硫基 - 2,2,4'-三氯苯乙酮〔化合物(2c-2)〕的合成:

采用与实施例 1 (1)相似的方法, 只是使用的是 1.0g (5.4mmol) 4'-氯 - 2 - (甲硫基) 苯乙酮〔化合物(2a-2)〕而不是化合物(2a-1), 得到 0.54g 淡黄色油状标题化合物(2c-2)(产率: 45.0%).

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.37(t,3H), 7.15-7.22(m,2H), 8.18-8.20(m,2H).

实施例 4

2',4'-二氯-2,2-二氟-2-(甲硫基)苯乙酮〔化合物(2c-3)〕的合成:

采用与实施例 1 (1) 相似的方法, 只是使用的是 2.0g(8.5mmol)2',4'-二氯-2-(甲硫基)苯乙酮〔化合物(2a-3)〕而不是化合物(2a-1), 得到 0.60g 淡黄色油状标题化合物(2c-3)(产率: 26.0%).

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.35(t,3H), 7.34(dd,1H), 7.52(d,1H), 7.68(d,1H).

实施例 5

2,2-二氟-2-甲硫基-4'-(三氟甲基)苯乙酮〔化合物(2c-4)〕的合成:

采用与实施例 1 (1) 相似的方法, 只是使用的是 2.0g (7.7mmol) 2-氯-4'-(三氟甲基)苯乙酮〔化合物(2a-4)〕, 而不是化合物 (2a-1), 得到 1.0g 淡黄色油状标题化合物(2c-4)(产率: 48.0%).

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.24(t,3H), 7.81(d,2H), 8.24(d,2H).

实施例 6

2,2-二氟-2-(甲硫基)苯乙酮〔化合物(2c-5)〕的合成:

向 50ml 3.8g (19.9mmol) 2-氯-2,2-二氟苯乙酮〔化合物 (5-1)〕的甲醇溶液中, 在冰块冷却下滴加 11.2g (23.9mmol) 甲硫醇钠的 15% 水溶液, 然后在 35℃ 下搅拌 2 小时. 减压蒸馏去掉溶剂. 向反应混合物中加入水, 然后用氯仿萃取. 氯仿萃取物依次用水和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥. 然后将溶剂蒸馏掉, 由此得到 3.1g 无色油状标题化合物(2c-5)(产率: 78.0%).

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.39(t,3H), 7.30-7.80(m,3H), 8.10-8.30(m,2H).

实施例 7

2-(1,1-二氟-1-甲硫基)甲基-2-(2',4'-二氯苯基)环氧乙烷〔化合物 (3-1)〕的合成:

向 10ml 二甲亚砜和 20ml 四氢呋喃中，加入 0.09g (2.3mmol) 60% 的氢化钠（用正己烷洗涤过），然后加热到 55℃。向所得混合物中，分批加入 0.53g (2.4mmol) 三甲基氧化铊碘化物，然后在同样温度下搅拌 15 分钟。将反应混合物冷却到 -10℃，向其中滴加 10ml 0.48g (2.0mmol) 2-甲硫基-2,2,2',4'-四氯苯乙酮[化合物(2c-1)]的四氢呋喃溶液。让所得混合物回升到室温并搅拌一小时。将反应混合物倒入冰水中并用乙醚萃取。萃取物依次用水和饱和盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂，由此得到 0.48g 淡黄色油状标题化合物 (3-1) (产率: 94.1%)。

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.28(br.s,3H), 2.99(m,1H), 3.48(d,1H),
6.81-6.94(m,2H), 7.50-7.56(m,1H).

实施例 8

2-(1,1-二氯-1-甲硫基)甲基-2-(4'-氯苯基)环氧乙烷[化合物(3-2)]的合成:

采用与实施例 7 相似的方法，只是使用的是 0.54g (2.0mmol) 2-甲硫基-2,2,4'-三氯苯乙酮[化合物(2c-2)]而不是化合物(2c-1)，得到 0.55g 淡黄色油状标题化合物 (3-2) (产率: 96.5%)。

^1H - NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.28(br.s,3H), 2.85(m,1H), 3.46(d,1H),
7.04-7.09(m,2H), 7.51-7.54(m,2H).

实施例 9

2-(2',4'-二氯苯基)-2-(1,1-二氯-1-甲硫基)甲基环氧乙烷[化合物(3-3)]的合成:

采用与实施例 7 相似的方法，只是使用的是 0.60g (2.2mmol) 2',4'-二氯-2,2-二氯-2-(甲硫基)苯乙酮[化合物(2c-3)]而不是化合物(2c-1)，得到 0.52g 淡黄色油状标题化合物 (3-3) (产率: 82.5%)。

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.29(br.s,3H), 3.03(m,1H), 3.57(d,1H), 7.30(dd,1H), 7.42(d,H),

7.54(d,1H).

实施例 10

2 - (1, 1 - 二氟 - 1 - 甲硫基) 甲基 - 2 - [4' - (三氟甲基) 苯基] 环氧乙烷 [化合物 (3 - 4)] 的合成:

采用与实施例 7 相似的方法, 只是使用的是 1.0g (3.7mmol) 2, 2-二氟 - 2 - 甲硫基 - 4' - (三氟甲基) 苯乙酮 [化合物(2c-4)] 而不是化合物(2c-1), 得到 1.05g 淡黄色油状标题化合物 (3 - 4)(产率: 99.9%).

^1H - NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.29(br.s,3H), 2.85(m,1H), 3.50(d,1H),7.66(s,4H).

实施例 11

2 - (1, 1 - 二氟 - 1 - 甲硫基) 甲基 - 2 - 苯基环氧乙烷 [化合物 (3 - 5)] 的合成:

采用与实施例 7 相似的方法, 只是使用的是 1.0g (5.0mmol)2, 2 - 二氟 - 2 - (甲硫基) 苯乙酮 [化合物(2c-5)], 而不是化合物(2c-1), 得到 1.02g 淡黄色油状标题化合物 (3 - 5) (产率: 95.3%) .

^1H -NMR(CDCl_3) δ ppm:

2.26(br.s,3H), 2.85(m,1H), 3.46(d,1H),
7.32-7.49(m,5H).

实施例 12

3, 3 - 二氟 - 2 - (2',4'-二氟苯基) - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H, 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-1)] 的合成:

向 20ml 0.48g (1.9mmol) 2- (1, 1 - 二氟 - 1 - 甲硫基) 甲基 - 2 - (2',4'-二氟苯基) 环氧乙烷 [化合物 (3 - 1)] 的 N, N - 二甲基甲酰胺溶液中, 加入 0.50g (7.2mmol)1,2,4-三唑和 1.00g (7.2mmol)无水碳酸钾, 然后在 55 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时. 减压蒸馏除去溶剂. 向残余物中加入乙醚, 然后依次用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥. 溶剂接着在减压下蒸馏除去. 所得油状物在氯仿为洗脱液的硅胶柱上进行色谱纯化, 由此得到 0.44g 无色晶体标题化合物(1a-1)(产率: 72.1%).

熔点: 122 - 123 $^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$:3136, 1618, 1499, 1145

MS(FAB): 322 (M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.27(t,3H), 4.82(d, 1H), 5.28(d,1H), 5.78(s,1H),
6.71-6.88(m,2H), 7.71-7.77(m,1H), 7.80(s,1H),
8.09(s,1H).

实施例 13

3, 3 - 二氯 - 2 - (4'-氯苯基) - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物 (1a - 2)] 的合成:

采用与实施例 12 相似的方法, 只是使用的是 0.55g (2.4mmol) 2 - (1, 1 - 二氯 - 1 - 甲硫基) 甲基 - 2 - (4'-氯苯基) 环氧乙烷 [化合物 (3 - 2)], 而不是化合物 (3 - 1), 得到 0.5g 无色晶体标题化合物(1a-2)(产率: 70.4%).

熔点: 117 - 118 °C.

IR(KBr) ν_{max}cm⁻¹: 3137, 1607, 1510, 1133

MS(FAB): 304(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.23(t,3H), 4.73(d, 1H), 4.89(d,1H), 5.31(s,1H),
7.01-7.05(m,2H), 7.52-7.55(m,2H), 7.86(s,1H),
7.92(s,1H).

实施例 14

2 - (2',4'-二氯苯基) - 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-3)] 的合成:

采用与实施例 12 相似的方法, 只是使用的是 0.52g (1.8mmol) 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 2 - (1, 1 - 二氯 - 1 - 甲硫基) 甲基环氧乙烷 [化合物 (3 - 3)], 而不是化合物 (3 - 1), 得到 0.45g 无色晶体标题化合物(1a-3) (产率: 69.2%) .

熔点: 143 - 146 °C

IR(KBr) ν_{max}cm⁻¹:3138, 1587, 1518, 1105

MS(FAB): 354(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.27(t,3H), 4.87(d,1H), 5.82(d,1H), 5.93(s,1H),
7.23(dd,1H), 7.32(d,1H), 7.83(s,1H), 7.90(d,1H), 8.20(s,1H).

实施例 15

3, 3 - 二氯 - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - [4' - (三氯甲基) 苯基] 丙 - 2 - 醇 [化合物 (1a-4)] 的合成:

采用与实施例 12 相似的方法, 只是使用的是 1.05g (3.7mmol) 2 - (1, 1 - 二氯 - 1 - 甲硫基) 甲基 - 2 - [4' - (三氯甲基) 苯基] 环氧乙烷 [化合物 (3 - 4)], 而不是化合物 (3 - 1), 得到 0.48g 无色晶体标题化合物(1a-4) (产率: 36.5%).

熔点: 110 - 112 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3010, 1620, 1515, 1122

MS(FAB): 354(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.24(t,3H), 4.77(d,1H), 4.92(d,1H), 5.52(s,1H),
7.61(d,2H), 7.70(d,2H), 7.86(s,1H), 7.95(s,1H).

实施例 16

3, 3 - 二氯 - 3 - 甲硫基 - 2 - 苯基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-5)] 的合成:

采用与实施例 12 相似的方法, 只是使用的是 1.02g (4.7mmol) 2 - (1, 1 - 二氯 - 1 - 甲硫基) 甲基 - 2 - 苯基环氧乙烷 [化合物 (3 - 5)], 而不是化合物 (3 - 1), 得到 0.54g 无色晶体标题化合物(1a-5)(产率: 38.0%).

熔点: 130 - 132 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3135, 1516, 1498, 1135

MS(FAB): 318(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.14(t,3H), 4.89(d,1H), 5.28(d,1H), 5.94(s,1H),
7.33-7.37(m,3H), 7.49-7.51(m,2H), 7.74(s,1H), 7.83(s,1H).

实施例 17

3, 3 - 二氯 - 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1c-1)] 的合成:

向 10ml 0.5g (1.6mmol) 3, 3 - 二氯 - 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3 - 甲磺基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-1)] 的甲醇溶液中, 加入 0.01g (0.03mmol) 二水合钨酸钠, 然后在室温下边搅拌边滴加 0.53g (4.7mmol) 过氧化氢的 30 % 水溶液. 所得混合物在室温下搅拌 16 小时. 向反应混合物中加入 10 % 的硫代硫酸钠水溶液以分解过量的氧化剂. 然后减压蒸馏除去甲醇. 向残余物中加入氯仿, 然后依次用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥. 减压蒸馏除去溶剂. 沉淀的晶体用氯仿再结晶, 从而得到 0.8g 无色晶体标题化合物(1c-1)(产率: 74%).

熔点: 158 - 160 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3136, 1617, 1503, 1323

MS(FAB): 354(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.22(t,3H), 5.17(d,1H), 5.34(d,1H), 6.11(s,1H)

6.74-6.89(m,2H), 7.65-7.71(m,1H), 7.79(s,1H), 8.06(d,1H).

实施例 18

3, 3 - 二氯 - 2 - (4' - 氯苯基) - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1c-2)] 的合成:

采用与实施例 17 相似的方法, 只是使用的是 0.35g (1.2mmol) 3, 3 - 二氯 - 2 - (4' - 氯苯基) - 3 - 甲磺基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-2)], 而不是化合物(1a-1), 得到 0.13g 无色晶体标题化合物(1c-2) (产率: 33.3 %).

熔点: 169 - 171 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3135, 1605, 1514, 1324

MS(FAB): 336(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.17(t,3H), 4.84(d,1H), 5.27(d,1H), 5.90(s,1H),

7.02-7.06(m,2H), 7.46-7.49(m,2H), 7.83(s,1H),

7.88(s,1H).

实施例 19

2 - (2',4'-二氯苯基) - 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1c-3)] 的合成:

采用与实施例 17 相似的方法, 只是使用的是 0.40g (1.1mmol) 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲磺基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-3)], 而不是化合物(1a-1), 得到 0.40g 无色晶体标题化合物(1c-3)(产率: 91.0%).

熔点: 147 - 148 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3040, 1588, 1514, 1337

MS(FAB): 386(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.23(t,3H), 5.21(d,1H), 5.97(d,1H), 6.38(s,1H)

7.23(dd,1H), 7.35(d,1H), 7.81(s,1H), 7.83(d,1H), 8.12(s,1H).

实施例 20

3, 3 - 二氯 - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - [4' - (三氯甲基) 苯基] 丙 - 2 - 醇 [化合物(1c-4)] 的合成:

采用与实施例 17 相似的方法, 只是使用的是 0.20g (5.7mmol) 3,3-二氯 - 3 - 甲磺基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - [4' - (三氯甲基) 苯基] 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-4)], 而不是化合物(1a-1), 得到 0.12g 无色晶体标题化合物(1c-4) (产率: 53.2 %).

熔点: 185 - 187 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3029, 1619, 1521, 1326

MS(FAB): 386(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.21(t,3H), 4.90(d,1H), 5.33(d,1H), 6.13(s,1H)

7.61(d,2H), 7.65(d,2H), 7.83(s,1H), 7.89(s,1H).

实施例 21

3, 3 - 二氯 - 3 - 甲磺酰基 - 2 - 苯基 - 1 - (1H - 1, 2, 4

- 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1c-5)] 的合成:

采用与实施例 17 相似的方法, 只是使用的是 0.17g (0.6mmol) 3, 3 - 二氟 - 3 - 甲基亚磺酰基 - 2 - 苯基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-5)], 而不是化合物(1a-1), 得到 0.08g 无色晶体标题化合物(1c-5) (产率: 46 %).

熔点: 85 - 86 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3023, 1617, 1510, 1320

MS(FAB): 318(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.14(t, 3H), 4.89(d, 1H), 5.28(d, 1H), 5.94(s, 1H)

7.33-7.37(m, 3H), 7.49-7.51(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.83(s, 1H).

实施例 22

3, 3 - 二氟 - 2 - (2', 4' - 二氟苯基) - 3 - 甲基亚磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1b-1)] 的合成:

向 10ml 150mg (0.47mmol) 3,3-二氟 - 2 - (2', 4' - 二氟苯基) - 3 - 甲基亚磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-1)] 的二氯甲烷溶液中, 在室温下加入 114mg (0.56mmol) 间氯过苯甲酸, 然后搅拌 30 分钟. 向反应混合物中加入水, 然后用氯仿萃取. 萃取物依次用 10 % 硫代硫酸钠水溶液和 10 % 碳酸钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥. 减压蒸馏除去溶剂. 所得油状物在用氯仿: 甲醇为 10: 1 的混合物为洗脱液的硅胶柱上进行色谱纯化, 由此得到 64mg 无色晶体标题化合物(1b-1) [非对映体(1b-1A): (1b-1B)=2.5:1] (产率: 40 %).

实施例 23

非对映体(1b-1A)和(1b-1B)的分离:

将 1.1g 3, 3 - 二氟 - 3 - (2', 4' - 二氟苯基) - 3 - 甲基亚磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1b-1)] 在中压硅胶柱上进行色谱分离 [色谱柱: "ULTRA PACK SI - 40B", 商品名, Yamazen Co., Ltd. 的产品, 26 × 300mm, 流速: 8ml/min,

波长 254nm], 所用洗脱液氯仿: 甲醇为 19: 1, 由此得到 418mg (产率: 38 %) 无色晶体非对映体(1b-1A)和 242mg (产率: 22 %) 无色晶体非对映体(1b-1B).

1)非对映体 [化合物 (1b-1A)]

熔点: 154 - 155 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3150, 1617, 1505

MS(FAB): 338(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.71(t,3H), 5.09(d,1H), 5.31(d,1H), 6.12(s,1H)

6.78-6.89(m,2H), 7.60-7.66(m,1H), 7.76(s,1H), 8.12(s,1H).

2)非对映体 [化合物(1b-1B)]

熔点: 152 - 153 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1618, 1505, 1113

MS(FAB): 338(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.78(t,3H), 4.92(d,1H), 5.31(d,1H), 6.07(s,1H)

6.80-6.89(m,2H), 7.60-7.67(m,1H), 7.84(s,1H), 8.16(s,1H).

实施例 24

将 3, 3 - 二氯 - 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-1)] 分离成 (+) 和 (-) 异构体:

将 50mg 3,3-二氯 - 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-1)] 的外消旋变体在柱色谱上进行手性分离 [“ Chiral Cell OD”, 商品名, Daicell 化学工业有限公司的产品]. 分离成各对映以己烷: 异丙醇 = 19: 1 为流动相. 从先洗脱出的级分里, 得到 20mg 无色晶体 (-) 异构体 (产率: 40.0 %, 光学纯度: 99.4%e.e.), 从随后洗脱出的级分里, 得到 21mg 无色晶体 (+) 异构体 (产率: 42.0 %, 光学纯度: 99.2%e.e.).

1) (-)-3, 3 - 二氯 - 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [(-) - 化合物(1a-1)]:

$[\alpha]_D^{25} -65.0^\circ$ (C = 0.5, 丙酮)

熔点: 154 - 156 °C

IR(KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 3136, 1618, 1499, 1145

MS(FAB): 322(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.27(t,3H), 4.82(d,1H), 5.28(d,1H), 5.78(s,1H)

6.71-6.88(m,2H), 7.71-7.77(m,1H), 7.80(s,1H), 8.09(d,1H).

2) (+) - 3, 3 - 二氯 - 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [(+) - 化合物(1a-1)]:

$[\alpha]_D^{25} + 64.6^\circ$ (C = 0.5, 丙酮)

熔点: 154 - 156 °C

IR(KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 3136, 1618, 1499, 1145

MS(FAB): 322(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.27(t,3H), 4.82(d,1H), 5.28(d,1H), 5.78(s,1H)

6.71-6.88(m,2H), 7.71-7.77(m,1H), 7.80(s,1H), 8.09(d,1H).

实施例 25

将 2 - (2', 4' - 二氯苯基) - 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-3)] 分离成 (+) 和 (-) 异构体:

根据与实施例 24 相似的方法, 从 100mg 2 - (2',4'-二氯苯基) - 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [化合物(1a-3)] 的外消旋变体中, 以洗脱顺序依次得到 48mg 无色晶体 (-) 异构体 (产率: 48.0 %, 光学纯度: 99.1%e.e.) 和 41mg 无色晶体 (+) 异构体 (产率: 41.0%, 光学纯度: 99.3%e.e.).

1) (-) - 2 - (2',4'-二氯苯基) - 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [(-) - 化合物(1a-3)]:

$[\alpha]_D^{25} -87.5^\circ$ (C = 0.02, 甲醇)

熔点: 120 - 123 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3138, 1587, 1518, 1105

MS(FAB): 354(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.27(t,3H), 4.87(d,1H), 5.82(d,1H), 5.93(s,1H)

7.23(dd, 1H), 7.32(d,1H), 7.83(s,1H), 7.90(s,1H), 8.20(s,1H).

2) (+) - 2 - (2',4' - 二氯苯基) - 3 , 3 - 二氯 - 3 - 甲硫基 - 1
- (1H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [(+) - 化合物 (1a-3)]:
[α]_D²⁵ + 85.0 ° (C = 0.03 , 甲醇)

熔点: 121 - 123 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3138, 1587, 1518, 1105

MS(FAB): 354(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.27(t,3H), 4.87(d,1H), 5.82(d,1H), 5.93(s,1H)

7.23(dd,1H), 7.32(d,1H), 7.83(s,1H), 7.90(d,1H), 8.20(s,1H).

实施例 26

通过氧化(-)-3 , 3 - 二氯 - 2 - (2',4'-二氯苯基) - 3 - 甲硫基
- 1 - (1H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [(-) - 化合物
(1a-1)] 合成(-)-3 , 3 - 二氯 - 2 - (2',4' - 三氯苯基) - 3 - 甲磺酰
基 - 1 - (1H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [(-) - 化合物
(1c-1)] :

根据与实施例 17 相似的方法, 从 59mg (-)-化合物(1a-1), 得到 54mg
无色晶体(-)-化合物(1c-1)(产率 83.2%, 光学纯度: 99.7%e.e.).

[α]_D²⁵ -28.0 ° (C = 0.25 , 丙酮)

熔点: 102 - 103 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3136, 1617, 1503, 1323

MS(FAB): 354(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.22(t,3H), 5.17(d,1H), 5.34(d,1H), 6.11(s,1H)

6.74-6.89(m,2H), 7.65-7.71(m,1H), 7.79(s,1H), 8.06(d,1H).

实施例 27

通过氧化(+)-3, 3-二氯-2-(2',4'-二氯苯基)-3-甲硫基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙-2-醇[(+)-化合物(1a-1)]合成(+)-3, 3-二氯-2-(2',4'-二氯苯基)-3-甲磺酰基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙-2-醇[(+)-化合物(1c-1)]:

根据与实施例 17 相似的方法, 从 100mg (+)-化合物(1a-1), 得到 107mg 无色晶体(+)-化合物(1c-1) (产率: 97.3%, 光学纯度: 99.5%e.e.) .

$[\alpha]_D^{25} + 28.4^\circ$ (C = 0.125, 丙酮)

熔点: 102 - 103 °C

IR(KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 3136, 1617, 1503, 1323

MS(FAB): 354(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.22(t, 3H), 5.17(d, 1H), 5.34(d, 1H), 6.11(s, 1H)

6.74-6.89(m, 2H), 7.65-7.71(m, 1H), 7.79(s, 1H), 8.06(d, 1H).

实施例 28

(-)-2-(2',4'-二氯苯基)-3, 3-二氯-3-甲磺酰基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙-2-醇[(-)-化合物(1c-3)]的合成:

根据与实施例 7 相似的方法, 从 48mg (-)-2-(2',4'-二氯苯基)-3, 3-二氯-3-甲硫基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙-2-醇[(-)-化合物(1a-3)], 得到 38mg 无色晶体标题化合物(-)-(1c-3)(产率: 72.7%, 光学纯度: 96.9%e.e.).

$[\alpha]_D^{25} - 29.5^\circ$ (C = 0.1, 甲醇)

熔点: 165 - 167 °C

IR(KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 3040, 1588, 1514, 1337

MS(FAB): 386(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.23(t, 3H), 5.21(d, 1H), 5.97(d, 1H), 6.38(s, 1H)

7.23(dd, 1H), 7.35(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.83(d, 1H), 8.12(s, 1H).

实施例 29

(+)-2-(2',4'-二氯苯基)-3,3-二氯-3-甲磺酰基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇[(+)-化合物(1c-3)]的合成:

根据与实施例 17 相似的方法, 从 41mg(+)-2-(2',4'-二氯苯基)-3,3-二氯-3-甲磺基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇[(+)-化合物(1a-3)], 得到 33mg 无色晶体标题化合物(+)-(1c-3)(产率: 73.8%, 光学纯度: 100%e.e.).

$[\alpha]_D^{20} + 30.2^\circ$ (C = 0.04, 甲醇)

熔点: 165 - 167 °C

IR(KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 3040, 1588, 1514, 1337

MS(FAB): 386(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.23(t,3H), 5.21(d,1H), 5.97(d,1H), 6.38(s,1H),

7.23(dd,1H), 7.35(d,1H), 7.81(s,1H), 7.83(d,1H), 8.12(s,1H).

实施例 30

将 3,3-二氯-2-(4'-氯苯基)-3-甲磺酰基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇[化合物(1c-2)]分离成(+)和(-)异构体:

将 50mg 3,3-二氯-2-(4'-氯苯基)-3-甲磺酰基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇[化合物(1c-2)]的外消旋变体在柱色谱上进行手性分离["Chiral Cell OD", 商品名, Daicell 化学工业有限公司的产品], 使用己烷: 异丙醇 = 3: 1 为流动相, 从而从先洗脱出的级分里, 得到 23mg 无色晶体(+)异构体(产率: 46.0%, 光学纯度: 99.8%e.e.), 从随后洗脱出的级分里, 得到 20mg 无色晶体(-)异构体(产率: 40.0%, 光学纯度 99.0%e.e.).

1) (+)-3,3-二氯-2-(4'-氯苯基)-3-甲磺酰基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇(+)-[化合物(1c-2)]:

$[\alpha]_D^{20} + 27.0^\circ$ (C = 0.1, 甲醇)

熔点: 103 - 106 °C

IR(KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 3135, 1605, 1514, 1324

MS(FAB): 336(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.17(t,3H), 4.84(d,1H), 5.27(d,1H), 5.90(s,1H)

7.02-7.06(m,2H), 7.46-7.49(m,2H), 7.83(s,1H), 7.88(s,1H).

2) (-)-3, 3 - 二氯 - 2 - (4' - 氯苯基) - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙 - 2 - 醇 [(-)-化合物(1c-2)] :

[α]_D²⁰-31.0° (C = 0.1, 甲醇)

熔点: 102 - 105 °C

IR(KBr) ν_{max}cm⁻¹: 3135, 1605, 1514, 1324

MS(FAB): 336(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.17(t,3H), 4.84(d,1H), 5.27(d,1H), 5.90(s,1H)

7.02-7.06(m,2H), 7.46-7.49(m,2H), 7.83(s,1H), 7.88(s,1H).

实施例 31

将 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - [4' - (三氯甲基) 苯基] 丙 - 2 - 醇 [化合物(1c-4)] 分离成(+)和(-)异构体:

根据与实施例 30 相似的方法, 从 50mg 3, 3 - 二氯 - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - [4' - (三氯甲基) 苯基] 丙 - 2 - 醇 [化合物(1c-4)] 的外消旋变体, 按洗脱顺序依次得到 18mg 无色晶体(+)异构体 (产率: 36.0%, 光学纯度 99.5%e.e.) 和 25mg 无色晶体(-)异构体 (产率: 50.0%, 光学纯度 99.4%e.e.) .

1) (+)-3, 3 - 二氯 - 3 - 甲磺酰基 - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - [4' - (三氯甲基) 苯基] 丙 - 2 - 醇 [(+)-化合物(1c-4)] :

[α]_D²⁰+20.5° (C = 0.1, 甲醇)

熔点: 147 - 150 °C

IR(KBr) ν_{max}cm⁻¹: 3029, 1619, 1521, 1326

MS(FAB): 386(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.21(t,3H), 4.90(d,1H), 5.33(d,1H), 6.13(s,1H)

7.61(d,2H), 7.65(d,2H), 7.83(s,1H), 7.89(s,1H).

2) (-)-3,3-二氯-3-甲磺酰基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[4'-(三氯甲基)苯基]丙-2-醇[(-)-化合物(1c-4)]:

$[\alpha]_D^{20}$ -20.0° (C = 0.1, 甲醇)

熔点: 153 - 154 °C

IR(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3029, 1619, 1521, 1326

MS(FAB): 386(M+H)⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

3.21(t,3H), 4.90(d,1H), 5.33(d,1H), 6.13(s,1H)

7.61(d,2H), 7.65(d,2H), 7.83(s,1H), 7.89(s,1H).

实施例 32

通过使用光学拆分试剂制备(-)-3,3-二氯-2-(2',4'-二氯苯基)-3-甲磺酰基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇[(-)-化合物(1c-1)]:

向 20ml 1.0g (2.83mmol) (±)-化合物(1c-1)的异丙醇溶液中, 在 70 °C 下加入 10ml 925mg (2.97mmol) (+)-3-溴樟脑-8-磺酸的异丙醇溶液, 然后在 90 °C 下搅拌 30 分钟. 在反应混合物冷却到 50 °C 后, 植入种晶, 在 25 °C 下保持三天. 沉淀的晶体通过过滤收集, 然后用异丙醚洗涤并干燥, 由此得到 940mg 无色晶体(-)-化合物(1c-1)的(+)-3-溴樟脑-8-磺酸盐 (产率: 50.0%, 光学纯度: 64.0%e.e.). (-)-化合物(1c-1)的盐反复从异丙醇中重结晶, 由此得到 216mg 无色晶体(-)-化合物(1c-1)的(+)-3-溴樟脑-8-磺酸盐 (产率: 11.5%, 光学纯度: 98%e.e.). 向所得盐中加入碳酸钾的 10 % 水溶液以得到碱性溶液, 然后用乙酸乙酯萃取. 萃取物依次用水和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥. 减压蒸馏除去溶剂, 得到的油状物用异丙醚重结晶, 由此得到无色晶体(-)-化合物(1c-1)66mg (产率: 6.6%, 光学纯度: 98 % e.e.).

$[\alpha]_D^{20}$ -28.0° (C = 0.25, 丙酮)

熔点: 102 - 103 °C

实施例 33

对白色念珠菌的体外抗真菌活性

向加有 10 % 胎牛(fatal)血清的 Eagle's MEM 培养基 (含谷氨酰胺和碳酸盐) 中, 加入不同浓度的各种药物和浓度为 2.0×10^4 个细胞/ml 的白色念珠菌 ATCC 44859, 以使 96 孔微滴定板的每个孔最终体积为 150 μ l. 然后在 37 $^{\circ}$ C 下用二氧化碳气体培养箱培养 20 小时. 培养结束后, 在倒置显微镜下可以观察到含药物和不含药物时白色念珠菌形态的不同. 通过与其中白色念珠菌变成丛生菌疹(hyphoid)型且菌丝显示出明显增长的无药物对照相比, 确定将白色念珠菌控制成酵母型的药物的最低抑制浓度(ng/ml). 结果见表 1.

表 1

化合物序号	Y ¹	Y ²	n	最低抑制浓度(ng/ml)
氟康唑	-	-	-	250
化合物(1c-1)	F	F	2	62.5
(-)- 化合物(1c-1)	F	F	2	31.3
(+)- 化合物(1c-1)	F	F	2	>1000
化合物(1b-1A)	F	F	1	62.5
化合物(1b-1B)	F	F	1	500
化合物(1a-1)	F	F	0	7.8
化合物(1c-2)	F	H	2	250
(+)- 化合物(1c-2)	F	H	2	>1000
(-)- 化合物(1c-2)	F	H	2	62.5
化合物(1a-2)	F	H	0	62.5
化合物(1c-3)	Cl	Cl	2	31.3
(-)- 化合物(1c-3)	Cl	Cl	2	7.8
(+)- 化合物(1c-3)	Cl	Cl	2	>1000
化合物(1a-3)	Cl	Cl	0	3.9
化合物(1c-4)	CF ₃	H	2	125
(+)- 化合物(1c-4)	CF ₃	H	2	>1000
(-)- 化合物(1c-4)	CF ₃	H	2	62.5

化合物(1a-4)	CF ₃	H	0	15.6
化合物(1c-5)	H	H	2	500
化合物(1a-5)	H	H	0	125

实施例 34

对烟曲霉的体外抗真菌活性

向 pH 值调节到 7 的 RPMI 培养基 1640 (含谷氨酰胺和酚红但不含碳酸盐) 中, 加入 0.165M 3- (N - 吗啉代) 丙磺酸作为缓冲液, 不同浓度的各种药物及浓度为 3.0×10^4 个细胞/ml 的烟曲霉 IFM 40808, 以使 96 孔微滴定板的每个孔最终体积为 200 μ l. 然后在 35 °C 下培养 24 小时. 培养结束后, 通过与不含化学物质的对照组相比, 确定抑制约 75 % 的菌丝增长的最低抑制浓度(μ g/ml). 结果见表 2.

表 2

化合物序号	Y ¹	Y ²	n	最低抑制浓度(μ g/ml)
氟康唑	-	-	-	>64
化合物(1c-1)	F	F	2	32
(-)- 化合物(1c-1)	F	F	2	16
(+)- 化合物(1c-1)	F	F	2	>64
化合物(1b-1A)	F	F	1	64
化合物(1b-1B)	F	F	1	>64
化合物(1a-1)	F	F	0	4
化合物(1c-2)	F	H	2	>64
(+)- 化合物(1c-2)	F	H	2	>64
(-)- 化合物(1c-2)	F	H	2	64
化合物(1a-2)	F	H	0	16
化合物(1c-3)	Cl	Cl	2	32
(-)- 化合物(1c-3)	Cl	Cl	2	32
(+)- 化合物(1c-3)	Cl	Cl	2	>64
化合物(1a-3)	Cl	Cl	0	2
化合物(1c-4)	CF ₃	H	2	>64

(+)- 化合物(1c-4)	CF ₃	H	2	>64
(-)- 化合物(1c-4)	CF ₃	H	2	>64
化合物(1a-4)	CF ₃	H	0	16
化合物(1c-5)	H	H	2	>64
化合物(1a-5)	H	H	0	16

实施例 35 片剂

(-)-化合物(1c-1)	50mg
结晶纤维素	80mg
乳糖	33mg
羟丙基纤维素	5mg
硬脂酸镁	2mg
合计	170mg

上述组成的片剂采用常规方法配制。该片剂可以视需要制成糖衣片剂或薄膜包裹片剂。

实施例 36 胶囊剂

(-)-化合物(1c-1)	50mg
轻质硅酸酐	2mg
乳糖	150mg
淀粉	46mg
滑石	2mg
合计	250mg

将上述成分装入 1 号胶囊，即得胶囊剂。

实施例 37 粒剂

(-)-化合物(1c-1)	50mg
乳糖	600mg
玉米淀粉	270mg
羧甲基纤维素钠	50mg
羟丙基纤维素	30mg
合计	1000mg

具有上述组成的粒剂采用常规方法配制。

实施例 38 粉剂

(-)-化合物(1c-1)	50mg
轻质硅酸酐	5mg
乳糖	250mg
淀粉	95mg
合计	400mg

具有上述组成的粉剂按常规方法制备。

实施例 39 注射剂

(-)-化合物(1c-1)	5mg
氯化蓖麻油	85mg
丙二醇	10mg
葡萄糖	25mg
注射用蒸馏水	适量
合计	总共 1ml

具有上述组成的注射剂采用常规方法制备。

实施例 40 静脉内滴注剂

(-)-化合物(1c-1)	50mg
葡萄糖	5000mg
无水磷酸氢二钠	10mg
柠檬酸	14.5mg
注射用蒸馏水	适量
合计	总共 100ml

具有上述组成的静脉内滴注剂采用常规方法配制。