



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103339115 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 31

(21) 申请号 201180064835. 8

A61K 31/4725(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 11. 10

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/413, 395 2010. 11. 13 US

(56) 对比文件

CN 101686688 A, 2010. 03. 31,

CN 101410388 A, 2009. 04. 15,

WO 2009105140 A3, 2010. 07. 15,

WO 2010032874 A1, 2010. 03. 25,

CN 101686688 A, 2010. 03. 31,

CN 101410388 A, 2009. 04. 15,

WO 2010032874 A1, 2010. 03. 25,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 07. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/060166 2011. 11. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/064943 EN 2012. 05. 18

(73) 专利权人 茵库恩制药有限公司

地址 美国北卡罗来纳州

审查员 郝小燕

(72) 发明人 W. J. 胡克斯特拉 R. J. 肖茨英格尔

S. W. 拉弗蒂

(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

(51) Int. Cl.

C07D 249/04(2006. 01)

C07D 401/06(2006. 01)

C07D 413/10(2006. 01)

A61K 31/4192(2006. 01)

权利要求书5页 说明书54页

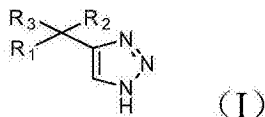
(54) 发明名称

金属酶抑制剂化合物

(57) 摘要

本发明描述具有金属酶调节活性的化合物，
以及治疗由这样的金属酶介导的疾病、病症或其
症状的方法。

1. 一种式(I)的化合物、或其盐, 其中:



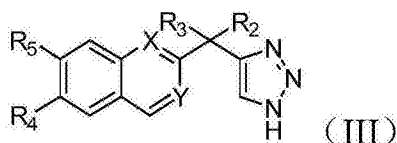
各个R₁为萘基、喹啉基、或异喹啉基, 各自任选地被1、2、3或4个独立的烷氧基、卤代烷氧基、卤素、卤代烷基、硫代烷氧基、环烷氧基、氰基、噁唑基、噻吩基、或任选被卤素取代的苯基取代;

R₂是烷基; 并且

R₃是OH,

其中烷基是指含有1至12个碳原子的直链或支链烃基。

2. 一种化合物, 具有式(III)的结构:



其中, R₂是烷基;

R₃是OH; 并且

X是CH或N, Y是CH或N, 且R₄和R₅各自独立地为H、卤素、烷氧基、含有1~5个氟的氟代烷氧基、含有1~5个氟的氟代烷基、硫代烷氧基、环烷氧基、噁唑基、噻吩基、氰基、或任选被卤素取代的苯基,

其中烷基是指含有1至12个碳原子的直链或支链烃基。

3. 如权利要求2所述的化合物, 其中X=CH且Y=CH。

4. 如权利要求2所述的化合物, 其中X=CH且Y=N。

5. 如权利要求2所述的化合物, 其中X=N且Y=CH。

6. 如权利要求1所述的化合物, 其为:

1-(6,7-二甲氧基萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(1);

1-(6,7-二甲氧基异喹啉-3-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(2);

1-(6,7-双(二氟代甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(3);

2-甲基-1-(6-(噁唑-5-基)萘-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(4);

1-(6,7-二氯代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(5);

1-(6-氯-5-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(6);

2-甲基-1-(6-(甲硫基)喹啉-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(7);

1-(6-环丙氧基喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(8);

1-(7-氯-6-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(9);

1-(6-(二氟代甲氧基)-5-(噻吩-2-基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(10);

2-甲基-1-(5-(噻吩-2-基)-6-(2,2,2-三氟代乙氧基)喹啉-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-醇(11)

2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(2,2,2-三氟代乙氧基)萘-2-基)丙-1-醇

(12);

1-(6-(二氟代甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(13);

1-(6-甲氧基喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(14);

2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(2,2,2-三氟代乙氧基)喹啉-2-基)丙-1-醇(15);

1-(6,7-二氟代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(16);

2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(三氟代甲氧基)喹啉-2-基)丙-1-醇(17);

1-(5,6-二氯代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(18);

1-(5-氯-6-(二氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(19);

1-(6,7-双(二氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(20);

1-(5-氯-6-(三氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(21);

1-(6-(4-氟代苯基)-5-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(22)

2-(1-羟基-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-5-(三氟代甲基)喹啉-6-甲腈(23);

或其盐。

7.如权利要求1-6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化学键而获得金属酶亲和性: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。

8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物与金属结合。

9.如权利要求1-6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。

10.如权利要求1-6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。

11.如权利要求1-6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、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚氧位甲基转移酶、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、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、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、和黄嘌呤氧化酶的酶。

12.如权利要求1-6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、17-α羟化酶、醛固酮合酶、氨基肽酶p、炭疽致死因子、精氨酸酶、β-

内酰胺酶、细胞色素P450 2A6、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、肽脱乙酰基酶、磷酸二酯酶VII、释放酶、维甲酸羟化酶、TNF-α转化酶、UDP-(3-O-(R-3-羟基十四酰基))-N-乙酰葡萄糖胺脱乙酰基酶、血管粘附蛋白-1、和维生素D羟化酶的酶。

13. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物识别为与金属结合。

14. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物识别为与铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼、或铜结合。

15. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物识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。

16. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物识别为抑制选自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、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚氧位甲基转移酶、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、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、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、和黄嘌呤氧化酶的酶。

17. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物识别为CYP17的抑制剂。

18. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物识别为具有针对靶标酶的活性范围和针对靶标外酶的活性范围。

19. 一种用于非治疗用途的抑制金属酶活性的方法,包括使权利要求1-6中任一项所述的化合物与金属酶接触。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述接触在体外。

21. 如权利要求19所述的方法,其中所述金属酶包括金属原子,所述金属原子是铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼、或铜。

22. 如权利要求19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中的成员;所述金属酶是芳香酶、环氧合酶、羊毛甾醇脱甲基酶、一氧化氮合酶、凝血噁烷合酶、甲状腺过氧化物酶、17-α羟化酶/17,20-裂解酶、醛固酮合酶、细胞色素P450 2A6、血红素加氧酶、吡啶胺2,3-双加氧酶、维甲酸羟化酶、或维生素D羟化酶。

23. 如权利要求19所述的方法,其中所述金属酶是17-α羟化酶/17,20-裂解酶。

24. 如权利要求19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、腺苷脱氢酶、醇脱氢酶、氨基肽酶n、血管紧张素转化酶、芳香酶、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚氧位甲基转移酶、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、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、甲状腺过氧化物酶、酪氨酸酶、脲酶、和黄嘌呤氧化酶。

25. 如权利要求19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、17- α 羟化酶、醛固酮合酶、氨基肽酶p、炭疽致死因子、精氨酸酶、 β -内酰胺酶、细胞色素P450 2A6、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、吡哆胺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、维甲酸羟化酶、TNF- α 转化酶、UDP-(3-O-(R-3-羟基十四酰基))-N-乙酰葡萄糖胺脱乙酰基酶、血管粘附蛋白-1、或维生素D羟化酶。

26. 如权利要求19所述的方法, 其中所述化合物识别为具有针对CYP17为 $IC_{50} < 1.0 \mu M$ 且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4为 $IC_{50} > 6.0 \mu M$ 的活性范围。

27. 权利要求1所述的化合物在制备用于调节金属酶活性的药物中的用途。

28. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗金属酶介导的病症或疾病的药物中的用途。

29. 如权利要求28所述的用途, 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、钙调磷酸酶、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚氧位甲基转移酶、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、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、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。

30. 如权利要求28所述的用途, 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、17- α 羟化酶、醛固酮合酶、氨基肽酶p、炭疽致死因子、精氨酸酶、 β -内酰胺酶、细胞色素P450 2A6、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、吡哆胺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、维甲酸羟化酶、TNF- α 转化酶、UDP-(3-O-(R-3-羟基十四酰基))-N-乙酰葡萄糖胺脱乙酰基酶、血管粘附蛋白-1、或维生素D羟化酶中的任一种所介导。

31. 如权利要求28所述的用途, 其中所述疾病或病症是癌症、心血管病、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、或胃肠道疾病。

32. 如权利要求28所述的用途, 其中所述疾病或病症是前列腺癌、乳腺癌、雄激素依赖性癌症、雌激素依赖性癌症、肾上腺增生、前列腺肥大、男性化、多毛症、男性型脱发、性早熟、子宫内膜异位、子宫肌瘤、子宫癌、乳腺病、多囊性卵巢综合症、不育、痤疮、功能性卵巢雄激素过多症、具有慢性不排卵的雄激素过多症、高雄激素血症、肾上腺功能早现、肾上腺或雄激素过多、子宫纤维瘤、炎性肠病、牛皮癣、全身性真菌感染、甲癣、或心血管病。

33. 一种组合物, 包括权利要求1所述的化合物和农业上可接受的载体。
34. 一种在植物中或植物上治疗或预防金属酶介导的疾病或病症的方法, 包括使权利要求1所述的化合物与所述植物接触。
35. 一种在植物上的微生物中抑制金属酶活性的方法, 包括使权利要求1-18中任一项所述的化合物与所述植物接触。
36. 一种在植物中或植物上治疗或预防真菌疾病或病症的方法, 包括使权利要求1-18中任一项所述的化合物与所述植物接触。
37. 一种在植物中或植物上治疗或防止真菌生长的方法, 包括使权利要求1-18中任一项所述的化合物与所述植物接触。
38. 一种在植物中或植物上抑制微生物的方法, 包括使权利要求1-18中任一项所述的化合物与所述植物接触。
39. 如权利要求33所述的组合物, 还包括选自氟环唑、戊唑醇、氟唑唑、粉唑醇、叶菌唑、腈菌唑、环唑醇、丙硫菌唑和丙环唑的唑类杀真菌剂。
40. 如权利要求33所述的组合物, 还包括选自肟菌酯、吡唑醚菌酯、肟醚菌胺、氟啶菌酯和啉菌酯的嗜球果伞素杀真菌剂。
41. 一种组合物, 包括权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体。
42. 如权利要求41所述的组合物, 还包括额外的治疗剂。
43. 如权利要求41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、心血管剂、抗炎剂、化疗剂、抗血管生成剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、代谢性疾病药物、眼科疾病药物、中枢神经系统(CNS)疾病药物、泌尿系疾病药物、或胃肠道疾病药物。

金属酶抑制剂化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2010年11月13日提交的美国申请序列号为61/413,395的权益,其全部内容并入本文以供参考。

背景技术

[0003] 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引入到酶活性位点并利用金属作为催化过程的一部分的酶。所有表征过的酶中超过三分之一的酶是金属酶。

[0004] 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。已经认识到,与活性位点金属离子结合并使其失活的试剂显著地降低酶活性。自然界在不需要酶活性的时期采用相同的策略来使某些金属酶的活性降低。例如,蛋白质TIMP(金属蛋白酶的抑制剂)与多种基质金属蛋白酶的活性位点中的锌离子结合,并由此抑制酶活性。制药工业在治疗剂的设计中使用了相同的策略。例如,前列腺抗癌剂酮康唑含有1-咪唑基团,该基团与目标酶CYP17(17- α -羟化酶,17,20-裂解酶)的活性位点中的血红素铁结合,并由此使该酶失活。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。

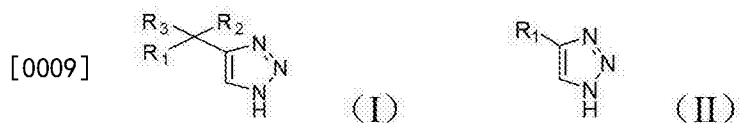
[0005] 在临床上安全有效的金属酶抑制剂的设计中,针对具体的靶标和临床适应症使用最适当的金属结合基团是重要的。如果利用结合弱的金属结合基团,效力可能不是最理想的。另一方面,如果利用结合非常紧密的金属结合基团,对靶标酶的选择性相对于对相关金属酶的选择性可能不是最理想的。缺乏最佳选择性可能由于对这些靶标外金属酶的非预期抑制而成为临床毒性的原因。这种临床毒性的一个实例为,目前可得的前列腺抗癌剂酮康唑对人类药物代谢酶例如CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4的非预期抑制。据信,该靶标外抑制主要是由目前所使用的1-咪唑与CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4的活性位点中的铁的无差别结合而引起的。另一个实例是在基质金属蛋白酶抑制剂的许多临床实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的无差别结合而引起的靶标外金属酶抑制有关。

[0006] 因此,寻找能够在效力与选择性之间实现更好平衡的金属结合基团仍然是重要目标,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。

发明内容

[0007] 本发明涉及调节金属酶活性的化合物(例如,本文描述的化合物中的任一种)、方法,以及治疗疾病、病症或其症状的方法。方法可包括本文的化合物。

[0008] 式(I)或(II)的化合物、或其盐、溶剂合物、水合物或前药,其中:

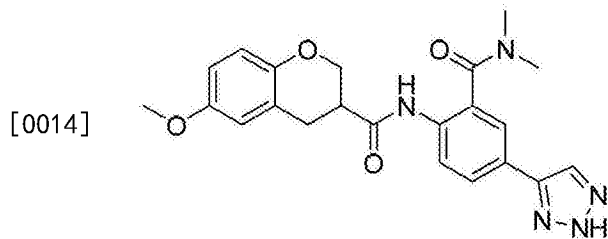


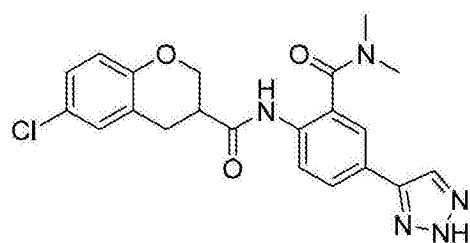
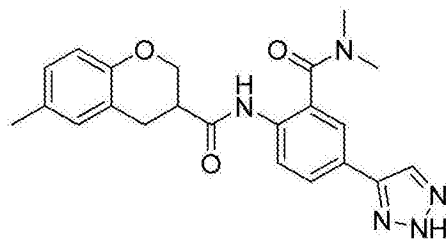
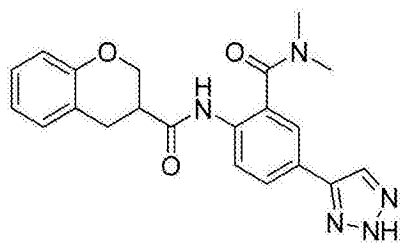
[0010] 各个 R^1 和 R^2 独立地是任选取代的芳基、任选取代的萘基、任选取代的杂芳基、任选取代的烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基-烷基或任选取代的杂芳基-(二)氟代烷基；

[0011] R_3 是H、OH、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基。

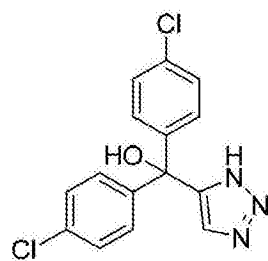
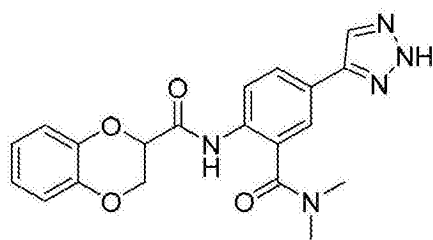
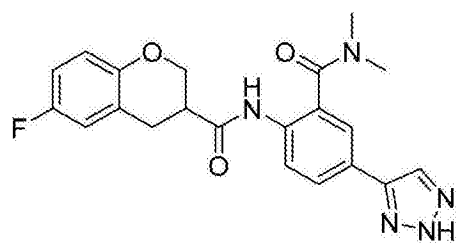
[0012] 另一方面，化合物是式(I)或(II)的化合物、或其盐、溶剂合物、水合物或前药，

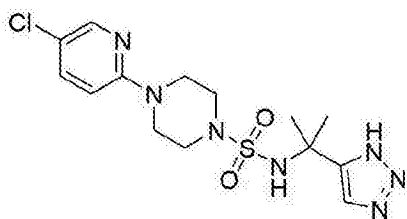
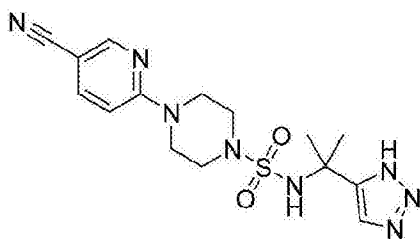
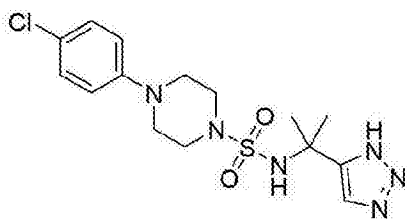
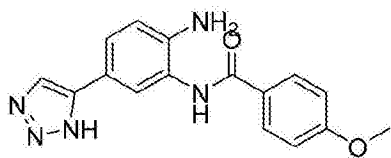
[0013] 其中(I)或(II)不是：



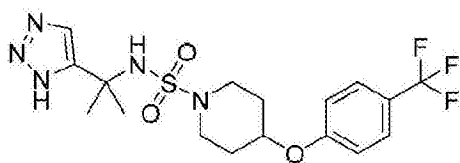
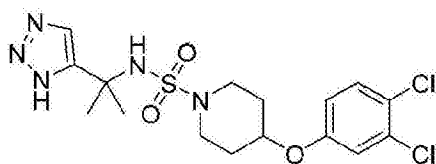
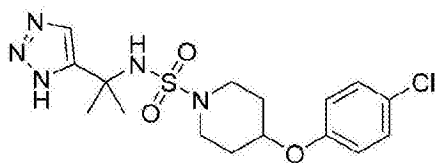
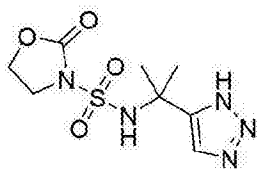


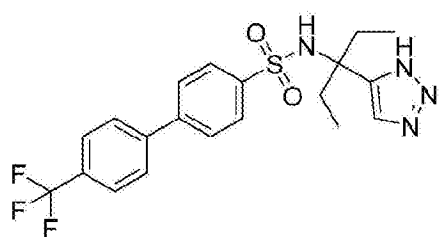
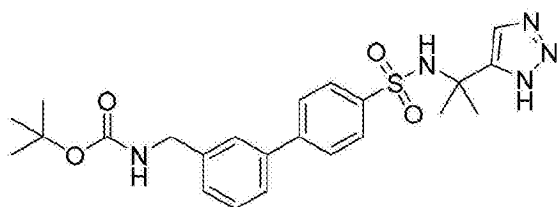
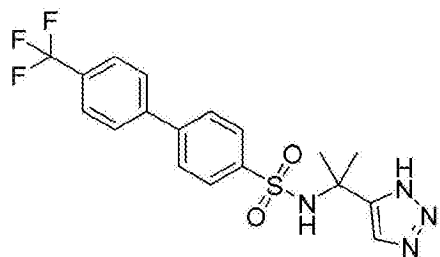
[0015]



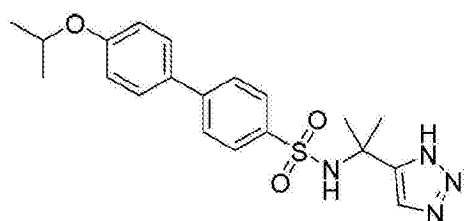
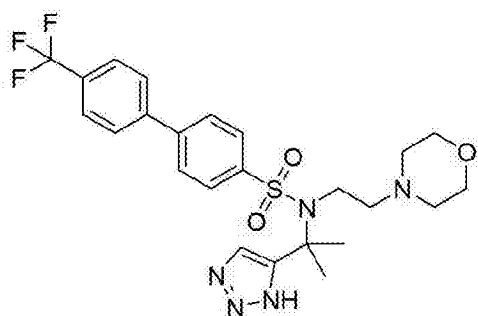
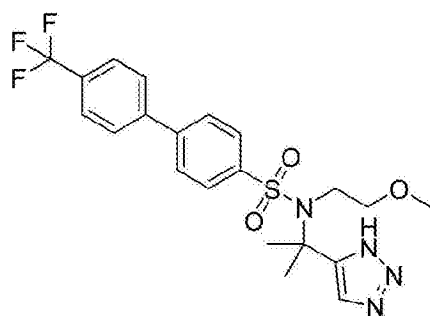


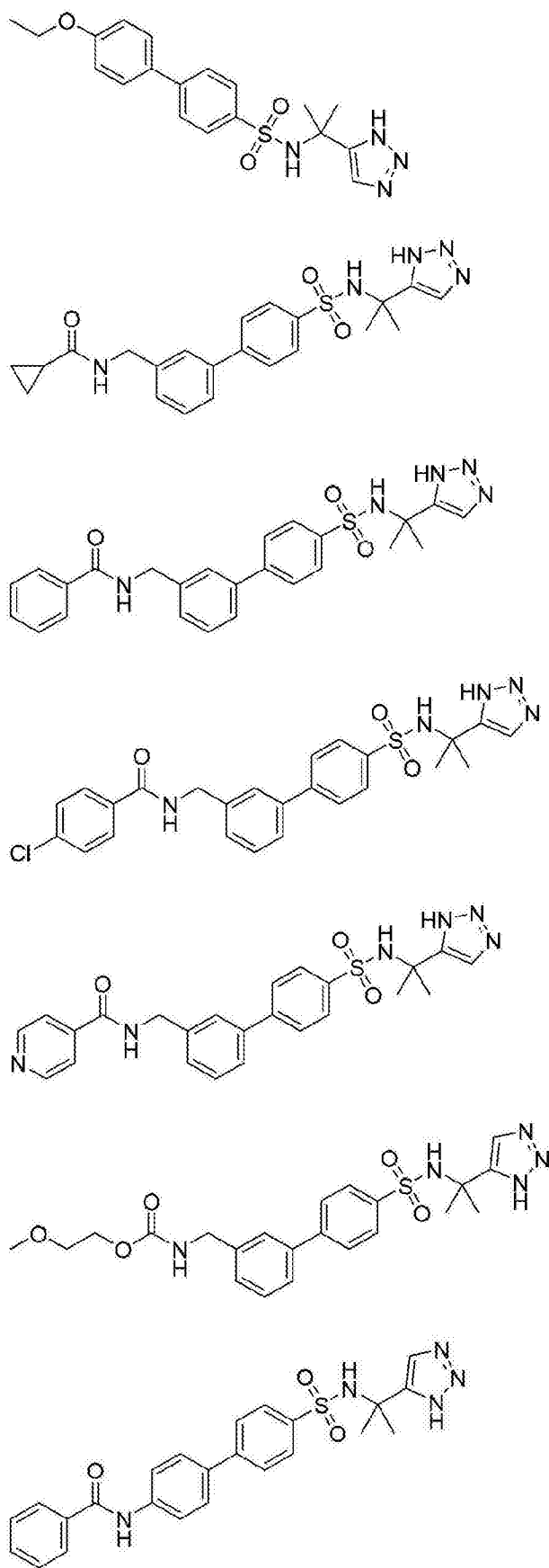
[0016]



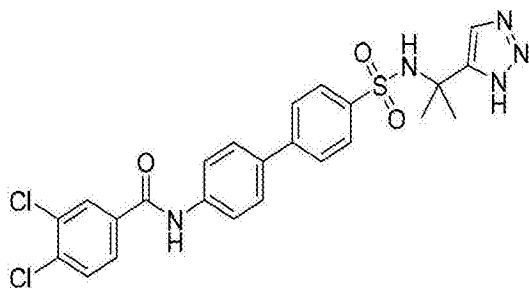
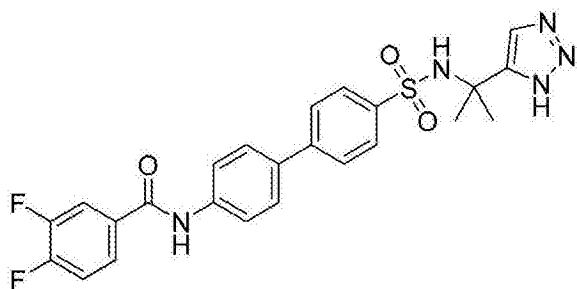


[0017]

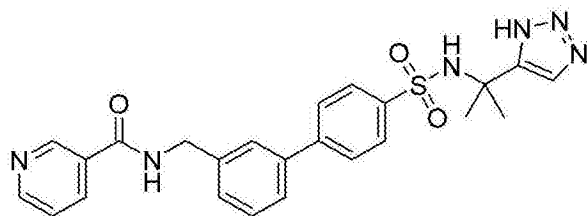
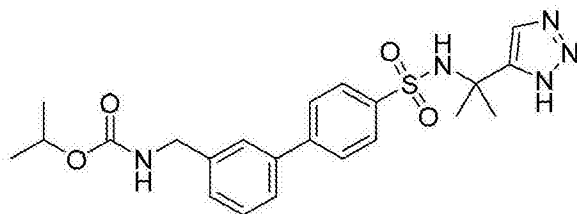
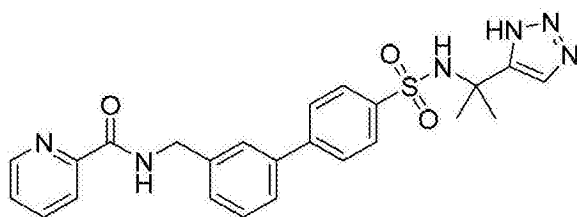
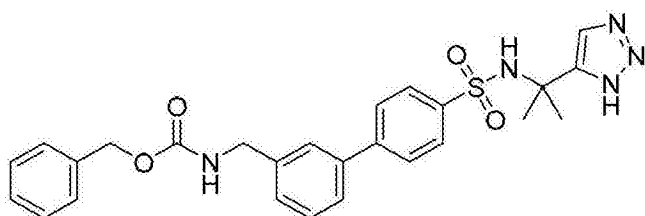


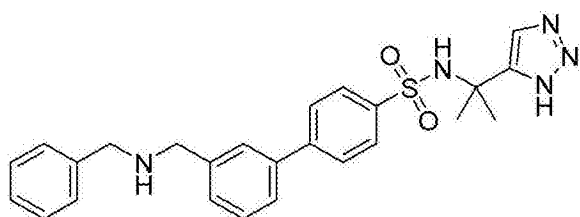
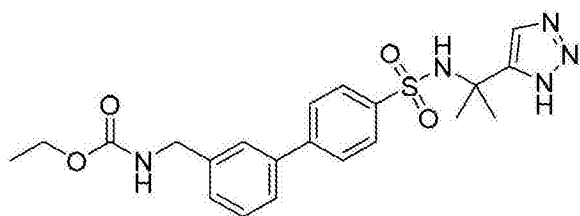
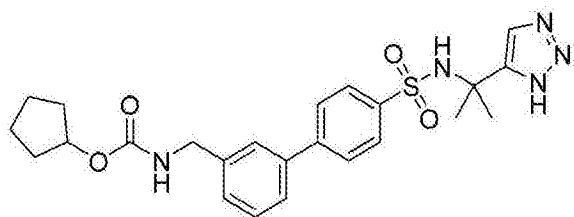


[0018]

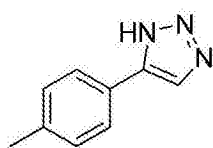
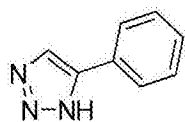
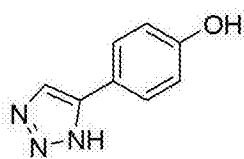
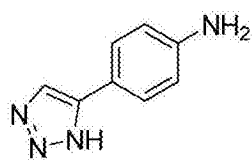
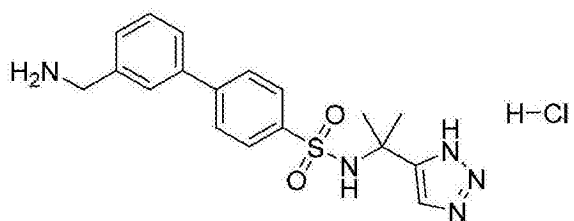


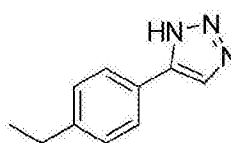
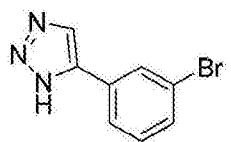
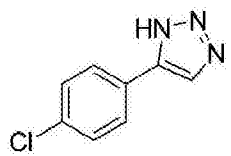
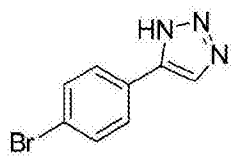
[0019]



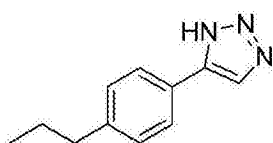
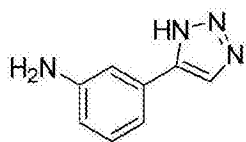
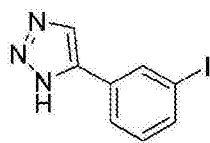
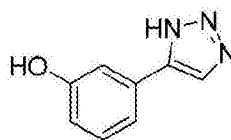
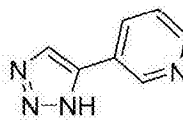
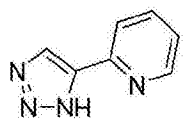


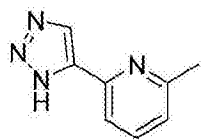
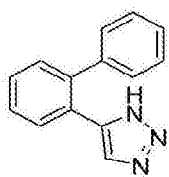
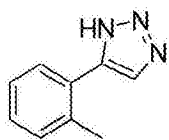
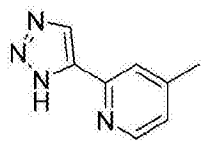
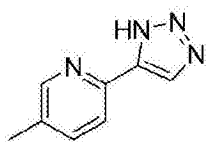
[0020]



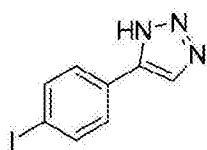
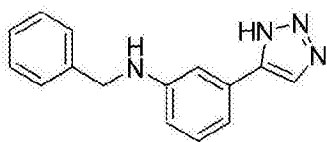
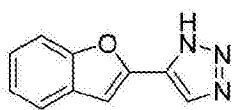
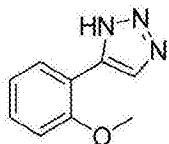
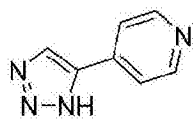


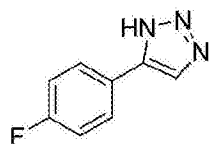
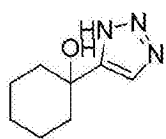
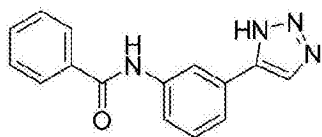
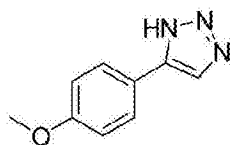
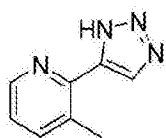
[0021]



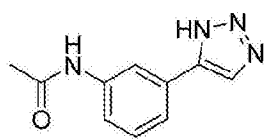
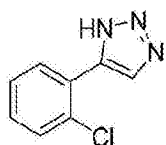
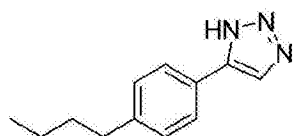
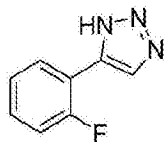
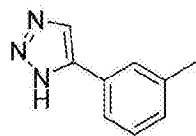


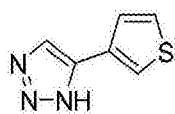
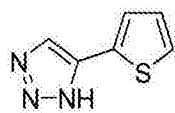
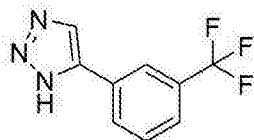
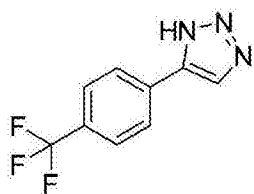
[0022]



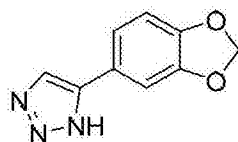
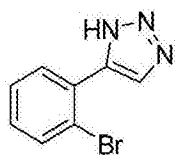
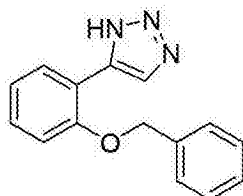
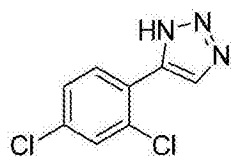
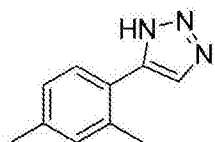


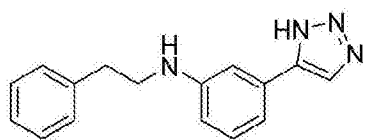
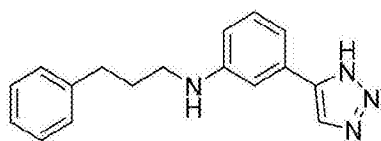
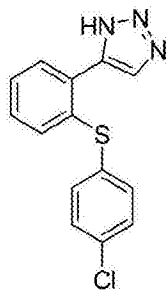
[0023]



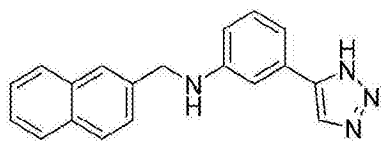
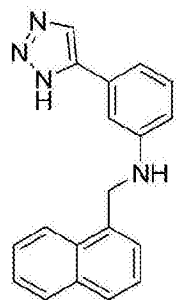
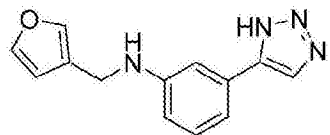
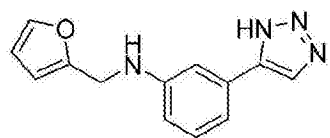


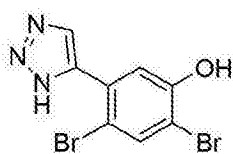
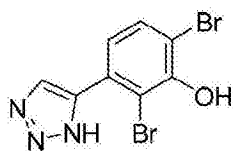
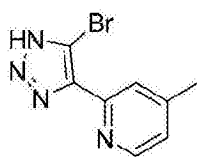
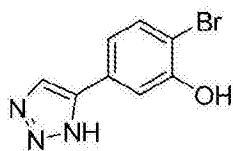
[0024]



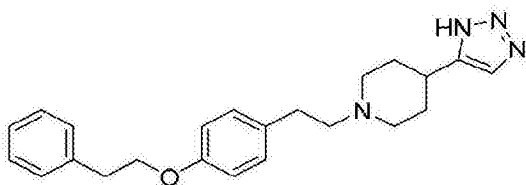
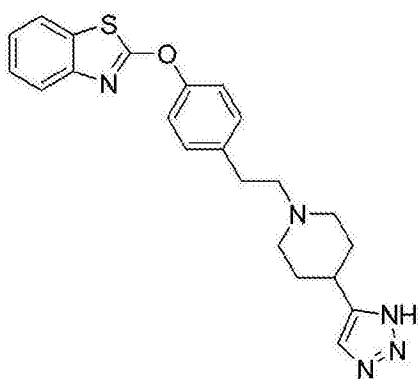
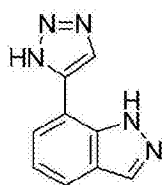


[0025]





[0026]



[0027] 和其药学上可接受的盐、溶剂合物、或水合物。

[0028] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₃是OH的化合物。

[0029] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₂是任选取代的烷基,且R₃是OH的化合物。

[0030] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是任选取代的芳基,R₂是烷基,且R₃是OH的化合物。

[0031] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是任选取代的杂芳基,R₂是烷基,且R₃是OH的化合物。

[0032] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是取代的芳基,R₂是烷基,且R₃是OH的化合物。

[0033] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是任选取代的萘基,R₂是烷基,且R₃是OH的化合物。

[0034] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是取代的萘基,R₂是烷基,且R₃是OH的化合物。

[0035] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是被1、2、3或4个独立地选自烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、卤素、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、或杂芳基的取代基取代的萘基的化合物。

[0036] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是任意取代的喹啉基,R₂是烷基,且R₃是OH的化合物。

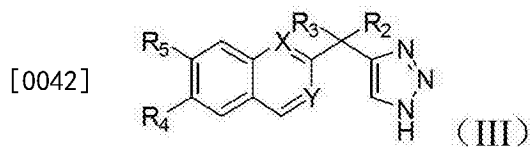
[0037] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是取代的喹啉基,R₂是烷基,且R₃是OH的化合物。

[0038] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是被1、2、3或4个独立地选自烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷氧基、硫代烷氧基、卤代烷氧基、氰基、卤素、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、或杂芳基的取代基取代的喹啉基的化合物。

[0039] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为其中R₁是被1、2、3或4个独立地选自烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷氧基、硫代烷氧基、卤代烷氧基、氰基、卤素、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、或杂芳基的取代基取代的喹啉-2-基的化合物。

[0040] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为如下化合物,其中R₁是被1、2、3或4个选自烷基、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、卤代烷氧基、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、硫基、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、硫代烷氧基、环烷氧基、含有1~5个氟的氟代烷氧基、甲酰氨基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基的独立取代基所任选取代的芳基。

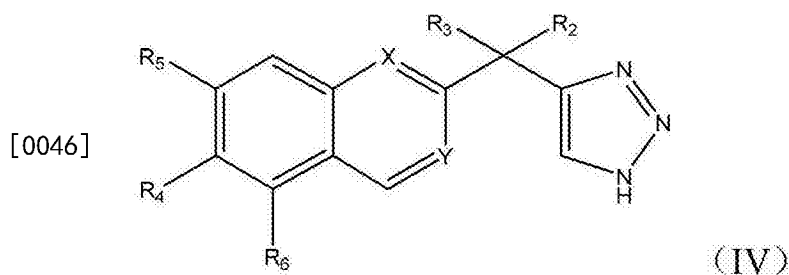
[0041] 一方面,式I的化合物是具有式(III)的结构化合物:



[0043] 其中,X是CH或N;Y是CH或N;且R₄和R₅独立地为H、卤素、烷氧基、硫代烷氧基、环烷氧基、含有1~5个氟的氟代烷氧基、氰基、甲酰氨基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0044] 一方面,式I(例如,式(III))的化合物为如下化合物,其中X是CH或N;Y是CH或N;且R₄和R₅独立地为H、卤素、烷氧基、含有1~5个氟的氟代烷氧基、氰基、甲酰氨基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0045] 一方面,式I的化合物是具有式(IV)的结构化合物:



[0047] 其中,X是CH或N;Y是CH或N;且R₄、R₅和R₆独立地为H、卤素、烷氧基、硫代烷氧基、环烷氧基、含有1~5个氟的氟代烷氧基、氰基、甲酰氨基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0048] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中X=CH的化合物。

[0049] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中X=N的化合物。

[0050] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中Y=CH的化合物。

[0051] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中Y=N的化合物。

[0052] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中X=CH且Y=N的化合物。

[0053] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中X=N且Y=CH的化合物。

[0054] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中X=Y=CH的化合物。

[0055] 一方面,式I(例如,式(III)或(IV))的化合物为其中X=Y=N的化合物。

[0056] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的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化学键而获得对金属酶的亲和性: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。

[0057] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物与金属结合。

[0058] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物与铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼、或铜结合。

[0059] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的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。

[0060] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物抑制选自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(calcineurin)、氨基甲酰磷酸合成酶、碳酸酐酶家族、儿茶酚氧位甲

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。

[0061] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物抑制选自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)、醛固酮合酶(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-alad-alad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(relaxase)、维甲酸羟化酶(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。

[0062] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物被识别为与金属结合。

[0063] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物被识别为与铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼、或铜结合。

[0064] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物被识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。

[0065] 一方面,本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物被识别为抑制选自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、儿茶酚氧位甲基转移酶、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。

[0066] 一方面,本文式的化合物被识别为CYP17的抑制剂。

[0067] 一方面,本文的化合物被识别为具有针对靶标酶的活性范围和针对靶标外酶的活性范围(例如,CYP17IC₅₀<0.5 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>6.0 μ M;CYP17IC₅₀<1.0 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>6.0 μ M;CYP17IC₅₀<1.0 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>10.0 μ M;CYP17IC₅₀<1.0 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>5.0 μ M;CYP17IC₅₀<0.5 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>1.0 μ M;CYP17IC₅₀<0.96 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>5.5 μ M;CYP17IC₅₀<XX μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>YY μ M,其中XX是小于YY的数字)。在某些方面,例如,XX是YY的1/2、1/5、1/10、1/50、1/100、或1/1000。

[0068] 另一方面是抑制金属酶活性的方法,包括使本文的式的化合物与金属酶接触。一

方面,在体内进行接触步骤。另一方面,在体外进行接触步骤。

[0069] 该方法还可以是:其中金属酶包括金属原子,该金属原子是铁、锌、血红素铁、锰、镁、硫化铁簇、镍、钼、或铜;

[0070] 其中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中的成员;金属酶芳香酶(CYP19)、环氧合酶、羊毛甾醇脱甲基酶(CYP51)、一氧化氮合酶、凝血噁烷合酶(CYP5a)、甲状腺过氧化物酶、17- α 羟化酶/17,20-裂解酶(CYP17)、醛固酮合酶(CYP11B2)、细胞色素P4502A6、血红素加氧酶、吡啶胺2,3-双加氧酶、维甲酸羟化酶(CYP26)、或维生素D羟化酶(CYP24);

[0071] 其中金属酶是17- α 羟化酶/17,20-裂解酶(CYP17);

[0072] 其中金属酶是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、儿茶酚氧位甲基转移酶、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;或者

[0073] 其中金属酶是1-脱氧-d-木酮糖-5-磷酸还原异构酶(DXR)、17- α 羟化酶(CYP17)、醛固酮合酶(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、维甲酸羟化酶(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)。

[0074] 本文的方法还可以包括对受试者施用该化合物。

[0075] 本文的方法包括本文中的那些,其中本文式(例如,式(I)、(II)、(III)或(IV))的化合物被识别为具有如下活性范围,针对CYP17IC₅₀<0.5 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>6.0 μ M;CYP17IC₅₀<1.0 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>6.0 μ M;CYP17IC₅₀<1.0 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>10.0 μ M;CYP17IC₅₀<1.0 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>5.0 μ M;CYP17IC₅₀<0.5 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>1.0 μ M;CYP17IC₅₀<0.96 μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>5.5 μ M;CYP17IC₅₀<XX μ M,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4,IC₅₀>YY μ M,其中XX是小于YY的数字。在某些方面,例如,XX是YY的1/2、1/5、1/10、1/50、1/100、或1/1000。

[0076] 本文的化合物包括被识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化学键而获得(至少部分)金属酶亲和性的化合物: 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。化合物还可以通过与金属的弱相互作用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-偶极相互作用来获得亲和性。一方面,化合物被识别为经由4-(1,2,3-三唑)部分而具有与金属的结

合相互作用;另一方面,化合物被识别为经由4-(1,2,3-三唑)部分的N而具有与金属的结合相互作用。

[0077] 用于评价金属-配体结合相互作用的方法在本领域内是已知的,如在参考文献中示例的,包括,例如Lippard和Berg的“Principles of Bioinorganic Chemistry(生物无机化学原理)”,University Science Books,(1994);Basolo和Pearson John Wiley&Sons Inc的“Mechanisms of Inorganic Reactions(无机反应机理)”,第二版(1967年9月);Ivano Bertini、Harry Gray、Ed Stiefel、Joan Valentine的“Biological Inorganic Chemistry(生物无机化学)”,University Science Books(2007);Xue等人“Nature Chemical Biology(自然化学生物学)”,vol.4,no.2,107-109(2008)。

[0078] 在某些情况下,本发明的化合物选自式(I)、(II)、(III)或(IV)的以下化合物(及其药学上可接受的盐、溶剂合物、或水合物):

[0079] 1-(6,7-二甲氧基萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(1);

[0080] 1-(6,7-二甲氧基异喹啉-3-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(2);

[0081] 1-(6,7-双(二氟代甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(3);

[0082] 2-甲基-1-(6-(噁唑-5-基)萘-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(4);

[0083] 1-(6,7-二氯代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(5);

[0084] 1-(6-氯-5-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(6);

[0085] 2-甲基-1-(6-(甲硫基)喹啉-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(7);

[0086] 1-(6-环丙氧基喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(8);

[0087] 1-(7-氯-6-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(9);

[0088] 1-(6-(二氟代甲氧基)-5-(噁吩-2-基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(10);

[0089] 2-甲基-1-(5-(噁吩-2-基)-6-(2,2,2-三氟代乙氧基)喹啉-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-醇(11)

[0090] 2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(2,2,2-三氟代乙氧基)萘-2-基)丙-1-醇(12);

[0091] 1-(6-(二氟代甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(13);

[0092] 1-(6-甲氧基喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(14);

[0093] 2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(2,2,2-三氟代乙氧基)喹啉-2-基)丙-1-醇(15);

[0094] 1-(6,7-二氟代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(16);

[0095] 2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(三氟代甲氧基)喹啉-2-基)丙-1-醇(17);

[0096] 1-(5,6-二氯代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(18);

[0097] 1-(5-氯-6-(二氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(19);

[0098] 1-(6,7-双(二氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(20);

[0099] 1-(5-氯-6-(三氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(21);

[0100] 1-(6-(4-氟代苯基)-5-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(22)

[0101] 2-(1-羟基-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-5-(三氟代甲基)喹啉-6-甲腈(23)。

[0102] 在某些情况下,本发明的化合物选自式(I)、(II)、(III)或(IV)(包括上述化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物)且为(+)对映异构体、(-)对映异构体、(R)-对映异构体或(S)-对映异构体。在其它方面,化合物主要(例如,>90%、>95%、>98%、>N%,其中N是大于50的数字)是(+)对映异构体、(-)对映异构体、(R)-对映异构体或(S)-对映异构体。

[0103] 另一方面,本发明提供药学组合物,包括本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物和药学上可接受的载体。

[0104] 其它方面,本发明提供在受试者中调节金属酶活性的方法,包括使该受试者与一定量的本文式(例如式I、II、III或IV)的化合物在足以调节金属酶活性的条件下接触。

[0105] 一方面,本发明提供治疗患有或易患有本文所述病症或疾病的方法,包括对受试者施用有效量的本文式(例如式I、II、III或IV)的化合物或药物组合物。

[0106] 一方面,本发明提供治疗患有或易患有金属酶相关的病症或疾病的受试者的方法,包括对受试者施用有效量的本文式(例如式I、II、III或IV)的化合物或药物组合物。

[0107] 另一方面,本发明提供治疗患有或易患有金属酶相关的病症或疾病的受试者的方法,其中该受试者已经被识别为需要治疗金属酶相关的病症或疾病,该方法包括对需要治疗的所述受试者施用有效量的本文式(例如式I、II、III或IV)的化合物或药物组合物,从而为所述受试者治疗所述病症。

[0108] 另一方面,本发明提供治疗患有或易患有金属酶介导的病症或疾病的受试者的方法,其中该受试者已经被识别为需要治疗金属酶介导的病症或疾病,该方法包括对需要治疗的所述受试者施用有效量的本文式(例如式I、II、III或IV)的化合物或药物组合物,从而调节(例如,下调、抑制)所述受试者中的金属酶活性。另一方面,相比于非转化细胞,本文所述的化合物优选靶向癌细胞。

[0109] 本文的方法包括其中疾病或病症由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、儿茶酚氧位甲基转移酶、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方法。

[0110] 本文的方法包括其中疾病或病症由1-脱氧-d-木酮糖-5-磷酸还原异构酶(DXR)、

17- α 羟化酶(CYP17)、醛固酮合酶(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、维甲酸羟化酶(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方法。

[0111] 本文的方法包括其中疾病或病症是癌症、心血管病、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、或胃肠道疾病的方法。

[0112] 本文的方法包括其中疾病或病症是前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜异位、子宫纤维瘤、炎性肠病、牛皮癣、全身性真菌感染、甲癣或心血管病的方法。

[0113] 本文描述的方法包括其中受试者被识别为需要具体所述治疗的方法。识别受试者需要这样的治疗可以是在受试者或医护专业人员的判断之内,并且可以是主观的(例如,意见)或客观的(例如,通过测试或诊断方法可测量的)。

[0114] 本发明的另一方面是包括本文的任意式的化合物和农业上可接受的载体的组合物。

[0115] 本发明的另一方面是在植物中或植物上治疗或预防金属酶介导的疾病或病症的方法,包括使本文任意式的化合物与该植物接触。

[0116] 本发明的另一方面是在植物上的微生物中抑制金属酶活性的方法,包括使本文任意式的化合物与该植物接触。

[0117] 本发明的另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,包括使本文任意式的化合物与该植物接触。

[0118] 本发明的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,包括使本文任意式的化合物与该植物接触。

[0119] 本发明的另一方面是在植物中或植物上抑制微生物的方法,包括使本文任意式的化合物与该植物接触。

具体实施方式

[0120] 定义

[0121] 为了可以更容易地理解本发明,为方便起见首先在此处对某些术语进行定义。

[0122] 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使其出现减少。

[0123] 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。

[0124] 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。

[0125] 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

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。

[0126] 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。

[0127] 术语“有效量”包括持续需要的时间段,可有效获得期望的结果的剂量的量。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响应的能力。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。

[0128] 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全身并由此进行代谢和其它类似的过程。

[0129] 术语“治疗有效量”是指施用的化合物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一定程度上减轻正在治疗的病症或障碍的一种或多种症状的量。

[0130] 化合物的治疗有效量(即有效剂量)可以在约0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约200 mg/kg 体重,优选在约0.01 mg/kg 至约200 mg/kg 体重,更优选在约0.015 mg/kg 至约30 mg/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 pM 至约10 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,或优选地可以包括系列治疗。在一个实施例中,用约0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约200 mg/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2至8周,更优选持续约3至7周,且更优选持续约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,用于治疗的化合物的有效剂量在具体治疗的期间内可以增加或降低

[0131] 术语“手性”是指具有与其镜像伙伴不重合的性质的分子,而术语“非手性”是指与其镜像伙伴重合的分子。

[0132] 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。

[0133] 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”。

[0134] 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。

[0135] 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(药物盐)”,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,或者通过使游离酸形式的纯化化合物或羟基单独与合适的酯化剂反应来制备前药。羟基可以经羧酸的处理而转换成酯。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何本文的式的前药。

[0136] 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。

[0137] 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。

[0138] 贯穿本说明书和权利要求,词语“包括(comprise、comprises、comprising)”用于非排他性的意思,除非上下文另有需要。

[0139] 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 $\pm 20\%$ 的差异,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 10\%$ 的差异,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 5\%$ 的差异,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 1\%$ 的差异,在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 0.5\%$ 的差异,且在一些实施方式中意在包括指定量的 $\pm 0.1\%$ 的差异,因为这些差异适于实施所公开的方法或采用所公开的组合物。

[0140] 本文中使用的词语“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认可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。

[0141] 此外,本发明的化合物包括具有以下任一几何形状的烯烃:“Z”是指被称为“顺式”(相同侧)构型的几何形状而“E”是指被称为“反式”(相反侧)构型的几何形状。对于手性中心的命名法,术语“d”和“l”(或+和-)构型通过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常见语境使用以描述制剂的立体化学。。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] 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。

[0145] 烯基和炔基的 sp^2 或 sp 碳可以分别任选地为烯基或炔基的连接点。术语“烷氧基”是指-O-烷基。

[0146] 术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代基取代的-O-烷基。卤代烷氧基的

实例包括三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0147] 本文使用的术语“卤素”或“卤代”是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0148] 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。

[0149] 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、茆基、茚基、萹基等等。

[0150] 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(除非另外指明,有适当的氢原子)。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、吡唑基等等。

[0151] 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。

[0152] 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、1,3-二氧杂环戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻吩基等等。

[0153] 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。

[0154] 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算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算量使用以促进化学反应。

[0155] 烷化剂是任何能够使所讨论(at issue)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。烷化剂在本领域包括本文引用的参考文献中是已知的,并且包括烷基卤(例如,甲基碘、苄基溴或氯)、烷基硫酸酯(例如,甲基硫酸酯)、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、置换反应)过程中从分子

中脱离的稳定种类,并且在本领域包括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。

[0156] 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、卤代烷氧基、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、硫基、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、硫代烷氧基、环烷氧基、含1~5个氟的氟代烷氧基、甲酰氨基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0157] 可以通过有机合成领域已知的方式来制造本发明的化合物。用于优化反应条件,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型反应器(例如,Design And Optimization in Organic Synthesis(有机合成中的设计和优化),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可查询结构的数据库软件,例如SciFinder®(美国化学学会的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。

[0158] 如技术人员可以理解的,合成本文的式的化合物的方法对本领域普通技术人员而言是明显的,包括本文的方案和实例。另外,可以以交替的顺序或次序进行各个合成步骤,以得到理想的化合物。另外,本文所述的溶剂、温度、反应持续时间等仅用于示例说明的目的,并且本领域普通技术人员会识别到反应条件的变化可以产生本发明的理想化合物。

[0159] 本文的化合物还可含有键合(例如,碳碳键),其中键旋转关于该特定的键合而受到限制,例如因出现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,即使可能只呈现了单一的互变异构形式。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。

[0160] 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,更优选地该化合物具有60%、70%、80%、90%、95%、98%、或99%或更多的对映异构体过量。

[0161] 治疗方法

[0162] 一方面,本发明提供在受试者中调节细胞的金属酶活性的方法,包括使该受试者与一定量的本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物在足以调节金属酶活性的条件下接触。

[0163] 在一个实施方式中,调节是抑制。

[0164] 另一方面,本发明提供治疗患有或易患有金属酶介导的病症或疾病的受试者的方法,包括对该受试者施用有效量的本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物或药物组合物。

[0165] 在其它方面,本发明提供治疗患有或易患有金属酶介导的病症或疾病的受试者的方法,其中受试者已被识别为需要治疗金属酶介导的病症或疾病,该方法包括对需要治疗的所述受试者施用有效量的本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物或药物组合物,从而为所述受试者治疗所述病症。

[0166] 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,其中该病症为癌症、心血管病、炎性疾病或传染病。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、或胃肠道疾病。在某些实施方式中,该疾病为前列腺癌、乳腺癌、雄激素依赖性癌症、雌激素依赖性癌症、炎性肠病、牛皮癣、全身性真菌感染、甲癣、肾上腺增生、前列腺肥大、男性化、多毛症、男性型脱发、性早熟、子宫内膜异位、子宫肌瘤(uterus myoma)、子宫癌、子宫纤维瘤(uterine fibroids)、乳腺病、多囊性卵巢综合症、不育、痤疮、功能性卵巢雄激素过多症、具有慢性不排卵的雄激素过多症、高雄激素血症、肾上腺功能早现、肾上腺或雄激素过多。

[0167] 在某些实施方式中,受试者是哺乳动物,优选为灵长类动物或人。

[0168] 在另一个实施方式中,本发明提供如上所述的方法,其中有效量的本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物为如上所述。

[0169] 在另一个实施方式中,本发明提供如上所述的方法,其中静脉、肌肉、皮下、脑室内、口服或局部地施用本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物。

[0170] 在另一个实施方式中,本发明提供如本文所述的方法,其中本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物显示出针对靶标酶的活性范围和针对靶标外酶的活性范围(例如, CYP17IC₅₀<0.5μM,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4, IC₅₀>6.0μM; CYP17IC₅₀<1.0μM,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4, IC₅₀>6.0μM; CYP17IC₅₀<1.0μM,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4, IC₅₀>10.0μM; CYP17IC₅₀<1.0μM,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4, IC₅₀>5.0μM; CYP17IC₅₀<0.5μM,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4, IC₅₀>1.0μM; CYP17IC₅₀<0.96μM,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4, IC₅₀>5.5μM; CYP17IC₅₀<XXμM,且对于CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4, IC₅₀>YYμM,其中XX是小于YY的数字)。在某些方面,例如,XX是YY的1/2、1/5、1/10、1/50、1/100或1/1000。

[0171] 在其它实施方式中,本发明提供如上所述的方法,其中本文式(例如,式I、II、III

或IV)的化合物单独施用或与一种或多种额外治疗剂组合施用。在另一个实施方式中,额外治疗剂是抗癌剂、抗真菌剂、心血管剂、抗炎剂、化疗剂、抗血管生成剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、代谢性疾病药物、眼科疾病药物、中枢神经系统(CNS)疾病药物、泌尿系疾病药物、或胃肠道疾病药物。

[0172] 本文使用的“CYP17相关的病症”是依赖于CYP17活性的生理或病理状态。CYP17相关的病症的非限制性实例包括前列腺癌、乳腺癌、肾上腺增生、前列腺肥大、男性化、多毛症、男性型脱发、性早熟、子宫内膜异位、子宫肌瘤、子宫癌、乳腺病、多囊性卵巢综合症、不育、痤疮、功能性卵巢雄激素过多症、具有慢性不排卵的雄激素过多症、高雄激素血症、肾上腺功能早现、肾上腺或雄激素过多。

[0173] 本发明的另一目的是本文所述(例如,本文任意式的)化合物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(例如,本文任意式的)化合物在治疗金属酶介导的病症或疾病中的用途。本发明的另一目的是本文所述(例如,本文任意式的)化合物在农业或农耕情况中在制造用于治疗或预防金属酶介导的病症或疾病的农业组合物中的用途。

[0174] 药物组合物

[0175] 一方面,本发明提供包括本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0176] 在另一个实施方式中,本发明提供还包括额外治疗剂的药物组合物。在又一个实施方式中,额外治疗剂是抗癌剂、抗真菌剂、心血管剂、抗炎剂、化疗剂、抗血管生成剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、代谢性疾病药物、眼科疾病药物、中枢神经系统(CNS)疾病药物、泌尿系疾病药物、或胃肠道疾病药物。

[0177] 一方面,本发明提供包括单位剂量形式的有效量的本文式(例如,式I、II、III或IV)的化合物以及用于对患有或易患有金属酶介导的疾病或病症的受试者施用该化合物的说明书的试剂盒,该疾病或病症包括癌症、实体瘤、心血管病、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、或胃肠道疾病。

[0178] 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、有机的氨基盐、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,无机酸比如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、或亚磷酸等,以及源自相对无毒的有机酸的盐,有机酸比如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、软木酸、富马酸、乳酸、苦杏仁酸、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,Journal of Pharmaceutical Science66:1-19(1977))。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。

[0179] 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。

[0180] 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库内时,前药可以缓慢地转化成本发明的化合物。

[0181] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化(unsolvated)形式以及溶剂化(solvated)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考虑的用途而言是等同的,并且意在包括在本发明的范围内。

[0182] 本发明还提供药物组合物,其包括有效量的本文所述化合物以及药学上可接受的载体。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。

[0183] 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的量的活性成分,而对患者没有毒性(或不能接受的毒性)。

[0184] 在使用中,通过静脉注射、肌内注射、皮下注射、或脑室内注射,或者通过口服或局部施用,对需要的受试者以药学上有效的量以药物载体施用至少一种本发明的化合物。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”是指基本上同时或顺序地共同给药。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,可以在较长的时间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。

[0185] 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(在合理的收益/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、治疗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,对儿童或初生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是提供期望效果的最低量。

[0186] 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、肌内、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。

[0187] 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。

[0188] 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(tragacanth)；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；海藻酸；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。增溶剂包括例如蓖麻油聚氧乙烯醚(cremaphore)和 β -环糊精也可用于本文的药物组合物中。

[0189] 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)或冻干过程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。

[0190] 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，给药模式包括，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，或适用于通过吸入或吹入而给药的形式。

[0191] 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。

[0192] 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。

[0193] 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。

[0194] 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(reconstitution)。为此，可以通过任何领域内已知的技术比如冷冻干燥使活性化合物变干，并在使用之前重构。

[0195] 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。

[0196] 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，预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填充剂(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。

[0197] 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。

[0198] 众所周知,口服给药的制剂可以适当地配制成对活性化合物或前药提供控释。

[0199] 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。

[0200] 对于直肠和阴道途径给药,活性化合物可以配制为溶液(用于保留灌肠)、栓剂、或含有常规栓剂基质例如可可油或其它甘油酯的软膏。

[0201] 对于鼻部给药或者通过吸入或吹入的给药,可以以喷雾剂的形式,自加压包装或使用适当抛射剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、碳氟化合物、二氧化碳或其它适当气体的喷雾器,方便地输送活性化合物或前药。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。

[0202] 适用于使用市售的鼻部喷雾装置进行鼻部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)。可将终混悬液的pH调至约pH5至pH7的范围内,通常为约pH5.5。

[0203] 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,其各自以其整体并入本文以作参考。

[0204] 对于延长的输送,活性化合物或前药可以配制为储库型(depot)制剂,用于通过植入或肌肉注射给药。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,其各自以其整体并入本文以作参考。

[0205] 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基亚砜(DMSO)。

[0206] 如果需要,药物组合物可以存在于包装(pack)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量形式。包装可以,例如,包括金属或塑料薄片,比如泡罩包装。包装或分配装置可以伴有给药说明书。

[0207] 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,对患有变态反应的患者施用化合物不仅在潜在的变态反应被消除或改善时,而且在患者暴露至变应原之后报告与变态反应相关的症状的严重度或持续时间降低时,提供治疗益处。作为另一实例,哮喘情况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。

[0208] 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限定的,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小组中的特征的患者。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,可能发生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。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症状发作。

[0209] 化合物的给药量取决于多种因素,包括,例如治疗的具体症状,给药模式,预期益处是预防性还是治疗性,正在治疗的症状的严重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之内。

[0210] 可以根据体外检定初步估计有效剂量。例如,可以配制动物中使用的初始剂量,以实现活性化合物的如下循环血液或血清浓度,其中该浓度为在体外检定例如在体外CHMC或BMMC和在实施例部分中描述的其它体外检定中所测量的具体化合物的IC₅₀或在其之上。考虑具体化合物的生物利用度来计算剂量以实现这样的循环血液或血清浓度在技术人员的能力之内。作为参考,参见Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics(Goodman和Gilman的治疗学的药理学基础),第一章,pp.1-46,最新版, Pagamonon Press, Fingl & Woodbury, "General Principles(总则)",以及其中引用的文献,其并入本文以作参考。

[0211] 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。

[0212] 剂量的量通常在约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。可单独调整剂量的量和间隔,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比如局部表面给药的情形中,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。

[0213] 取决于除其它之外的正在治疗的症状和处方医师的判断,可以每天一次,每天几次或若干次,或甚至每天多次地施用化合物。

[0214] 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。

[0215] 本文以变量的任意定义对化学基团的列举包括作为任意单独基团或所列基团的组合的该变量的定义。本文变量的实施方式的列举包括作为任意单独实施方式或与任意其

它实施方式或其部分的组合的实施方式。

[0216] 农业用途

[0217] 在植物上调节微生物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,使之接触、涂覆、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)。施用可以在萌发前或萌发后进行。施用可以是治疗或预防性方案。

[0218] 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,包括使本文任意式的化合物与植物接触。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,包括使本文任意式的化合物与植物接触。另一方面是在植物中或植物上抑制微生物的方法,包括使本文任意式的化合物与植物接触。

[0219] 可以通过喷洒、雾化、撒粉、散布或浇注,例如以直接可喷洒的水溶液、粉末、混悬液、还高度浓缩的水性、油性或其它的混悬液或分散液、乳剂、油分散液、糊剂、粉、散布材料或颗粒的形式,来采用包括本文化合物的组合物。

[0220] 本文的组合物包括本文任意式的化合物和农业上可接受的载体。该组合物还可以包括一种或多种额外的农业试剂。该额外的农业试剂可以是任何用于农业应用中的试剂,例如杀真菌剂(例如唑类或甾球果伞素类(strobilurin))、杀虫剂、生长剂等。杀真菌剂包括例如氟环唑(epoxyconazole)、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);或肟菌酯(trifloxystrobin)、唑菌胺酯(pyraclostrobin)、肟醚菌胺(orysastrobin)、氟啶菌酯(fluxastrobin)或啉菌酯(azoxystrobin)。

[0221] 通过添加水,可以由乳剂浓缩物、混悬液、糊剂、可湿性粉或水可分散性颗粒来制备含水用途形式。为制备乳剂、糊剂、或油分散液,可以通过润湿剂、增粘剂、分散剂或乳化剂来使物质本身或溶于油或溶剂中的物质在水中均质化。然而,也可以制备由活性物质、润湿剂、增粘剂、分散剂或乳化剂、以及溶剂或油(若合适)组成的浓缩物,并且这些浓缩物适于用水稀释。

[0222] 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(impregnated)颗粒和均质颗粒。固体载体是矿物土,比如二氧化硅、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(ureas);以及植物来源的产物,例如谷物粉、树皮粉、木粉和坚果壳粉、纤维素粉;或其它固体载体。

[0223] 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式的化合物,以及额外的农业试剂(如果存在的话)。

[0224] 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,比如二氧化硅、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量过的可渗透的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。

[0225] 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。

[0226] 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。内核载重通常在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、或单片结构)并且具有不规则或几何形状。

[0227] 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;这些活性剂包括润湿剂、乳化剂、分散剂等等。

[0228] 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,并改变释放。

[0229] 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、向日葵油、花生油、橄榄油、葡萄籽油、桐油、萝卜油、大豆油、棉籽油、胡桃油、棕榈油、蓖麻油、荸荠油(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,石蜡和石油膏)),以及其它不与水混溶的碳水化合物(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,来源于粮食谷物,比如小麦、黑麦、大麦、燕麦、玉米、稻、小米、高粱、加那利籽(birdseed)、荞麦、苜蓿(alfalfa,mielga)、玉米粉、大豆粉、谷物粉、小麦次粉(wheat middling)、麦糠、玉米麸质粉、海藻粉、干酵母、豆类、稻米)和蛋白质部分。

[0230] 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。

[0231] 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,该试剂盒包括含有式(I)的化合物的容器;这样的容器可以是盒子、安瓿、瓶、小瓶、管、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、金属箔或其它适合用于保持化合物的材料制成。

[0232] 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地使用信息。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。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、卡片或折叠页。

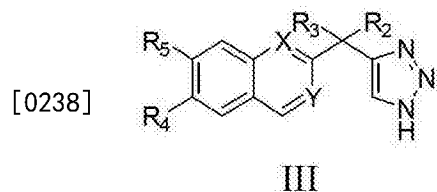
[0233] 实施例

[0234] 现在将使用具体的实施例来说明本发明,实施例不应理解为限制。

[0235] 一般实验流程

[0236] 本文方案的结构中变量的定义与本文所描述式中的对应位置的变量的定义是相称的。

[0237] 4-(123-三唑)的合成



[0239] 可以使用以下示出的实施合成(例如,方案A,方案1)来完成4-取代的1,2,3-三唑目标物(III)的合成。可以从官能化的卤代-和烷氧基-萘起始材料(例如,A)开始,制备大范围的R4和R5-取代的萘。可以通过使用异丁酰氯/三氯化铝对2,3-二甲氧基-萘进行的Friedel-Crafts酰化作用来制备A。向酮A添加锂化的1-N-(2-(三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,3-三唑,得到三元醇中间体,其能够用氟源(例如,氟化铯)去保护而得到1。对于R4或R5是芳基或杂芳基的化合物III,这些基团可以经由Suzuki偶联方法[芳基-B(OH)2或杂芳基-B(OH)2、乙酸钯(II)催化]而添加至Br-萘中间体(R4或R5=Br)。

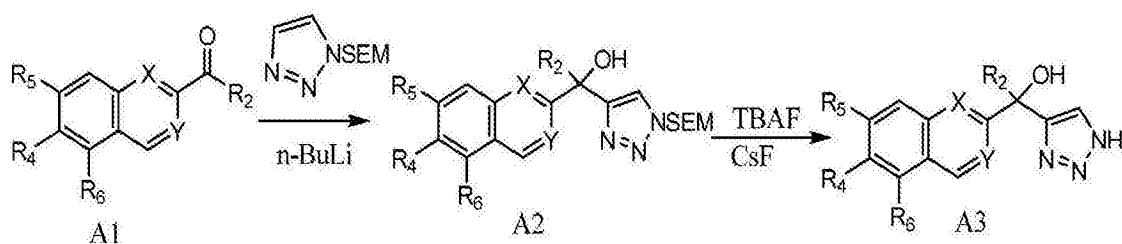
[0240] 在实施方式中,本发明提供本文所述式的中间体化合物以及将这些化合物转化为本文式的化合物的方法(例如,在方案A中,A1到A2;A2到A3;A1到A3),包括使本文的化合物以一种或多种化学转化(包括本文提供的那些)与一种或多种试剂反应,从而提供本文任意式的化合物或其中间体化合物。

[0241] 本文描述的合成方法也可以在任意方案中描述的任意步骤之前或之后额外地包括添加或去除适当的保护基以最终允许合成本文描述的式的化合物的步骤。本文所述的方法涉及将一个式的化合物转化成另一式的化合物(例如,在方案A中,A1到A2;A2到A3;A1到A3)。转化过程是指一种或多种化学转化,其可以原位进行,或在分离中间体化合物的情况下进行。转化可以包括使用本领域已知的技术和方案(包括本文引用的参考文献中的那些)

使起始化合物或中间体与额外的试剂反应。可以在纯化(例如,过滤、蒸馏、升华、结晶、研磨、固相萃取和层析)或不纯化的情况下使用中间体。

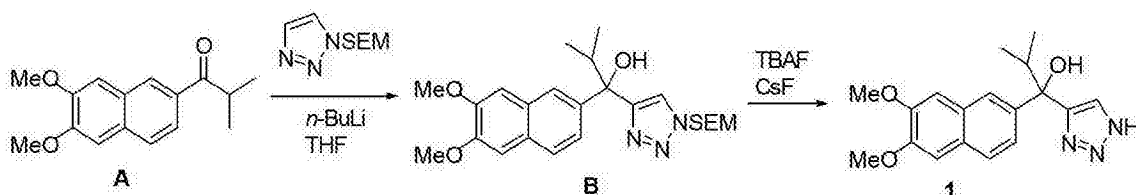
[0242] 方案A

[0243]



[0244] 方案1

[0245]



[0246] 实施例1

[0247] 1-(6,7-二甲氧基萸-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(1)

[0248] 在-78℃下,向N-2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基-1,2,3-三唑(0.25g,1.2mmol)于THF(7mL)的搅拌溶液中,加入n-BuLi(0.86mL,1.38mmol,1.6M溶液)。在-78℃下搅拌1h后,于-78℃加入化合物A(0.421g,1.63mmol)于THF(7mL)中的溶液,并且使反应温热至室温并搅拌16h。用饱和NH₄Cl淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取(2×25mL)。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到B(0.25g),其为浆液。将粗材料用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0249] N-2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基-1,2,3-三唑的制备

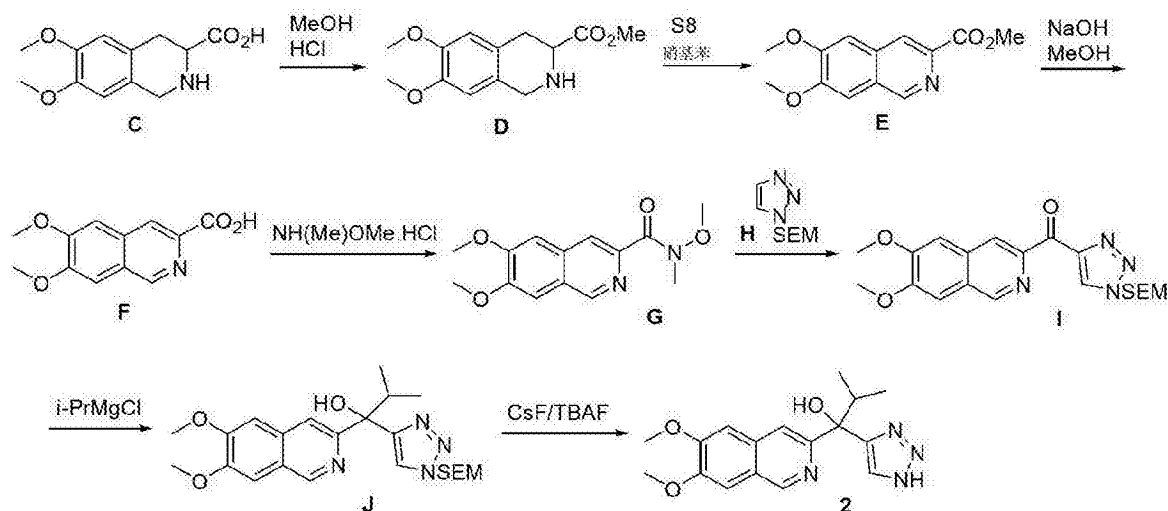
[0250] 在0℃惰氛下,向1,2,3-三唑(2.0g,28.9mmol)于THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入NaH(1.065g,43.1mmol)。在0℃下搅拌45min后,向反应混合物中加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基-Cl(SEM-Cl;7.6mL,43.1mmol)。在完成添加后,使反应混合物温热至室温并搅拌12h。用水淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取(2×100mL)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗化合物。通过柱层析使用10% EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到N-2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基-1,2,3-三唑(3.5g,17.5mmol,61%),其为液体。质谱:m/z200[M⁺+1]。

[0251] 向B(0.15g,0.32mmol)于THF(30mL)的搅拌溶液中加入TBAF(1.5mL,THF中1M),并且将反应混合物在回流温度下加热3h。将反应混合物在真空中浓缩;得到的剩余物在水与DCM之间分隔开。分离有机相,并用DCM萃取水层(2×25mL);将合并的有机相用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,并在减压下浓缩,以得到粗材料。通过柱层析(SiO₂,100~200目)纯化粗材料,以得到1(25mg,0.07mmol,25%),其为白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ11.4(br s, 1H),7.88(s,1H),7.72(s,1H),7.65(d,J=8.5Hz,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.12(s,1H),7.09(s,1H),3.98(s,6H),2.81(m,1H),0.96(d,J=6.5Hz,3H),0.83(d,J=6.5Hz,3H)。HPLC:

98.6%。MS(ESI): m/z 326398 $[M+H]^+$ 。

[0252] 方案2

[0253]



[0254] 实施例2

[0255] 1-(6,7-二甲氧基异喹啉-3-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(2)

[0256] 将C(1.0g, 4.2mmol)于饱和的甲醇HCl(120mL)中的溶液在回流下搅拌50h。在消耗起始材料(经TLC)后,在减压下蒸发挥发物。将所得的剩余物溶解在冰冷水中并用饱和K₂CO₃水溶液碱化至pH~10,之后用CHCl₃萃取(6×50mL)。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到酯D(0.85g, 3.38mmol, 85%),其为白色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 6.59(s, 1H), 6.52(s, 1H), 4.06-3.98(m, 2H), 3.83(s, 6H), 3.78(s, 3H), 3.73-3.71(m, 1H), 2.99(dd, J=4.5, 16Hz, 1H), 2.89(dd, J=8.5, 16Hz, 1H)。质谱: m/z 252 $[M^++1]$ 。

[0257] 在室温惰氛下,向酯D(0.65g, 2.58mmol)于硝基苯(30mL)的搅拌溶液中,加入S₈(0.20g, 6.47mmol)。将反应混合物在140℃下搅拌14h。在消耗起始材料后,在减压下蒸发硝基苯。将得到的剩余物溶解在1N HCl冷溶液中并用甲苯洗涤两次。将水层用饱和K₂CO₃溶液碱化至pH~10,并用乙酸乙酯进行萃取(3×50mL)。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到E(0.43g, 1.74mmol, 67.2%),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 9.12(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.20(s, 1H), 4.07-4.03(m, 9H)。质谱: m/z 248 $[M^++1]$ 。

[0258] 在0℃下,向E(0.20g, 0.809mmol)于MeOH(5mL)的搅拌溶液中,加入NaOH(0.097g, 2.42mmol)于H₂O(1mL)中的溶液。使反应混合物温热至室温并搅拌12h。在减压下除去挥发物。将得到的剩余物溶解在水中,用1N的HCl酸化,并在0℃下搅拌15min。过滤沉淀物并在真空下干燥,以得到F(0.13g, 0.55mmol, 69%),其为白色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 9.10(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.55(s, 1H), 3.94(s, 6H)。

[0259] 在0℃惰氛下,向酸F(2.0g, 8.58mmol)于DMF(10mL)的搅拌溶液中,加入EDCI(2.46g, 12.8mmol)、HOBT(1.15g, 8.58mmol)、NMM(3.7mL, 34.3mmol)和N,N-二甲基羟胺盐酸盐(1.25g, 12.8mmol)。在完成添加后,使反应混合物温热至室温并搅拌5h。用冰冷水淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取(2×100mL)。将合并的有机提取物用盐水洗涤,在无水

Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物。通过柱层析使用EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到Weinreb酰胺G(1.6g,5.79mmol,70%),其为浆液。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 9.02(s,1H),8.02(s,1H),7.24(s,1H),7.14(s,1H),4.05(s,6H),3.81(s,3H),3.47(s,3H)。质谱:m/z277[M⁺+1]。

[0260] 在-70℃惰氛下,向H(0.43g,2.17mmol)于乙醚(10mL)的搅拌溶液中逐滴加入t-BuLi(2.13mL,3.6mmol)。在-70℃搅拌1h后,将Weinreb酰胺G(0.20g,0.72mmol)于THF(5mL)中的溶液添加至反应混合物。在-70℃下再搅拌30min后,用水淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取(3×50mL)。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗材料。通过柱层析纯化粗材料,以得到酮I(0.11g,0.27mmol,38.3%),其为浆液。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 9.18(s,1H),9.12(s,1H),8.57(s,1H),7.83-7.78(m,1H),7.37(s,1H),5.77(s,2H),4.15(s,3H),4.14(s,3H),3.74-3.66(m,2H),1.00-0.94(m,2H),0.0-0.00(m,9H)。质谱:m/z415[M⁺+1]。

[0261] 在0℃惰氛下,向酮I(0.12g,0.28mmol)于THF(3mL)的搅拌溶液中逐滴加入异丙基氯化镁(0.72mL,1.44mmol)。在室温搅拌1h后,用水淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取(3×50mL)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到醇J(55mg,0.12mmol,74%),其为浆液。粗产物的¹H NMR显示出所有需要的峰以及一些杂质。粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。质谱:m/z459[M⁺+1]。

[0262] 在室温惰氛下,向醇J(0.24g,0.52mmol)于THF(5mL)的搅拌溶液中加入TBAF(0.05mL,0.052mmol,THF中1M)和CsF(0.15g,1.04mmol)。将反应混合物在回流温度下搅拌12h。在减压下蒸发挥发物,以得到粗化合物。通过柱层析使用30%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到2(90mg,0.27mmol,52%),其为白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.87(s,1H),7.88-7.81(m,2H),7.18(s,1H),7.09(s,1H),4.01(s,6H),2.74-2.66(m,1H),0.97(d,J=6.6Hz,3H),0.71(d,J=6.6Hz,3H)。HPLC:93.55%。质谱:m/z329[M⁺+1]。

[0263] (2)的(+)-对映异构体

[0264] 手性制备HPLC说明:

[0265] 柱:Chiralpak IC,250x4.6mm,5微米

[0266] 流动相:A)正己烷,B)IPA

[0267] 等度:A:B(95:5)

[0268] 流速:1.00mL/min

[0269] HPLC:99.2%(11mg,分离为白色粉末)

[0270] 旋光度[α]_D:+7.6°(c=0.5%在MeOH中)

[0271] (2)的(-)-对映异构体

[0272] 手性制备HPLC说明:

[0273] 柱:Chiralpak IC,250x4.6mm,5微米

[0274] 流动相:A)正己烷,B)IPA

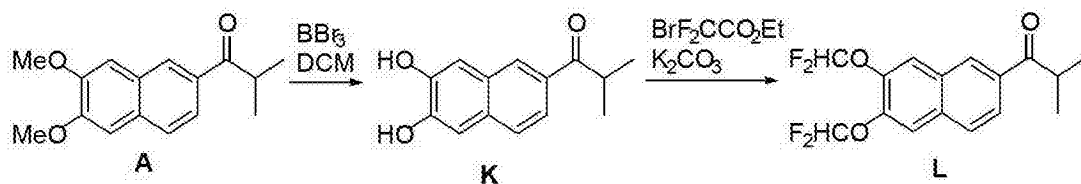
[0275] 等度:A:B(95:5)

[0276] 流速:1.00mL/min

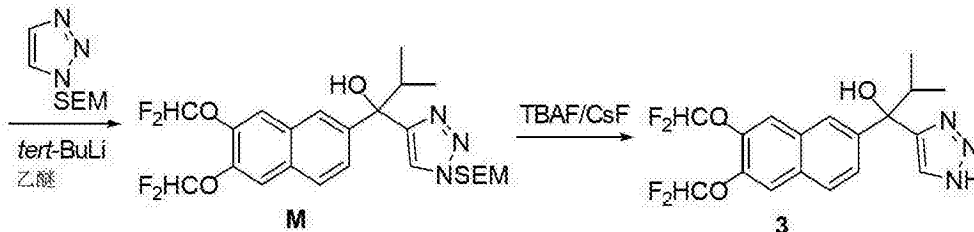
[0277] HPLC:99.8%(12mg,分离为白色粉末)

[0278] 旋光度[α]_D:-5.8°(c=0.5%在MeOH中)

[0279] 方案3



[0280]



[0281] 实施例3

[0282] 1-(6,7-双(二氟代甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇 (3)

[0283] 在 -40°C 下,向A(18g,69mmol)于DCM(180mL)的搅拌溶液中逐滴加入 BBr_3 (87.2g,348mmol)。在完成添加后,在 -40°C 下持续搅拌1h并在室温下持续搅拌1h。将反应混合物倒入冷水,之后用DCM萃取水层($2 \times 200\text{mL}$)。将合并的有机萃取物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,并在无水 Na_2SO_4 上干燥。在过滤和减压下蒸发溶剂后,通过柱层析(SiO_2 ,100~200目)纯化粗材料,以得到K(9.0g,39mmol,56%),其为棕色固体。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 8.29(s,1H),7.88(dd, $J=8.8,1.6\text{Hz}$,1H),7.68(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),7.36(s,1H),7.26(s,1H),5.88(br s,2H),3.79-3.63(m,1H),1.27(d, $J=6.8\text{Hz}$,6H)。

[0284] 向K(5.0g,21.7mmol)于DMF(50mL)的搅拌溶液中加入溴二氟乙酸乙酯(17.6g,86.6mmol)和 K_2CO_3 (18g,130mmol),并将混合物在 110°C 搅拌48h。将反应混合物倒入冷水中,之后用DCM萃取水层($2 \times 100\text{mL}$)。将合并的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,并在无水 Na_2SO_4 上干燥。在过滤和减压下蒸发溶剂后,通过柱层析(SiO_2 ,100~200目)纯化粗材料,以得到L(2.3g,4.3mmol,32%),其为固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.40(s,1H),8.05(dd, $J=8.5,1.5\text{Hz}$,1H),7.86(d, $J=9.0\text{Hz}$,1H),7.79(s,1H),7.68(s,1H),6.67(t, $J_{\text{F,H}}=73\text{Hz}$,1H),6.65(t, $J_{\text{F,H}}=73\text{Hz}$,1H),3.72-3.65(m,1H),1.27(d, $J=7.0\text{Hz}$,6H)。

[0285] 在 -78°C 惰氛下,向N-SEM-1,2,3-三唑(2.25g,11.8mmol)于干乙醚(25mL)的搅拌溶液中逐滴加入 $t\text{-BuLi}$ (0.69g,10.7mmol)。在 -78°C 搅拌1h后,将化合物L(1.5g,2.83mmol)于干乙醚(25mL)中的溶液添加到反应混合物中,并在 -78°C 下再继续搅拌1h。用饱和的 NH_4Cl 溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($2 \times 50\text{mL}$)。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到M(2.0g),其为粘稠浆液。将粗材料用于下一步骤而无需进一步的纯化。

[0286] 在室温惰氛下,向M(3.0g,5.6mmol)于THF(30mL)的搅拌溶液中加入TBAF(1.48g,5.67mmol,THF中1M)和 CsF (2.58g,16.8mmol)。将反应混合物在 80°C 下搅拌4h。在真空中浓缩混合物;得到的剩余物在水与DCM之间分隔开。分离有机相,并用DCM萃取水层($2 \times 25\text{mL}$)。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到粗材料。通过柱层析(SiO_2 ,100~200目)纯化粗材料,以得到3(2.2g,5.5mmol,61%),其为白色固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 11.4(br,1H),8.03(s,1H),7.76-7.61(m,5H),6.60(t, $J_{\text{F,H}}=74\text{Hz}$,2H),

2.88(br s, 1H), 2.86–2.80(m, 1H), 0.97(d, J=7.0Hz, 3H), 0.80(d, J=7.0Hz, 3H)。HPLC: 96%。
MS(ESI): m/z 398[M+H]⁺。

[0287] (3)的(+)-对映异构体

[0288] 手性制备HPLC说明:

[0289] 柱: Chiralpak IC, 250x4.6mm, 5微米

[0290] 流动相: A) 正己烷, B) IPA

[0291] 等度: A:B(95:5)

[0292] 流速: 1.00mL/min

[0293] HPLC: 98.1%(15mg, 分离为白色粉末)

[0294] 旋光度[α]_D: +41.5° (c=0.5%在MeOH中)

[0295] (3)的(-)-对映异构体

[0296] 手性制备HPLC说明:

[0297] 柱: Chiralpak IC, 250x4.6mm, 5微米

[0298] 流动相: A) 正己烷, B) IPA

[0299] 等度: A:B(95:5)

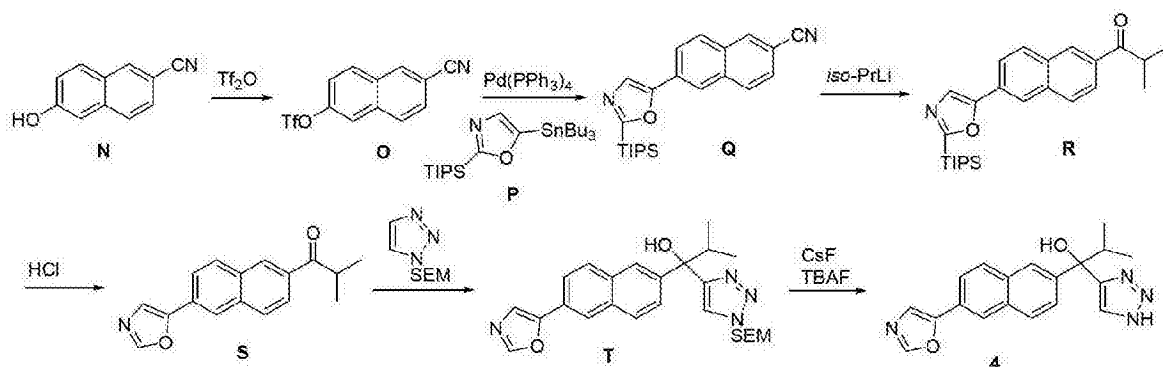
[0300] 流速: 1.00mL/min

[0301] HPLC: 99.5%(13mg, 分离为白色粉末)

[0302] 旋光度[α]_D: -54° (c=0.5%在MeOH中)

[0303] 方案4

[0304]



[0305] 实施例4

[0306] 2-甲基-1-(6-(噁唑-5-基)萘-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(4)

[0307] 在0℃下,向6-羟基-2-萘甲腈N(3.0g, 17.7mmol)于DCM(90mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(2.68g, 26.5mmol)和三氟甲磺酸酐(7.5g, 26.5mmol),并在0℃下再持续搅拌1h。反应混合物在水与DCM之间分隔开;分离有机相,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗材料。通过柱层析(SiO₂, 100~200目)使用3%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到醇O(4.2g, 13.9mmol, 78%),其为固体。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 8.30(s, 1H), 8.00(app t, 2H), 7.83(d, J=2.6Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H)。

[0308] 5-(三丁基甲锡烷基)-2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑(P)的制备

[0309] 在-78℃惰氛下,向噁唑(3.0g, 43.4mmol)于乙醚(90mL)的搅拌溶液中逐滴加入n-BuLi(28mL, 47.8mmol, 己烷中1.6M)。在-78℃下搅拌另外45min后,将三异丙基三氟甲磺酸

酯(11.1mL, 43.4mmol)在-78℃下缓慢添加到反应混合物中。在完成添加后,使反应混合物缓慢温热至室温,并搅拌12h。用正己烷淬灭混合物,并在减压下蒸发挥发物。通过柱层析纯化所得的粗材料,以得到2-TIPS-噁唑(8.0g, 35.5mmol, 81%),其为浆液。

[0310] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 7.81(s, 1H), 7.20(s, 1H), 1.45-1.37(m, 3H), 1.80-1.56(m, 18H)。MS(ESI): m/z 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在-78℃惰氛下,向2-TIPS-噁唑(2.5g, 11.1mmol)于乙醚(50mL)的搅拌溶液中逐滴加入 $t\text{-BuLi}$ (10.4mL, 17.0mmol, 己烷中1.6M)。在-78℃下再搅拌1h后,将三正丁基甲锡烷基氯(5.7g, 17.0mmol)在-78℃下缓慢添加到反应混合物中。在完成添加之后,使反应混合物缓慢温热至室温并搅拌1h。用水淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到P(5.0g, 9.7mmol, 87%),其为浆液。MS(ESI): m/z 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0311] 将化合物O(2.5g, 8.27mmol)溶解在1,4-二噁烷(100mL)中,并用氩对混合物净化20min。在惰氛下,将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.152g, 0.20mmol)加到1,4-二噁烷(20mL)中,随后加入化合物P(6.3g, 12.4mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌2h。在真空下蒸发反应,并通过柱层析(SiO_2 , 100~200目)纯化所得的粗材料,以得到Q(1.5g, 3.9mmol, 48%),其为固体。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 8.22(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.99-7.87(m, 3H), 7.67-7.61(m, 2H), 1.58-1.42(m, 3H), 1.25-1.19(m, 18H)。MS(ESI): m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0312] 在-78℃惰氛下向Q(1.5g, 3.98mmol)于无水乙醚(60mL)的搅拌溶液中逐滴加入 $i\text{-PrLi}$ (14.1mL, 9.9mmol, 乙醚中0.7M),并将混合物在-78℃下再搅拌1h。用饱和 NH_4Cl 淬灭反应混合物,并搅拌1h。分离有机相,并用乙醚萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到粗化合物。通过柱层析(SiO_2 , 100~200目)纯化粗材料,以得到R(1.1g, 2.6mmol, 65%),其为固体。

[0313] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 8.45(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.09-7.93(m, 3H), 7.80(dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.59(s, 1H), 3.80-3.69(m, 1H), 1.54-1.39(m, 3H), 1.31-1.20(m, 24H)。MS(ESI): m/z 421.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0314] 在0℃下,向R(1.1g, 2.61mmol)于THF(21mL)的搅拌溶液中加入2N HCl (11mL),且将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液碱化并用EtOAc萃取($2 \times 50\text{mL}$)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到粗化合物。通过柱层析(SiO_2 , 100~200目)使用20%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到S(0.6g, 2.26mmol, 87%),其为白色固体。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 8.46(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.10-7.92(m, 4H), 7.80(dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.54(s, 1H), 3.79-3.66(m, 1H), 1.30(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。MS(ESI): m/z 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

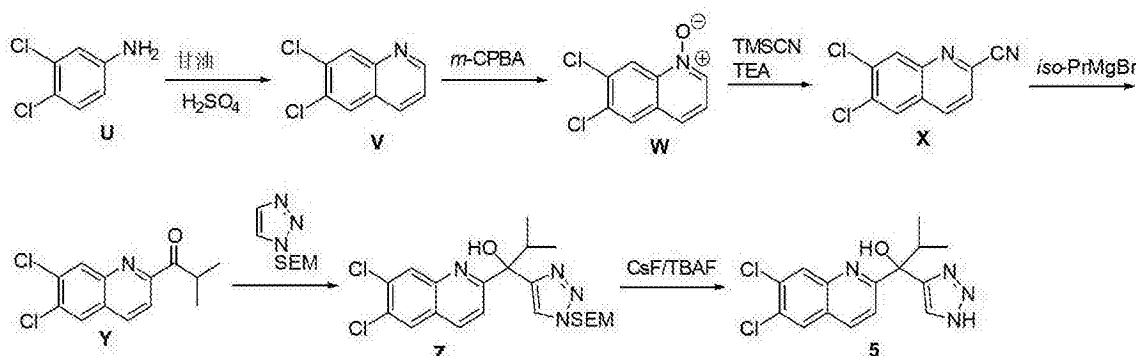
[0315] 在-78℃惰氛下,向N-1-SEM-1,2,3-三唑(H, 0.45g, 2.26mmol)于干乙醚(6mL)的搅拌溶液中逐滴加入 $t\text{-BuLi}$ (1.3mL, 2.26mmol)。在-78℃下搅拌1h后,将化合物S(0.17g, 0.63mmol)于THF(5mL)的溶液添加到反应混合物中,并在室温下再持续搅拌2h。用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($2 \times 50\text{mL}$)。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到T(0.26g),其为浆液。将粗材料用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0316] 在室温惰氛下,向T(0.2g, 0.43mmol)于THF(4mL)的搅拌溶液中加入TBAF(0.21mL, THF中1M)和 CsF (0.09g, 1.29mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。在真空下浓缩反应混合

物;将所得的剩余物溶解在水中。用EtOAc萃取(2×50mL)水层;将合并的有机相用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗材料。通过柱层析(SiO₂,100~200目)使用15%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到4(35mg,0.10mmol,24%),其为固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.47(s,1H),8.17(s,1H),8.06(s,1H),7.96(d,J=8.5Hz,1H),7.88(d,J=8.5Hz,1H),7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.75-7.67(m,2H),5.70(s,1H),2.74(m,1H),0.83(d,J=7.0.Hz,3H),0.67(d,J=7.0.Hz,3H)。HPLC:97%。MS(ESI):m/z335[M+H]⁺。

[0317] 方案5

[0318]



[0319] 实施例5

[0320] 1-(6,7-二氯代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(5)

[0321] 向3-硝基苯磺酸钠(90g,401.2mmol)于浓H₂SO₄(50mL)和H₂O(30mL)的混合物中加入甘油(18.7g,203.2mmol),并将混合物在150℃下搅拌10min。之后向反应混合物中加入3,4-二氯苯胺U(10.0g,61.7mmol)并在150℃下持续搅拌12h。在0℃下,将反应混合物的pH用50%NaOH水溶液调节至~9,并用EtOAc萃取(2×250mL)。将合并的有机相用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,并在真空中浓缩。使用乙醇通过重结晶来纯化粗材料,以得到V(5,6-和6,7-区域异构体)(8g,40mmol,65%),其为固体。

[0322] 向V(5,6-和6,7-区域异构体的混合物)(10.0g,50.5mmol)于EtOAc(200mL)的搅拌溶液中加入m-CPBA(17.4g,101mmol),并将反应混合物在室温下搅拌6h。过滤所沉淀的固体,并在真空中干燥,以得到W(5,6-和6,7-区域异构体的混合物)(2.3g,10.7mmol,21%),其为固体。

[0323] 在室温惰氛下,向W(5,6-和6,7-区域异构体的混合物)(2.3g,10.7mmol)于MeCN(40mL)的搅拌溶液中加入TEA(5.8mL,7.63mmol),之后加入TMSCN(5.7mL,37.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。在减压下蒸发挥发物,并通过柱层析(SiO₂,60~120目)纯化粗材料,以得到X(2.0g,9.0mmol,80%),其为5,6-和6,7-区域异构体的混合物。在从热MeCN中重结晶固体之后,5,6-区域异构体沉淀,并通过过滤收集。在真空中浓缩滤液,以得到纯X(6,7-区域异构体)(1g,4.5mmol,40%),其为固体。¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ8.31(s,1H),8.24(d,J=8.6Hz,1H),8.03(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H)。

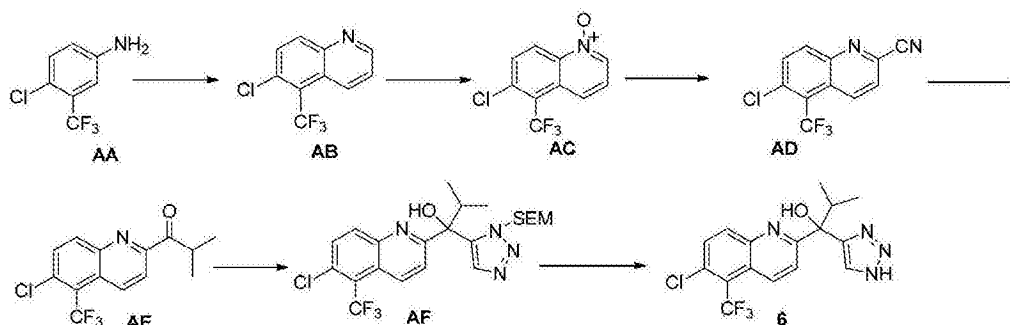
[0324] 在室温N₂氛下,向X(1.0g,4.5mmol)于甲苯(60mL)的搅拌溶液中加入催化量的CuBr(0.06g,0.45mmol)。将反应混合物冷却至0℃;之后将异丙基溴化镁(11.2mL,11.2mmol,乙醚中1M)逐滴加到反应混合物中并在0℃下再持续搅拌20min。用冷水淬灭反应混合物,并通过硅藻土进行过滤。用乙酸乙酯萃取(2×50mL)滤液;将合并的有机萃取物用

盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到Y(0.6g,2.24mmol,50%),其为固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.33(s,1H),8.18(d, J =9.0Hz,1H),8.13(d, J =8.0Hz,1H),7.99(s,1H),4.32-4.26(m,1H),1.26(d, J =7.0Hz,6H)。

[0325] 在 -70°C 惰氛下,向N-1-SEM-1,2,3,-三唑(H,0.76g,3.82mmol)于干乙醚(6mL)的搅拌溶液中逐滴加入 $t\text{-BuLi}$ (戊烷中1.7M,2.2mL,3.82mmol)。在 -70°C 下搅拌1h后,将化合物Y(0.17g,0.63mmol)于乙醚(5mL)中的溶液添加到反应混合物中,并在 -70°C 下再持续搅拌1h。用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯进行萃取($2\times 50\text{mL}$)。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到Z(0.18g),其为固体。将粗材料用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI): m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0326] 在室温惰氛下,向Z(0.4g,0.85mmol)于THF(10mL)的搅拌溶液中加入TBAF(0.4mL,THF中1M)和 CsF (0.38g,2.57mmol)。将反应混合物在 70°C 下搅拌12h。用水淬灭混合物,并用EtOAc萃取($2\times 50\text{mL}$)。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩,以得到粗材料。通过柱层析(SiO_2 ,100~200目)使用15%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到5(50mg,0.14mmol,38%),其为固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.23(s,1H),8.07(d, J =8.5Hz,1H),7.93-7.91(m,2H),7.82(s,1H),6.28(s,1H),2.83(m,1H),0.97(d, J =7.0Hz,3H),0.63(d, J =7.0Hz,3H)。HPLC:95.8%。MS(ESI): m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0327] 方案6



[0329] 实施例6

[0330] 1-(6-氯-5-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(6)

[0331] 在室温下,向4-氯-3-(三氟代甲基)苯胺(AA)(10.0g,51.28mmol)于甘油(120mL)的搅拌溶液中加入sulfamix(173g,768mmol)、 $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.9g,10.43mmol)和硼酸(5g,80.9mmol)。之后将反应混合物冷却至 0°C ,并在惰氛下缓慢分批加入浓 H_2SO_4 (35mL)。将得到的反应混合物加热至 $140\sim 145^\circ\text{C}$ 并搅拌3h。在消耗起始材料(经TLC)后,将反应混合物冷却至室温,用 NaHCO_3 水溶液淬灭,并用 CH_2Cl_2 萃取($3\times 300\text{mL}$)。将合并的有机萃取物用水(300mL)、盐水(200mL)洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化所得的粗产物,以得到喹啉AB(5,6&6,7区域异构体的混合物)(65g,280.6mmol,55%),其为琥珀色液体。通过粗 ^1H -NMR证实产物形成,并进一步用于下一反应。

[0332] 在 0°C 下向喹啉AB(13g,56.27mmol)于EtOAc(100mL)的搅拌溶液中加入mCPMA(24.2g,140.28mmol)(60%分散在水中),并在室温下搅拌12h。在消耗起始材料(经TLC)之后,过滤所沉淀的固体,用EtOAc洗涤,并在减压下干燥,以得到N-氧化物AC(10g),其为粗淡

黄色固体。该材料直接用于下一反应而无需进一步表征。

[0333] 在0℃惰氛下,向N-氧化物AC(10g,40.48mmol)于ACN(100mL)的搅拌溶液中加入Et₃N(19mL,141.7mmol),之后加入TMSCN(19.4mL,141.7mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,在减压下去除挥发物,并通过硅胶柱层析使用5% EtOAc/己烷纯化粗产物,以得到期望的AD(5,6-异构体)(1.8g,7.01mmol,17.3%),其为淡黄色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.75(d,J=8.5Hz,1H),8.25(d,J=9.5Hz,1H),7.87(d,J=9.0Hz,1H),7.83(d,J=9.0Hz,1H)。

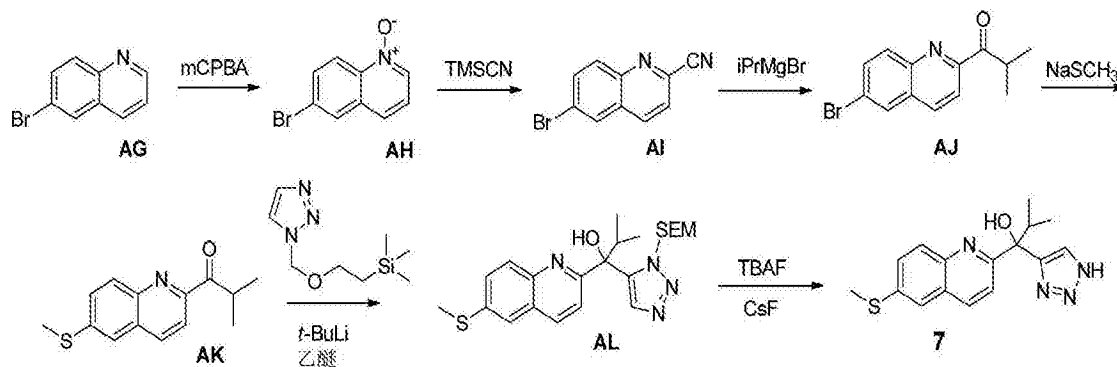
[0334] 在室温N₂氛下,向AD(1.0g,3.9mmol)于甲苯(15mL)的搅拌溶液中加入催化量的CuBr。将反应混合物冷却至-78℃;之后向反应混合物中逐滴添加异丙基溴化镁(9.5mL,9.7mmol)中,并在-78℃再持续搅拌30min。在消耗起始材料(经TLC)之后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×100mL)。将合并的有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用10%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗材料,以得到酮AE(0.6g,1.98mmol,54.5%),其为淡黄色固体。该材料直接用于下一反应而无需进一步表征。

[0335] 在-78℃下,向SEM三唑(0.79g,3.96mmol)于干乙醚(10mL)的搅拌溶液中加入t-BuLi(1.9mL,37.48mmol),并搅拌1h。在0℃下向反应混合物中加入酮AE(0.3g,9.96mmol)于乙醚(10mL)中的溶液,并再持续搅拌20min。在消耗起始材料(经TLC)之后,用饱和的NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机萃取物用水(30mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到AF(0.5g),其为粗淡黄色浆状物质。该材料直接用于下一反应而无需进一步纯化和表征。

[0336] 在室温下,向AF(0.5g,1.0mmol)于THF(10mL)的搅拌溶液中加入CsF(0.462g,3.0mmol),之后加入1M的TBAF(0.26g,1.00mmol)于THF中的溶液。将反应混合物加热至回流,并搅拌18h。在消耗起始材料(经TLC)之后,用水(50mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机萃取物用水(2x50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗材料,以得到6(52mg,0.14mmol,14%),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ11.60-11.58(brs,1H),8.61(d,J=9.0Hz,1H),8.17(d,J=9.5Hz,1H),8.05-8.03(m,1H),7.82(s,1H),7.76(d,J=9.0Hz,1H),6.17(s,1H),2.83-2.82(m,1H),0.97(d,J=6.5Hz,3H),0.65(d,J=7.0Hz,3H)。HPLC:96.22%。MS(ESI):m/z370[M⁺]。

[0337] 方案7

[0338]



[0339] 实施例7

[0340] 2-甲基-1-(6-(甲硫基)喹啉-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(7)

[0341] 在0℃下,向6-溴喹啉(AG)(15g,72.11mmol)于EtOAc(200mL)的搅拌溶液中加入mCPBA(24.8g,143.7mmol)(60%分散在水中),并在室温下搅拌8h。在消耗起始材料(经TLC)之后,过滤所沉淀固体,用EtOAc洗涤,并在减压下干燥,以得到N-氧化物AH(14g),其为粗材料。该材料直接用于下一反应而无需进一步表征。MS(ESI):m/z226[M⁺+2]。

[0342] 在0℃惰氛下,向N-氧化物AH(14g,粗产物)于ACN(100mL)的搅拌溶液中加入Et₃N(30.9mL,218.7mmol),之后加入TMSCN(27mL,218.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,在减压下去除挥发物,并通过柱层析使用20%EtOAc/己烷进行纯化,以得到AI(8g,34.3mmol,54.7%),其为棕色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.23(d,J=8.5Hz,1H),8.07(d,J=2Hz,1H),8.04(d,J=9.5Hz,1H),7.91(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H)。

[0343] 在室温N₂氛下,向AI(6g,25.64mmol)于甲苯(100mL)的搅拌溶液加入催化量的CuBr。使反应混合物冷却至0℃;之后将异丙基溴化镁(64mL,64.10mmol)逐滴加到反应混合物中,并再持续搅拌1h。在消耗起始材料(经TLC)之后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×100mL)。将合并的有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过柱层析使用10%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物,以得到酮AJ(3g,10.78mmol,41.89%),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.18-8.12(m,2H),8.06-8.03(m,2H),7.84(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),4.36-4.31(m,1H),1.26(d,J=7Hz,6H)。LCMS:m/z280.0[M⁺+2]在13.44RT(83.06%纯度)。

[0344] 在室温惰氛下,向1-(6-溴喹啉-2-基)-2-甲基丙-1-酮(AJ)(2g,7.19mmol)于DMF(20mL)的搅拌溶液中加入NaSCH₃(0.75mg,10.79mmol)。将得到的反应混合物在80℃下搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,将反应用水稀释,并用EtOAc萃取(2×30mL)。将合并的有机相在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析使用5%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化所得的粗材料,以得到AK(0.7g,2.85mmol,39.77%),其为固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.13-8.08(m,2H),8.05(d,J=9.0Hz,1H),7.63(dd,J=2.5,9.0Hz,1H),7.52(d,J=2.0Hz,1H),4.38-4.33(m,1H),2.61(s,3H),1.26(d,J=7.5Hz,6H)。

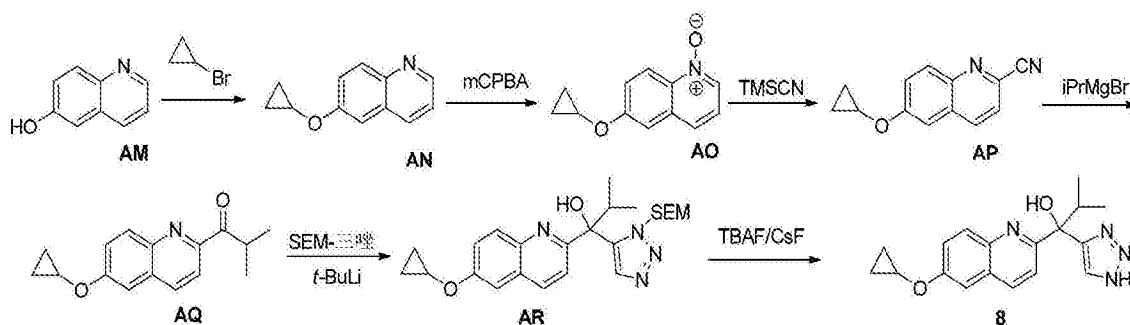
[0345] 在惰氛下,向SEM三唑(1.5g,7.34mmol)于干乙醚(20mL)的搅拌溶液中逐滴加入n-BuLi(4.3mL,7.34mmol)(己烷中的1.6M溶液),并使其在-78℃下搅拌1h。在-78℃下,向反应混合物中加入2-甲基-1-(6-(甲硫基)喹啉-2-基)丙-1-酮(AK)(0.3g,1.22mmol)于乙醚(10mL)中的溶液,并在0℃下再持续搅拌2h。在消耗起始材料(经TLC)之后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机萃取物用水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到AL(1g),其为粗琥珀色浆状物质。该材料直接用于下一反应而无需进一步表征。

[0346] 在室温惰氛下,向2-甲基-1-(6-(甲硫基)喹啉-2-基)-1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-醇(AL)(1g,2.25mmol)于THF(20mL)的搅拌溶液中加入CsF(1.02g,6.75mmol),之后加入TBAF(2.24mL,2.25mmol)(THF中的1M溶液)。将反应混合物加热至80℃,并搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,将反应混合物用水(30mL)稀释,并用EtOAc萃取(3×30mL)。将合并的有机层用水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化所得的粗产物,以得

到7(70mg, 0.22mmol, 9.9%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ11.65-11.63(br s, 1H), 8.04(d, J=8.5Hz, 1H), 7.95(d, J=9.0Hz, 1H), 7.80(br s, 2H), 7.59(dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 7.52-7.51(m, 1H), 6.54(s, 1H), 2.82-2.80(m, 1H), 2.58(s, 3H), 0.97(d, J=6.5Hz, 3H), 0.63(d, J=6.5Hz, 3H)。HPLC: 95.12%。MS(ESI): m/z 315[M⁺+1]。

[0347] 方案8

[0348]



[0349] 实施例8

[0350] 1-(6-环丙氧基喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(8)

[0351] 在室温下,向6-羟基喹啉(AM)(0.5g, 3.44mmol)于DMF(10mL)的搅拌溶液中加入KO^tBu(1.15g, 10.32mmol)。在室温下搅拌4h后,将环丙基溴(1.24g, 10.32mmol)加入反应混合物,并在80℃加热24h。在经由TLC测得消耗起始材料之后,将反应混合物用水(100mL)稀释,并用EtOAc萃取(3×50mL)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析纯化粗材料,以得到AN(0.1g, 0.54mmol, 15.7%),其为淡黄色固体。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ8.78-8.76(m, 1H), 8.10-7.98(m, 2H), 7.43-7.33(m, 3H), 3.91-3.82(m, 1H), 0.94-0.85(m, 4H)。

[0352] 在0℃下,在AN(0.1g, 0.54mmol)于EtOAc(5mL)的搅拌溶液中加入m-CPBA(0.18g, 1.08mmol),并在室温下搅拌14h。在消耗起始材料(经TLC)之后,在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶柱层析纯化粗材料,以得到N-氧化物AO(0.1g, 0.49mmol, 92.1%),其为淡红色固体。该化合物直接用于下一反应。

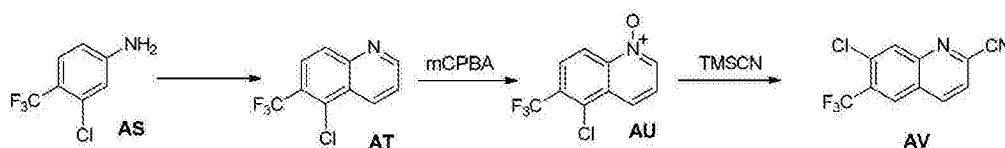
[0353] 在0℃惰氛下,向N-氧化物AO于ACN(5mL)的搅拌溶液中加入Et₃N(2.6mL, 1.71mmol),之后加入TMSCN(0.25mL, 1.71mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。在减压下蒸挥发物,并通过硅胶柱层析纯化粗材料,以得到AP(80mg, 0.36mmol, 73%),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.18(d, J=8.5Hz, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 3.91-3.88(m, 1H), 0.93-0.85(m, 4H)。

[0354] 在室温N₂氛下,向AP(0.2g, 0.95mmol)于甲苯(5mL)的搅拌溶液中加入催化量的CuBr。将反应混合物冷却至-78℃;之后将异丙基溴化镁(2.4mL, 2.37mmol)逐滴添加到反应混合物中,并在0℃下再持续搅拌1h。在消耗起始材料(经TLC)之后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×100mL)。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用20%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化所得的粗材料,以得到酮AQ(0.1g, 0.39mmol, 41.66%),其为低熔黄色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.15(d, J=8.5Hz, 1H), 8.10-8.06(m, 2H), 7.42-7.40(m, 2H), 4.38-4.34(m, 1H), 3.90-3.88(m, 1H), 1.26(d, J=7.0Hz, 6H), 0.90-0.85(m, 4H)。

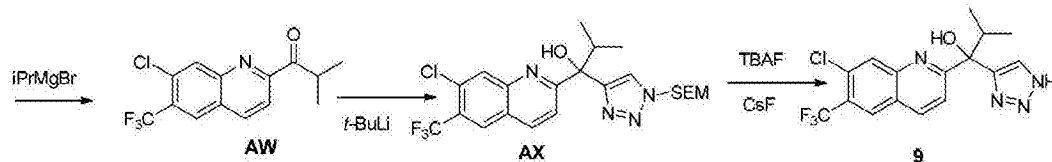
[0355] 在惰氛下,向SEM三唑(0.62g,3.13mmol)于干乙醚(6mL)的搅拌溶液中逐滴加入 t -BuLi(2.9mL,11.89mmol,己烷中的1.6M溶液),并使其在 -78°C 下搅拌1h。在 -78°C 下,向反应混合物中加入1-(6-环丙氧基喹啉-2-基)-2-甲基丙-1-酮(AQ)(0.2g,0.78mmol)于乙醚(6mL)中的溶液,并再持续搅拌30min。在消耗起始材料(经TLC)之后,用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取($3\times 15\text{mL}$)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化所得的粗材料,以得到AR(0.35g),其为粗淡黄色粘稠浆状物质。该材料用于去保护步骤中而无需进一步表征。

[0356] 在室温下,向1-(6-环丙氧基喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-醇(AR)(0.35g,0.77mmol)于THF(5mL)的搅拌溶液中加入 CsF (0.42g,3.08mmol),之后加入TBAF(1mL,0.77mmol,THF中的1M溶液),并在惰氛下回流搅拌12h。在消耗起始材料(经TLC)之后,用水(20mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取($3\times 30\text{mL}$)。将合并的有机层用水、盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化所得的粗产物,以得到8(85mg,0.26mmol,33%),其为灰白色固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 11.82-11.60(br s,1H),8.08(d, $J=9.0\text{Hz}$,1H),7.97(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),7.81(br s,2H),7.38-7.36(m,2H),6.62(s,1H),3.85-3.84(m,1H),2.82-2.80(m,1H),0.98(d, $J=7.0\text{Hz}$,3H),0.87-0.83(m,4H),0.64(d, $J=7.0\text{Hz}$,3H)。HPLC:98.3%。MS(ESI): m/z 325.9 $[\text{M}^++1]$ 。

[0357] 方案9



[0358]



[0359] 实施例9

[0360] 1-(7-氯-6(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(9)

[0361] 在室温下,向3-氯-4-(三氟代甲基)苯胺(AS)(10g,51.2mmol)于甘油(120mL)的搅拌溶液中加入sulfamix(17.3g,76.8mmol)、 $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.9g,10.7mmol),之后加入硼酸(5.06g,81.9mmol)。将反应混合物冷却至 0°C ;将浓 H_2SO_4 (35mL)加到反应混合物中,并在 145°C 下加热3h。在消耗起始材料(经由TLC)之后,用冷水淬灭反应并用 NaHCO_3 中和。用 CH_2Cl_2 萃取水层($3\times 500\text{mL}$)。将合并的有机相用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化所得的粗材料,以得到AT(5,6-和6,7-区域异构体的混合物)(4g,17.2mmol,34%),其为浆液。

[0362] 在 0°C 下,向AT(5,6-和6,7-区域异构体的混合物)(4g,17.2mmol)于EtOAc(20mL)的搅拌溶液中加入 m -CPBA(7.4g,43mmol),并在室温下搅拌12h。在消耗起始材料(经TLC)之

后,在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶柱层析使用10%MeOH/CH₂Cl₂进行洗脱来纯化粗材料,以得到AU(5,6-和6,7-区域异构体的混合物)(2g,8.06mmol,47.6%),其为黄色固体。

[0363] 在0℃惰氛下,向AU(5,6-和6,7-区域异构体的混合物)(5.0g,20.1mmol)于ACN(50mL)的搅拌溶液中加入Et₃N(7.1g,70.3mmol),之后加入TMSCN(6.9g,70.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14h。在减压下蒸发挥发物,并通过硅胶柱层析使用8%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到AV(6,7-异构体)(2.0g,7.75mmol,38.4%),其为棕色固体。

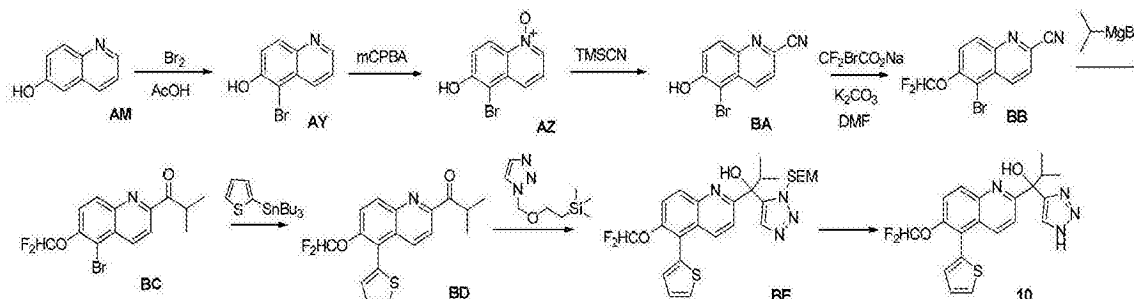
[0364] 在室温N₂氛下,向AV(0.3g,1.16mmol)于甲苯(10mL)的搅拌溶液中加入催化量的CuBr(30mg)。将反应混合物冷却至-40℃;之后将异丙基溴化镁(0.5g,3.48mmol)逐滴添加到反应混合物中,并再持续搅拌1h。用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并通过硅藻土床过滤。用乙酸乙酯萃取(2×25mL)滤液;将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用3%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,以得到酮AW(0.11g,0.36mmol,31%),其为黄色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.36(s,1H),8.35(d,J=9Hz,1H),8.26(s,1H),8.20(d,J=8.5Hz,1H),4.31-4.28(m,1H),1.29-1.26(m,6H)。

[0365] 在-78℃下,向SEM三唑(1.0g,5.32mmol)于干乙醚(20mL)的搅拌溶液中逐滴加入t-BuLi(3.12mL,5.32mmol),并搅拌4h。在-78℃下,向反应混合物中加入1-(7-氯-6-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基丙-1-酮(AW)于乙醚(10mL)中的溶液,并再持续搅拌30min。在消耗起始材料(经TLC)之后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并用CH₂Cl₂萃取水层(2×50mL)。将合并的有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到AX(1.3g),其为粗浅黄色液体。该材料用于下一步骤中而无需进一步表征。

[0366] 在室温下,向AX(1.3g,2.6mmol)于THF(26mL)的搅拌溶液中加入CsF(1.1g,7.8mmol),之后加入TBAF(2.5mL,2.6mmol,THF中1M),并在回流下搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,用水(100mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×30mL)。将合并的有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用10%EtOAc/己烷进行洗脱来纯化粗材料,并用制备型TLC来纯化,以得到9(65mg,0.17mmol,6.7%),其为淡黄色粘稠浆状物质。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.26-8.20(m,3H),8.03(d,J=8.5Hz,1H),7.83(s,1H),6.20(s,1H),2.86-2.84(m,1H),0.97(d,J=6.5Hz,3H),0.63(d,J=6.5Hz,3H)。HPLC:93.67%。MS(ESI):m/z369[M⁺-1]。

[0367] 方案10

[0368]



[0369] 实施例10

[0370] 1-(6-(二氟代甲氧基)-5-(噻吩-2-基)哇啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(10)

[0371] 在室温下,向喹啉-6醇(AM)(2.0g,13.77mmol)于AcOH(20mL)的搅拌溶液中逐滴加入Br₂(0.194mL,13.77mmol),且再持续搅拌1h。由TLC监测反应的进程。将反应混合物倒入冰冷水中,用饱和NaHSO₃溶液淬灭,并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机层在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物,以得到AY(1.3g,5.80mmol,43%),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.80(d,J=4.0Hz,1H),8.37(d,J=8.0Hz,1H),8.03(d,J=9.0Hz,1H),7.52-7.47(m,2H),6.19-6.17(br s,1H)。LCMS:m/z 225.9[M⁺+1]在5.12RT(92.56%纯度)。

[0372] 在0℃下向AY(1.1g,4.91mmol)于EtOAc(30mL)的搅拌溶液中加入mCPBA(2.1g,12.27mmol)(60%分散在水中),并在室温下搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,过滤所沉淀的固体,用EtOAc洗涤,并在减压下干燥,以得到N-氧化物AZ(1g,4.16mmol,84%),其为纯的灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 11.24(s,1H),8.46-8.44(m,2H),7.90(d,J=8.5Hz,1H),7.52-7.49(m,2H)。MS(ESI):m/z 240[M⁺],242[M⁺+2]。

[0373] 在0℃惰氛下,向N-氧化物AZ(0.9g,3.72mmol)于ACN(30mL)的搅拌溶液中加入Et₃N(1.87g,12.98mmol),之后加入TMSCN(1.87mL,12.98mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,在减压下去除挥发物,并通过柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化,以得到BA(0.9g,3.61mmol,97%),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.47(d,J=8.5Hz,1H),8.09(d,J=9.5Hz,1H),7.77(d,J=9.0Hz,1H),7.62(d,J=9.5Hz,1H),6.21-6.20(br s,1H)。

[0374] 在室温下向BA(9g,36mmol)于DMF(90mL)的搅拌溶液中加入BrCF₂CO₂Na(28.3g,144mmol)和K₂CO₃(29.8g,216mmol),并在80℃下搅拌4h。在消耗起始材料(经TLC)之后,将反应混合物倒入冰冷水中,并用EtOAc萃取(3×300mL)。将合并的有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物。通过硅胶柱层析使用8%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物,以得到BB(7g,23.41mmol,65.4%),其为浅黄色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.76(d,J=8.0Hz,1H),8.20(d,J=9.0Hz,1H),7.83(d,J=9.0Hz,1H),7.78(d,J=9.0Hz,1H),6.72(t,J=72.5Hz,1H)。

[0375] 在室温N₂氛下,向BB(4.8g,16.05mmol)于甲苯(50mL)的搅拌溶液中加入催化量的CuBr。将反应混合物冷却至-78℃;之后向反应混合物中逐滴加入异丙基溴化镁(40.1mL,40.13mmol),并在-78℃下再持续搅拌30min。在消耗起始材料(经TLC)之后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭,并用EtOAc萃取(2×100mL)。将合并的有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物。通过硅胶柱层析使用2%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物,以得到酮BC(2g,5.81mmol,36%),其为浅黄色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.69(d,J=9.0Hz,1H),8.23(d,J=9.0Hz,1H),8.20(d,J=9.0Hz,1H),7.70(d,J=9.5Hz,1H),6.69(t,J=73.0Hz,1H),4.35-4.30(m,1H),1.27(d,J=7Hz,6H)。LCMS:m/z 344.1[M⁺+1]在5.18RT(88.39%纯度)。

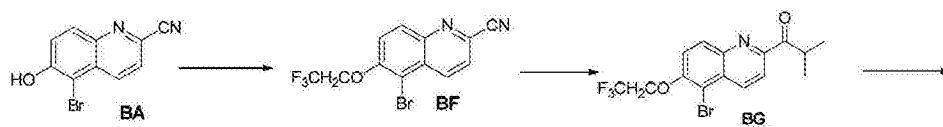
[0376] 用氩对BC(1.0g,2.90mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液净化30min。之后,将Pd(PPh₃)₄(0.335g,0.29mmol)和三丁基(噻吩-2-基)锡烷(1.38mL,4.06mmol)加到反应混合物中,并用氩再净化10min。将得到的反应混合物在90℃下搅拌24h。在消耗起始材料(经TLC)之后,在减压下蒸发挥发物。通过硅胶柱层析且之后通过制备型HPLC纯化粗产物,以得到BD(0.9g,2.59mmol,90%),其为浅黄色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.26(d,J=9.0Hz,2H),

8.08(d, J=8.5Hz, 1H), 7.73(d, J=9.5Hz, 1H), 7.57(d, J=5.5Hz, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 7.13(d, J=2.5Hz, 1H), 6.47(t, J=73.5Hz, 1H), 4.39-4.33(m, 1H), 1.27(d, J=7.5Hz, 6H)。MS (ESI): m/z 348.3[M⁺+1]。

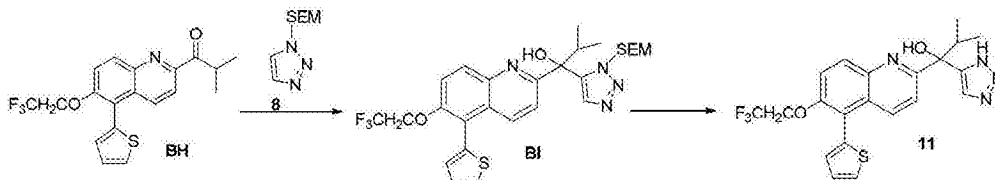
[0377] 在-78℃下,向SEM三唑(0.68mL, 3.45mmol)于干乙醚(10mL)的搅拌溶液中逐滴加入t-BuLi(2mL, 3.45mmol),并搅拌1h。在-78℃下,向上述反应混合物中加入1-(6-(二氟代甲氧基)-5-(噻吩-2-基)喹啉-2-基)-2-甲基丙-1-酮(BD)(0.3g, 0.86mmol)于乙醚(10mL)中的溶液,并再持续搅拌30min。之后用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机萃取物用水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用5%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗材料,以得到BE(0.4g, 0.73mmol, 84%),其为固体。该材料用于下一步骤中而无需进一步表征。

[0378] 在室温下,向BE(0.409g, 0.747mmol)于干THF(20mL)的搅拌溶液中加入CsF(0.331g, 2.19mmol),之后加入TBAF(0.732mL, 0.732mmol)(THF中的1M溶液)。将反应混合物在70℃下搅拌16h。在消耗起始材料(经TLC)之后,用水(40mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物。通过硅胶柱层析使用20%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物,以得到10(90mg, 0.216mmol, 30%),其为白色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.18-8.14(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.68(d, J=9.0Hz, 1H), 7.54(d, J=5.5Hz, 1H), 7.22-7.20(m, 1H), 7.10(d, J=3.0Hz, 1H), 6.42(t, J=74.0Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 2.88-2.78(m, 1H), 0.97(d, J=6.5Hz, 3H), 0.65(d, J=6.0Hz, 3H)。HPLC: 99.46%。MS(ESI): m/z 417[M⁺+1]。

[0379] 方案11



[0380]



[0381] 实施例11

[0382] 2-甲基-1-(5-(噻吩-2-基)-6-(2,2,2-三氟代乙氧基)喹啉-2-基)-1-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-醇(11)

[0383] 在室温下向BA(6g, 24.09mmol)于DMF(90mL)的搅拌溶液中加入2,2,2-三氟代乙基4-甲基苯磺酸酯(9.1g, 35.83mmol)和K₂CO₃(6.6g, 47.82mmol),并在90℃下搅拌24h。由TLC监测反应的进程;将反应混合物倒入冰冷水中,并用EtOAc萃取(3×300mL)。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物,以得到期望的BF的5,6-异构体(2.5g, 7.55mmol),其为低熔淡黄色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.71(d, J=8.5Hz, 1H), 8.20(d, J=9.5Hz, 1H), 7.79(d, J=9.0Hz, 1H), 7.58(d, J=9.5Hz, 1H), 4.66-4.59(m, 2H)。

[0384] 在室温N₂氛下,向BF(2.5g, 7.55mmol)于甲苯(60mL)的搅拌溶液中加入催化量的CuBr。将反应混合物冷却至-78℃;之后,在-5℃下,向反应混合物逐滴加入异丙基溴化镁

(22mL, 22.65mmol), 并再持续搅拌30min。在消耗起始材料(经TLC)之后, 用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物, 并用EtOAc萃取(2×100mL)。将合并的有机萃取物用盐水溶液(100mL)洗涤, 在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗材料, 以得到酮BG(1.5g, 3.98mmol, 53%), 其为粘稠浅红浆状物质。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.65(d, J=9.0Hz, 1H), 8.21–8.19(m, 2H), 7.52(d, J=9.5Hz, 1H), 4.62–4.57(m, 2H), 4.35–4.29(m, 1H), 1.27(d, J=7.0Hz, 6H)。

[0385] 用氩对BG(2g, 5.31mmol)于1, 4-二噁烷(40mL)的溶液净化10min。之后, 将Pd(PPh₃)₄(0.61g, 0.53mmol)和Bu₃Sn-噻吩(2.9mL, 7.96mmol)加到反应混合物中, 并用氩再净化20min。将得到的反应混合物在80℃下搅拌18h。在消耗起始材料(经TLC)之后, 在减压下蒸发挥发物。通过硅胶柱层析使用15%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物, 以得到BH(1.0g, 2.63mmol, 67%), 其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.26–8.22(m, 2H), 8.04(d, J=9.0Hz, 1H), 7.55(d, J=9.0Hz, 2H), 7.22–7.21(m, 1H), 7.12–7.11(m, 1H), 4.39–4.34(m, 3H), 1.26(d, J=7.0Hz, 6H)。

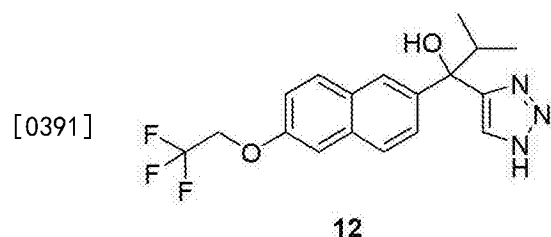
[0386] 在-78℃下向SEM三唑(0.55mL, 2.6mmol)于干乙醚(15mL)的搅拌溶液中逐滴加入t-BuLi(1.5mL, 2.5mmol), 并搅拌1h。在-78℃下向反应混合物中加入BH(0.3g, 0.65mmol)于乙醚(10mL)中的溶液, 并在-78℃下再持续搅拌30min。之后用饱和NH₄Cl溶液(50mL)淬灭反应混合物, 并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤, 在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用15%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗材料, 以得到BI(0.35g), 其为粗灰白色固体。该材料用于下一步骤中而无需进一步表征。

[0387] 在室温下, 向BI(0.35g, 0.60mmol)于THF(10mL)的搅拌溶液中加入CsF(0.28g, 1.8mmol), 之后加入1M的TBAF溶液(0.6mL, 0.60mmol)。将反应混合物加热至回流并搅拌12h。在消耗起始材料(经TLC)之后, 用水(100mL)淬灭反应混合物, 并用EtOAc萃取(2×50mL)。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤, 在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱层析使用20%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗材料, 以得到11(85mg, 0.18mmol, 31%), 其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ12.10–11.30(br s, 1H), 8.19(d, J=9.5Hz, 1H), 8.13(d, J=9.5Hz, 1H), 7.80(d, J=5.0Hz, 2H), 7.54–7.50(m, 2H), 7.21–7.19(m, 1H), 7.10–7.09(m, 1H), 6.49(s, 1H), 4.34–4.29(m, 2H), 2.82–2.79(m, 1H), 0.97(d, J=6.5Hz, 3H), 0.65(d, J=7.0Hz, 3H)。MS(ESI): m/z 449[M⁺+1]。HPLC: 94.03%。

[0388] 使用适当改变的试剂和/或起始材料使用与上述相似的过程合成以下实施例。

[0389] 实施例12

[0390] 2-甲基-1-(1H-1, 2, 3-三唑-4-基)-1-(6-(2, 2, 2-三氟代乙氧基)萘-2-基)丙-1-醇(12)

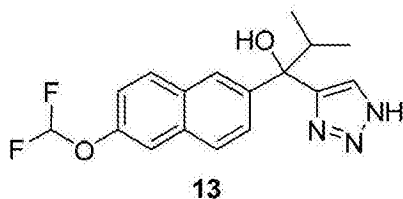


[0392] MS(ESI): m/z 366[M⁺+1]。HPLC保留时间: 2.45min。

[0393] 实施例13

[0394] 1-(6-(二氟代甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(13)

[0395]

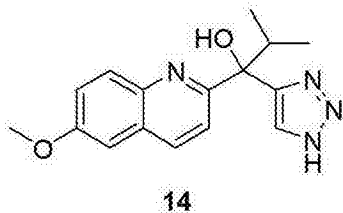


[0396] HPLC保留时间:4.96min。

[0397] 实施例14

[0398] 1-(6-甲氧基喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(14)

[0399]

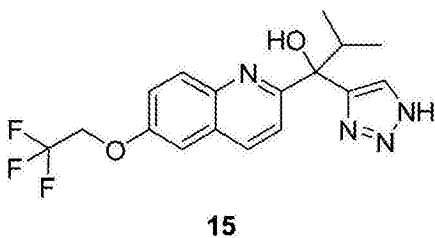


[0400] MS(ESI):m/z299[M⁺+1]。HPLC保留时间:1.82min。

[0401] 实施例15

[0402] 2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(2,2,2-三氟代乙氧基)喹啉-2-基)丙-1-醇(15)

[0403]

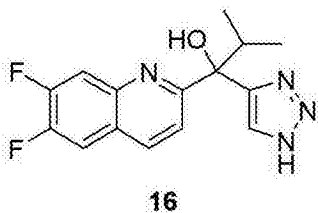


[0404] MS(ESI):m/z367[M⁺+1]。HPLC保留时间:2.40min。

[0405] 实施例16

[0406] 1-(6,7-二氟代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(16)

[0407]

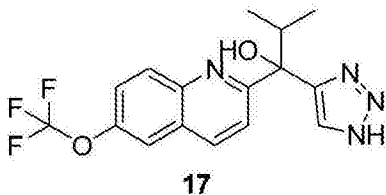


[0408] MS(ESI):m/z305[M⁺+1]。HPLC保留时间:2.28min。

[0409] 实施例17

[0410] 2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(6-(三氟代甲氧基)喹啉-2-基)丙-1-醇(17)

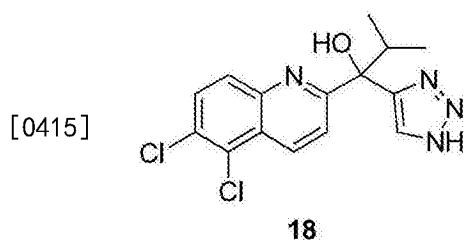
[0411]



[0412] MS(ESI): m/z 353 $[M^+ + 1]$ 。HPLC保留时间:2.52min。

[0413] 实施例18

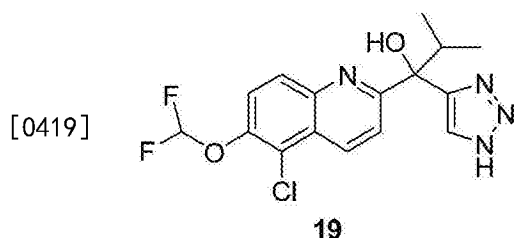
[0414] 1-(5,6-二氯代喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(18)



[0416] MS(ESI): m/z 337 $[M^+ + 1]$ 。HPLC保留时间:2.72min。

[0417] 实施例19

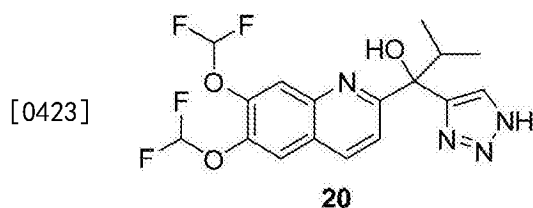
[0418] 1-(5-氯-6-(二氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(19)



[0420] MS(ESI): m/z 369 $[M^+ + 1]$ 。HPLC保留时间:2.55min。

[0421] 实施例20

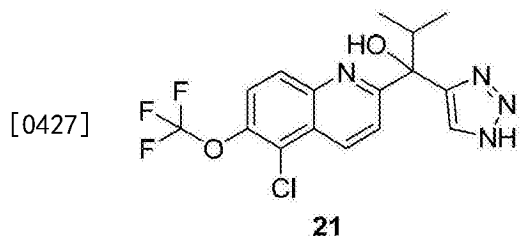
[0422] 1-(6,7-双(二氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(20)



[0424] MS(ESI): m/z 401 $[M^+ + 1]$ 。HPLC保留时间:2.48min。

[0425] 实施例21

[0426] 1-(5-氯-6-(三氟代甲氧基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(21)



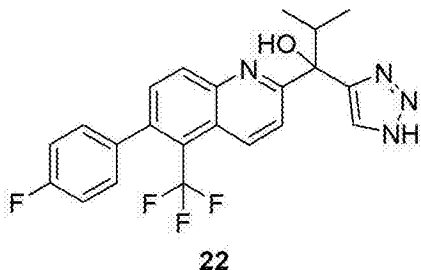
[0428] MS(ESI): m/z 387 $[M^+ + 1]$ 。HPLC保留时间:2.88min。

[0429] 实施例22

[0430] 1-(6-(4-氟代苯基)-5-(三氟代甲基)喹啉-2-基)-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-

基)丙-1-醇(22)

[0431]

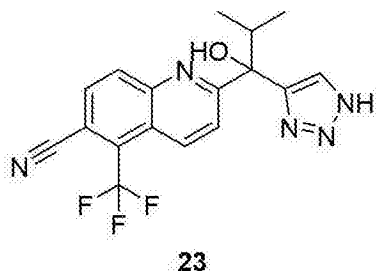


[0432] MS(ESI): m/z 431 $[M^++1]$ 。HPLC保留时间:2.92min。

[0433] 实施例23

[0434] 2-(1-羟基-2-甲基-1-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-5-(三氟代甲基)喹啉-6-甲腈(23)

[0435]



[0436] MS(ESI): m/z 360 $[M^+-1]$ 。HPLC保留时间:2.38min。

[0437] 实施例24:金属酶活性

[0438] A. CYP17的抑制

[0439] 根据以下过程检定CYP17活性。通过使用DMSO:ACN(50:50v/v)连续稀释以2700、540、90、18、3、0.6和0.1 μ M的浓度单独制备各个测试化合物和同工酶抑制剂(酮康唑)的溶液。然后使用去离子水(50:950v/v)将各个测试化合物和同工酶抑制剂溶液稀释20倍至135、27、4.5、0.9、0.15、0.03和0.005 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1%。使用磷酸盐缓冲液稀释合并的大鼠睾丸微粒体悬液(20mg/mL),以得到1.25mg/mL的悬液。以2.5X的浓度在磷酸盐缓冲液中制备NADPH的溶液。在DMSO:MeCN(50:50v/v)中制备底物的储备溶液,将其混合,并于磷酸盐缓冲液中稀释,以获得含有5 μ M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%。将底物溶液和微粒体悬液以1:1的体积比合并,混合,并分配到PCR板的反应孔。将各个浓度的各个测试化合物或抑制剂溶液添加到孔中,并通过反复的抽吸/释放(aspirate/dispense)循环而混合。对于活性对照,添加空白测试化合物稀释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 $^{\circ}$ C平衡约两分钟,随后用移液管混合反应混合物。本发明公开的主题的化合物显示出表1所示范围的IC₅₀。

[0440] 实施例25:金属酶选择性

[0441] A. 肝细胞色素P450酶的抑制

[0442] 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:ACN(50:50v/v)连续稀释来制备同工酶抑制剂(磺胺苯吡唑、反苯环丙胺、和酮康唑,分别为同工酶2C9、

2C19、和3A4的具体抑制剂)的混合物,其中所含有各抑制剂的浓度为6000、2000、600、200、60、20、6、和2 μ M。然后使用DMSO:MeCN: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。

[0443] 用磷酸缓冲液稀释合并的人肝脏微粒体悬液(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。

[0444] 将底物溶液和微粒体悬液以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 $^{\circ}$ C平衡约2分钟,随后用移液管混合反应混合物。加入NADPH后10分钟,用冷乙腈淬灭反应混合物。通过回旋式振荡约1分钟来混合样品,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。

[0445] 将数据拟合合成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。

[0446] 表1. 结果

	实施例	CYP17 IC ₅₀ *	CYP2C9*	CYP2C19*	CYP3A4*
[0447]	1	0.18	39	33	57
	2	0.96	33	5.5	23
	3	0.22	12	19	23
	4	0.51			
	酮康唑	0.40	40	19	0.15

[0448] *以 μ M表示CYP IC₅₀值。

[0449] 参考引入

[0450] 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。

[0451] 等效形式

[0452] 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效形式。这些等效形式意在包括在权利要求中。