



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89106679.9

[51] Int.Cl³
C07D401/06

[43] 公开日 1990年3月28日

[22]申请日 89.8.12

[30]优先权

[32]88.8.13 [33]GB [31]8819308.1

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 罗杰·彼得·迪金森
肯尼思·理查德逊

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 杨九昌

C07D403/06

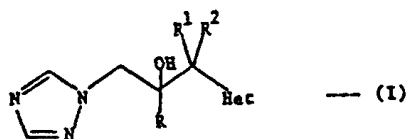
// (C07D 401:06, 249:08, 213:36)

说明书页数: 61 附图页数:

[54]发明名称 三唑类抗霉菌剂的制备方法

[57]摘要

本发明公开了式(I)所示抗霉菌剂及其药物上可接受的盐,式(I)为:



式中 R 为由 1 至 3 个取代基任意取代的苯基,所述取代基各自独立地选自卤素和 CF₃;

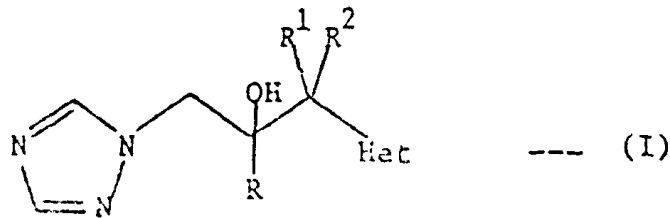
R¹ 是 C₁₋₄ 烷基;

R² 是 H 或 C₁₋₄ 烷基; 和

“Het” 是通过环碳原子连接在相邻碳原子上的杂环, 选自吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 该“Het”任意地由下述取代基取代; C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷氧基, 卤素, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH (C₁₋₄ 烷酰基) 或 -NHCO₂(C₁₋₄ 烷基).

(BJ)第145号

1. 制备式 (I) 化合物或其药物上可接受的盐的方法, 式 (I) 为:



式中 R 为由 1 至 3 个取代基任意取代的苯基, 所述取代基各自独立地选自卤素和 CF_3 ;

R^1 是 C_{1-4} 烷基;

R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 和

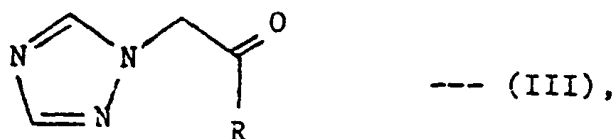
“Het” 是通过环碳原子连接在相邻碳原子上的杂环, 选自吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 该 “Het” 任意地由下述取代基取代: C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤素, CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , $-NH(C_{1-4}$ 烷基酰基) 或 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)

该方法的特征在于: 去质子形式的式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应, 式 (II) 为:



式中 R^1 和 R^2 的定义如前所述, “Het” 是由 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤素, CF_3 , CN 或 NO_2 任意取代的吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基

吡嗪基或三嗪基，式（III）为：

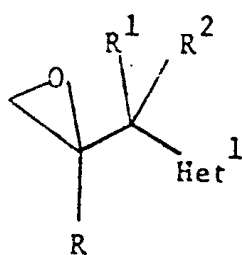


式中R的定义如前所述，继该反应之后，进行下述一步或多步反应：

- (a) . 采用下列步聚将“Het”中的氰基转化为 $-NHCO_2$ (C_{1-4} 烷基)；
 - (i) 在酸性条件下，用 C_{1-4} 烷醇处理氰基化合物，或者在酸性或碱性条件下水解该氰基化合物，得到相应的羧酸，然后在酸性条件下用 C_{1-4} 烷醇将其酯化；由此将氰基转化为 $-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)；
 - (ii) 通过用肼处理该酯，将上述 $-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)基团转化为 $-CONHNH_2$ ；和
 - (iii) 使上述酰肼先与亚硝酸反应，得到一叠氮中间体，然后再用 C_{1-4} 烷醇反应，将前述 $-CONHNH_2$ 基团转化为 $-NHCO_2$ (C_{1-4} 烷基)基团；
- (b) 通过在碱性条件下将上述氨甲酸酯水解，将“Het”上的 $-NHCO_2$ (C_{1-4} 烷基)转化为氨基取代基；
- (c) 通过将硝基化合物还原，将“Het”上的硝基取代基转化为氨基取代基；
- (d) 通过用 C_{2-4} 烷酰卤或式 $(C_{2-4}$ 烷酰) $_2O$ 酸酐将氨基酰化，将“Het”上的氨基取代基转化为 $-NH(C_{2-4}$ 烷酰)；
- (e) 将氨基甲酰化，使“Het”上的氨基取代基转化为 $-NHCHO$ ；

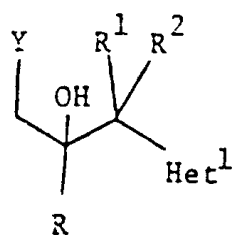
- (f) 使氨基化合物先与亚硝酸反应，得到一重氮盐中间体，然后用下述适宜的方法处理之，将“Het”上的氨基转化为卤素取代基，
- (i) 用氯化亚铜或溴化亚铜处理，得到氯或溴取代基；
- (ii) 用碘化钾处理，得到碘取代基；
- (iii) 用氰硼酸处理，然后将氰硼酸重氮盐热分解，得到氰取代基；
- (g) 将式(I)化合物转化为药物上可接受的盐。

- 按权利要求1所述方法，其特征在于该方法在 -80°C 至 -50°C 下实施。
- 按权利要求2所述方法，其特征在于该方法在约 -70°C 下实施。
- 按权利要求1至3中任一权项所述方法，其特征在于所说去质子形式是式(II)化合物的锂盐，钠盐或钾盐。
- 一种制备式(I)化合物或其药物上可接受的盐的方法，式中R， R^1 ， R^2 和“Het”的定义同权利要求1中所述，该方法的特征在于，在碱存在下，或者由1H-1,2,4-三唑的碱成盐，或者由1H-1,2,4-三唑与式(IV)或式(VI)化合物反应。



(IV)

或



(VI)

式中R, R¹, R²和“Het”的定义同权利要求1中所述

Y是离去基团,

继该方法之后,任意地实施权利要求1所述步骤(a)至(g)中的一或多个步骤.

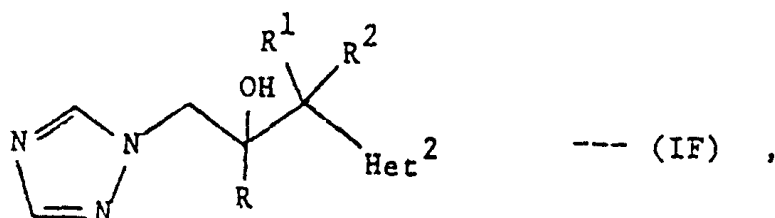
6. 按权利要求5所述方法,其特征在于Y是氯,溴或C₁₋₄烷磺酰氧基.

7. 按权利要求5所述方法,其特征在于采用环氧化物(IV)作为起始原料.

8. 按权利要求5至7中任一权项所述方法,其特征在于所采用的1H-1,2,4-三唑碱成盐既可以是钠盐,也可以是四丁铵盐.

9. 按权利要求5至7中任一权项所述方法,其特征在于与1H-1,2,4-三唑一起使用的碱是碳酸钾或碳酸钠.

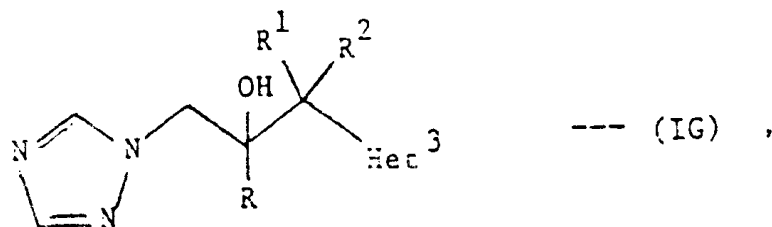
10. 一种制备式(IF)化合物或其药物上可接受的盐的方法,式(IF)为:



式中通过环碳原子与邻近碳原子连接的“Het²”选自吡啶基,咪唑基,噁唑基,嘧啶基,吡嗪基和三嗪基,“Het²”由一个卤原子, CN, NH₂, -NH(C₁₋₄烷基)或-NHCO₂(C₁₋₄烷基)取代基取代,所述取代基位于邻近环氮原子的环碳原子上;并且R, R¹和R²的定义同权利要求1所述,

该方法的特征在于式(IG)化合物与N,N-二甲基氮甲酰氯反

应，然后或者与三甲基硅氢化物或者与氯化钾反应，得到式中“Het”被氰基取代的式（I F）化合物；式（I G）为



式“Het³”是吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基或三嗪基的N-氧化物，N-氧取代基位于“Het³”的环氮原子上，该环氮原子相邻于欲用本方法取代的环碳原子，该“Het³”基是未取代的；R，R¹和R²与本权项的前述定义相同，继该方法之后，任意地实施下述步骤中的一个或多个步骤：

- (i) 分离所期的几何异构体；
- (ii) 权利要求1所述步骤（a），（b），（d），（e）和（f）中的一个或多个步骤，和
- (iii) 将式（I F）化合物转化为药物上可接受的盐。

11. 按权利要求10所述方法，其特征在于采用N，N-二甲基氨基酰氟和三甲基硅氟化物实施该方法。

12. 按权利要求1至9中任一权项所述方法，其特征在于“Het”选自吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基和三嗪基，该“Het”任意地由C₁₋₄烷基，C₁₋₄烷氧基，卤素，CF₃，NO₂，NH₂或-NH（C₁₋₄烷酰基）取代。

13. 按权利要求1至9中任一权项所述方法，其特征在于“Het”是选自由1或2个取代基任意取代的吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡

嗪基和三嗪基，所述取代基各自独立地选自C₁₋₄烷基，C₁₋₄烷氧基，卤素，CF₃，CN，NO₂，NH₂或-NH(C₁₋₄烷基)和-NHCO₂(C₁₋₄烷基)。

14. 按权利要求13所述方法，其特征在于“Het”是选自由1或2个取代基任意取代的吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，所述取代基各自独立地选自C₁₋₄烷基，C₁₋₄烷氧基，卤素，CF₃，CN，NH₂或-NH(C₁₋₄烷基)和-NHCO₂(C₁₋₄烷基)。

15. 按权利要求14所述方法，其特征在于“Het”是选自由1个CN，NH₂或-NHCO₂(C₁₋₄烷基)任意取代的吡啶基，哒嗪基，嘧啶基和吡嗪基。

16. 按权利要求12或15所述方法，其特征在于“Het”是2-吡啶基，4-吡啶基或4-嘧啶基。

17. 按前述权利要求中任一权项所述方法，其特征在于R是由1至3个卤素取代基取代的苯基。

18. 按前述权利要求中任一权项所述方法，其特征在于R是由1至2个卤素取代基取代的苯基。

19. 按前述权利要求中任一权项所述方法，其特征在于R是2,4-二氟苯基，2,4-二氯苯基，2-氟苯基或2-氯苯基。

20. 按前述权利要求中任一权项所述方法，其特征在于R是2,4-二氟苯基。

21. 按前述权利要求中任一权项所述方法，其特征在于R¹是甲基和R²是H或甲基。

22. 按前述权利要求中任一权项所述方法，其特征在于R¹是甲基和R²是H。

23. 按前述权利要求1至9和12至22中任一权项所述方法，其特征在于该方法用于制备：

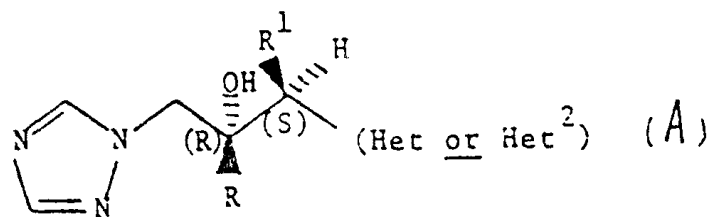
2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啶 - 2 - 基) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2,

2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2, 或

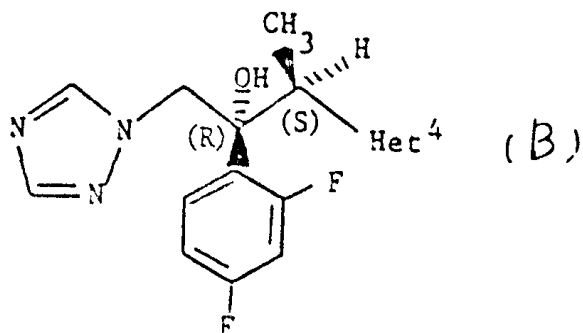
2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (嘧啶 - 4 - 基) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2,

或其药物上可接受的盐.

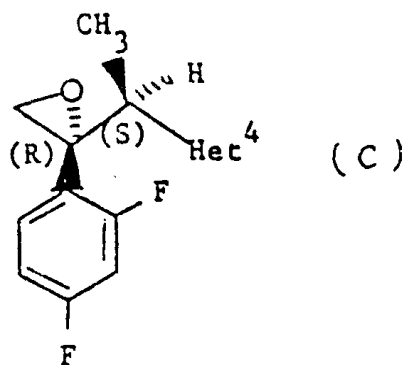
24. 按前述权利要求中任一权项所述方法, 其特征在于该方法用于制备下述式 (I) 或 (I F) 化合物, 式中 R^{*} 是 H, 该化合物为 (2 R, 3 S) 构型, 即:



25. 按权利要求 7 所述方法, 用于制备下式 (B) 化合物或其药物上可接受的盐, 式 (B) 为:



式中“Het⁴”是2-吡啶基，4-吡啶基或4-嘧啶基，
 该方法的特征在于，在碱存在下，下式(c)化合物与1H-1,2,4-三唑的碱成盐或者与1H-1,2,4-三唑反应，式(c)为：



式中“Het⁴”的定义同本权项前述的定义；继该方法之后，任意地将产物转化为药物上可接受的盐。

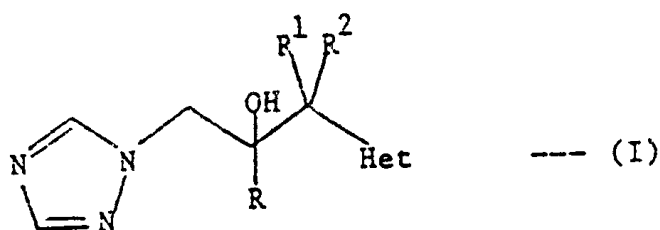
26. 一种制备权利要求1所述化合物或其药物上可接受的盐的方法，式中R，R¹和R²的定义同权利要求1所述，“Het⁴”是未经取代的吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基或三嗪基，该方法的特征在于
 (a) 由式中R¹和R²同权利要求1所述，并且“Het⁴”是未经取代的吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基或三嗪基的权利要求1所述去质子形式的式(II)化合物与式中R如权利要求1所述的权利要求1所述式(III)化合物反应；或者

(b) 在碱存在下，由权利要求5所述式(IV)氧环乙烷与1H-1,2,4-三唑的碱成盐，或者与1H-1,2,4-三唑反应，式(IV)中R¹，R²和“Het⁴”的定义同(a)中所述；继所述方法(a)或(b)之后，任意地将产物转化为药物上可接受的盐。

三唑类抗霉菌剂的制备方法

本发明涉及具有抗霉菌作用的新的三唑类衍生物，它们可用于治疗包括人在内的动物的霉菌感染。

本发明提供了式 (I) 所示抗霉菌剂及其药物上可接受的盐，式 (I) 为：



式中 R 是由 1 至 3 个取代基任意取代的苯基，

所述取代基各自独立地自选自卤素和 CF_3 ；

R^1 是 C_{1-4} 烷基；

R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基；和

通过环碳原子连接于邻近碳上的“Het”选自吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，三嗪基，该“Het”任意地由下述取代基取代， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，卤素， CF_3 ， CN ， NO_2 ， NH_2 ， $-NH(C_{1-4}$ 烷酰基) 或 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)。

本发明的目的之一是提供式 (I) 所示化合物及其药物上可接受的盐，式中“Het”选自 2-和 4-吡啶基，哒嗪基，2-和 4-嘧啶基，吡嗪基和三嗪基，“Het”可任意地由下列基团取代： C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，卤素， CF_3 ， CN ， NO_2 ， NH_2 ， $-NH(C_{1-4}$ 烷酰基) 或 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)；并且 R， R^1 和 R^2 与前述式 (I) 化合物中的定义相同。

另一方面，“Het”是吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基或三

嗉基，该“H e t”可任意地由下述基团取代： C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，卤素， CF_3 ， NO_2 ， NH_2 ，或 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

“H e t”最好由1或2个取代基取代，由1个取代基取代则效果更佳。

卤素是F，Cl，Br或I。

C_3 和 C_4 烷基和烷氧基，以及 C_4 烷酰基可以是直链或支链基团。

如果R是取代苯基，该基团包括，例如，2-氟苯基，2-氯苯基，2-溴苯基，2-碘苯基，2-三氟甲基苯基，2，4-二氯苯基，2，4-二氟苯基，2-氯-4-氟苯基，2，5-二氟苯基，2，4，6-三氟苯基，4-溴-2，5-二氟苯基。

优选的R是由1至3个卤素（最好是F或Cl）取代的苯基。

比较优选的R是由1至2个卤素（最好是F或Cl）取代的苯基。

更优选的R是2，4-二氟苯基，2，4-二氯苯基，2-氟苯基或2-氯苯基。

最优选的R是2，4-二氟苯基。

优选的 R^1 是甲基， R^2 是H或甲基。

最优选的 R^1 是甲基， R^2 是H。

优选的“H e t”选自任意地由1或两个下述取代基取代的吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基和三嗪基，所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，卤素， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 ， $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-NHCO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

比较优选的“H e t”选自任意地由1或2个下述取代基取代的吡啶基，哒嗪基，嘧啶基和吡嗪基，所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，卤素， CF_3 ，CN， NH_2 ， $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-NHCO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

更加优选的“H e t”选自由一个CN， NH_2 ，或 $-NHCO_2$

(C₁₋₄烷基)取代基任意取代的吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基和吡嗪基。

优选的吡啶基和嘧啶基是任意地按上述限定取代的2-和4-吡啶基及2-和4-嘧啶基。

比较优选的“Het”选自由一个CN, NH₂, 或-NHCO₂ (C₁₋₄烷基)任意取代的吡啶基(最好是2-和4-吡啶基), 吡嗪基, 2-和4-嘧啶基, 吡嗪基。

最优选的“Het”是2-吡啶基, 4-吡啶基或4-嘧啶基。

式(I)化合物的药物上可接受的盐包括与酸形成的酸加成盐, 所述酸形成下述无毒盐: 盐酸盐, 溴氢酸盐, 碘氢酸盐, 硫酸盐或硫酸氢盐, 磷酸盐或磷酸氢盐, 乙酸盐, 马来酸盐, 富马酸盐, 乳酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 葡萄糖酸盐, 苯甲酸盐, 甲磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐。

特别优选的单一化合物是:

2-(2,4-二氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-丁醇-2,

2-(2,4-二氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-丁醇-2,

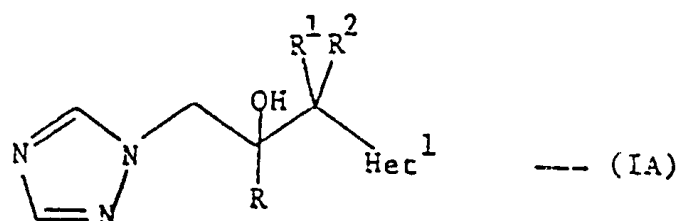
2-(2,4-二氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-丁醇-2,

以及它们的药物上可以接受的盐。

按下列方法可以制得本发明所提供的式(I)化合物:

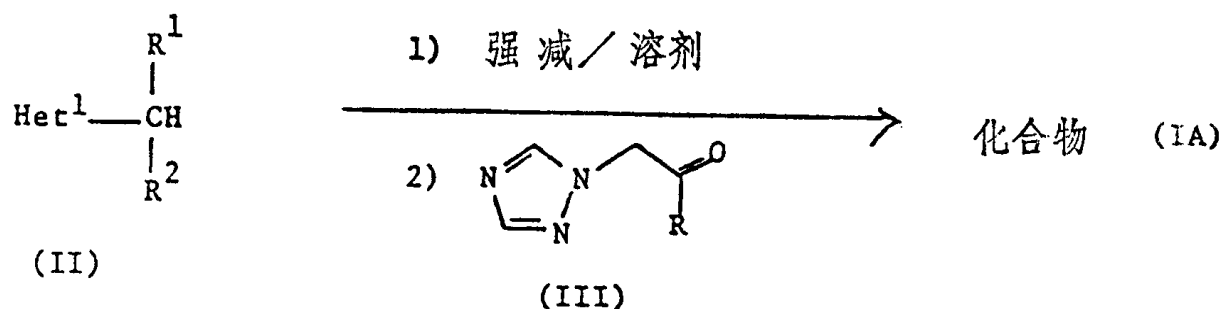
(1) 按下列方法可以制得式(IA)化合物:

式(IA)为:



式中 R, R¹和 R²的定义同式 (I) 所述, “Het” 是由 C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷氧基, 卤素, CF₃, CN, 或 NO₂任意取代的吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基或三嗪基。

方法 (a)

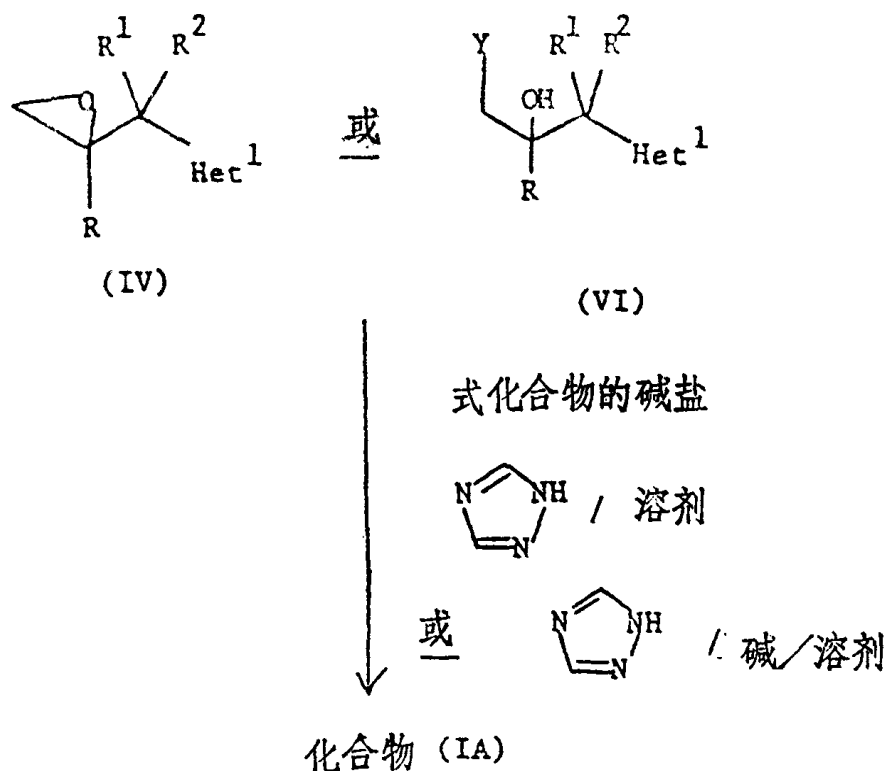


式中 R, R¹, R²和 “Het” 的定义同式 (IA) 所述。

在通法中, 通过加入近一个当量的适宜的强碱 (如: 二异丙基氨基锂) 使式 (II) 化合物去质子化, 并且, 所生成的盐 (最好是锂盐, 钠盐或钾盐) 直接与式 (III) 酮反应。一般在 -80° 至 -50°, 最好是在约 -70°C 下, 在适宜的有机溶剂 (如: 四氢呋喃或乙醚) 中, 在惰性气氛 (如: 氮气或氩气) 中, 实施该反应。

式 (II) 起始原料是已知化合物, 或者可通过惯用方法制得 (见: 实施例部分)。式 (III) 起始原料是已知化合物 (参见: EP-A-44605), EP-A-69442 或 GB-A-1464224), 或者可采用类似的方法制得; 或方法 (b)

方法 (b)



式中 R, R¹, R²和“Het¹”的定义同式 (I A) 所述, Y 是离去基团, 例如, 氟, 溴或 C1-4 烷磺酰氧基 (如: 甲磺酰氧基)。1H-1, 2, 4-三唑适宜碱成盐的实例是碱金属盐 (最好是钠盐) 和四烷基铵盐 (最好是四-正丁基铵盐 [见: US-A-4 259 505])。

最好将环氧化物 (V) 用作起始原料实施该反应。如果在该方法中采用式 (VI) 化合物, 该反应机制说明 (至少部分说明) 在该反应条件下可能直接形成式 (IV) 环氧化物。因此, 就此而论, 该方法类似于采用环氧化物 (IV) 作为起始原料的方法。

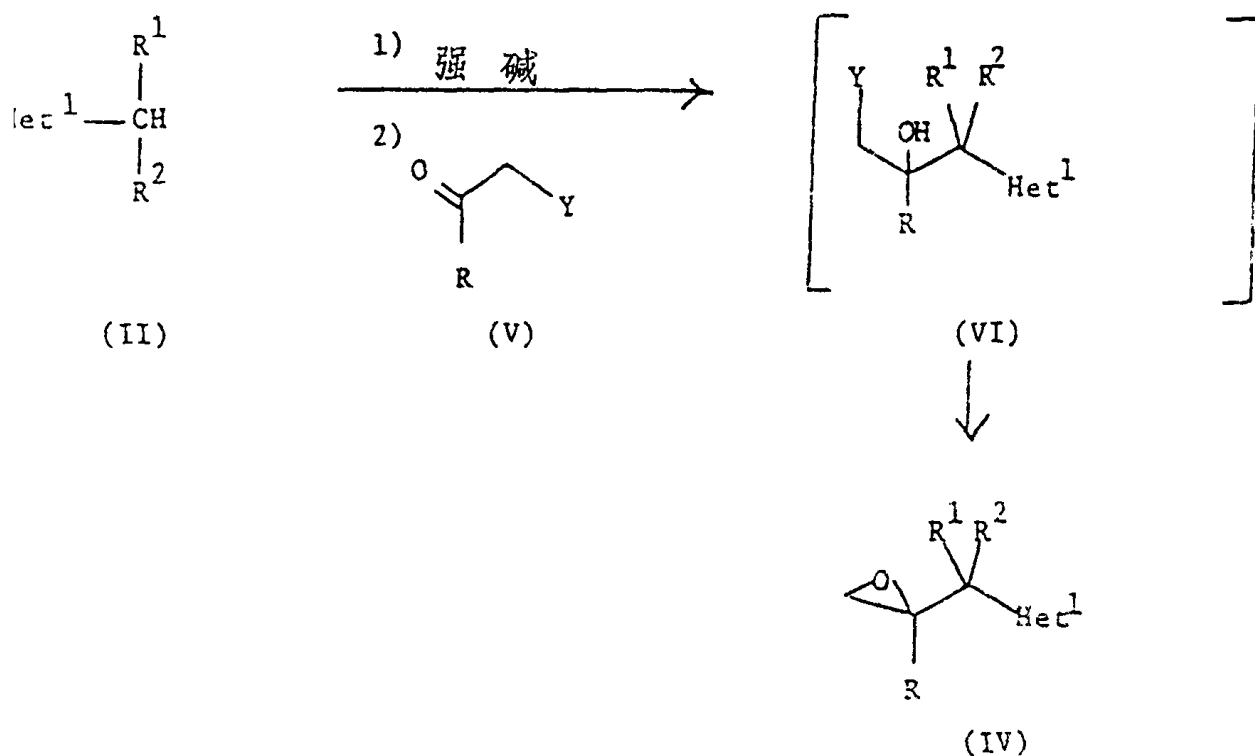
如果采用 1H-1, 2, 4-三唑的碱成盐, 一般在室温至约 100 °C 下, 在适宜的有机溶剂 (如: N, N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃) 中实施该反应, 如果采用 1H-1, 2, 4-三唑的钠盐, 则

最好采用约 60 °C 的反应温度，如果采用相应的四丁基铵盐，则在室温下进行反应。

另外，可以采用 1H-1,2,4-三唑，在另外的碱存在下，如：Na₂CO₃ 或 K₂CO₃，最好在 50 ° 至 100 °C，在适宜的有机溶剂（如：N,N-二甲基甲酰胺或甲醇）中实施该反应。

采用例如实施例部分所介绍的惯用技术可以制得式 (IV) 和 (VI) 中间体，通过图解 A 和 B 归纳如下：

图解 A



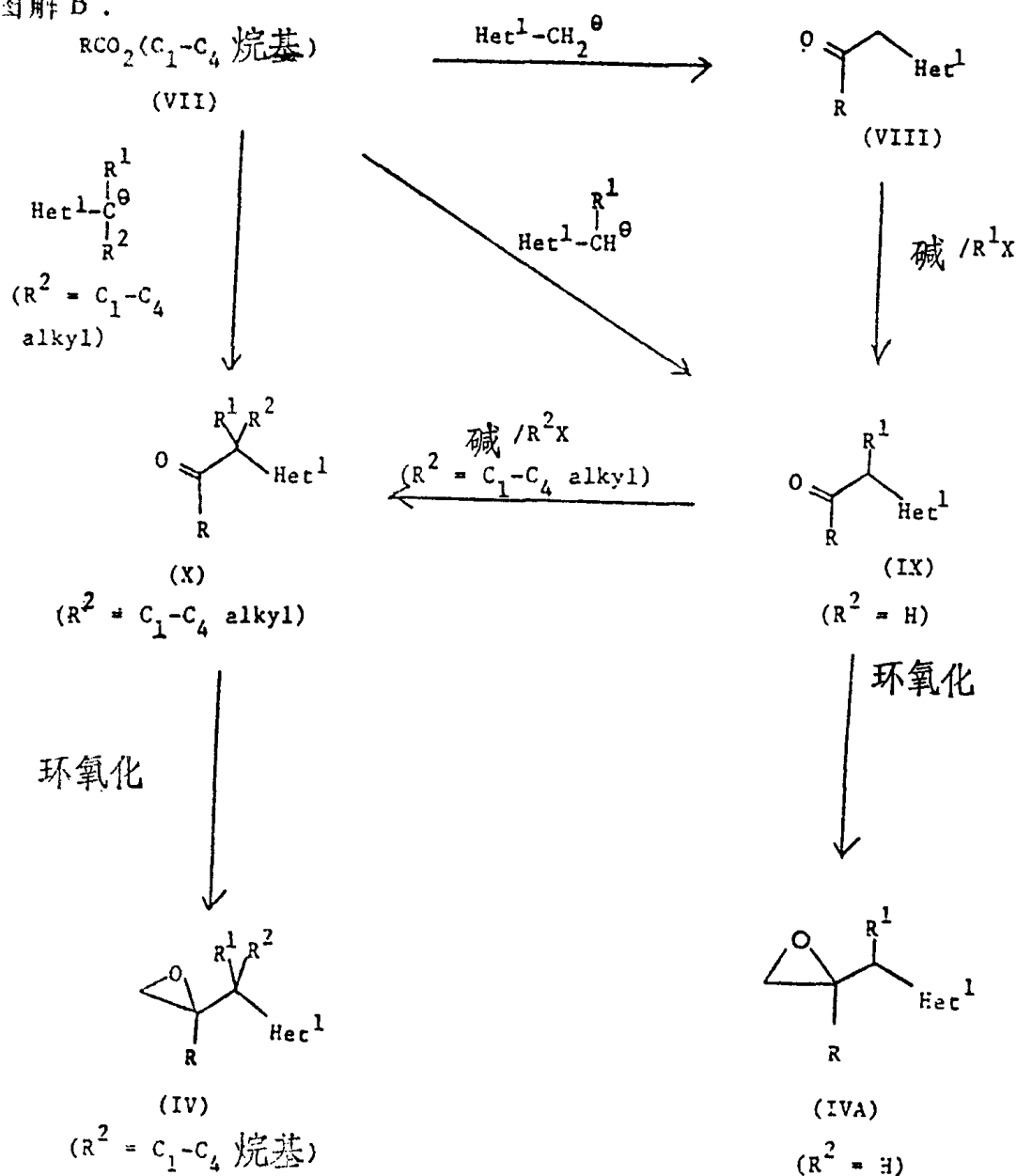
式 (II) 中 R, R¹, R² 和 “Het¹” 的定义同式 (I A) 所述，Y 是离去基团，最好是 Cl 或 Br。

在通法中，加入近一个当量的适宜的碱（如：二异丙氨基锂）使式 (II) 化合物去质子化，所生成的有机金属中间体直接与式 (V)

化合物反应。一般在 -80° 至 -50°C ，最好在约 -70°C ，在适宜的有机溶剂（如：四氢呋喃或乙醚）中，在惰性气氛（如：氮气或氩气）中，实施该反应。无须分离中间体化合物（VI），一般在较高温度（如：室温）下搅拌一般时间后该中间体直接环合，得到式（IV）环氧乙烷。

在无水条件下，由环氧化物（IV）与适宜的卤化氢反应，还可制得式中Y是氟或溴的式（VI）化合物；或

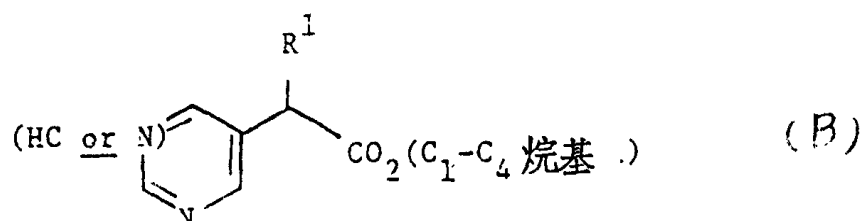
图解 B .



式中式中 R, R', R'' 和 "Het'" 的定义同式 (I A) 所述, X 是适宜的高去基团, 如: Cl, Br, I 或甲磺酰氧基。

在通法中, 由式 (VI) 酯和按下述方法制得的适宜有机金属中间体反应, 可直接制备式 (VIII), (IX) 和 (X) 化合物, 用近一个当量的适宜的强碱 (如: 二异丁基氮化锂) 使式 Het'-CH₃ 或 Het'-CHR'R'' (化合物 II) 化合物去质子化, 即可制得上述中间体。式中 Het', R' 和 R'' 的定义同式 (I A) 所述。一般在 -80° 至 -50°C, 最好在约 -70°C, 在适当的有机溶剂 (如: 四氢呋喃或乙醚) 中, 在惰气氛 (如: 氮或氩) 下, 实施该反应。

尽管图解 B 中没有示出, 采用与前述图解所述类似的方法, 由式 (VII) 酯与将下式 (B) 化合物去质子而衍生的有机金属衍生物反应, 也可方便地制得下式 (VIII) 或 (IX) 化合物, 式中 "Het'" 是 3-咪啉基或 5-咪啉基, R 和 R' 的定义同式 (I A) 所述。式 (B) 为:



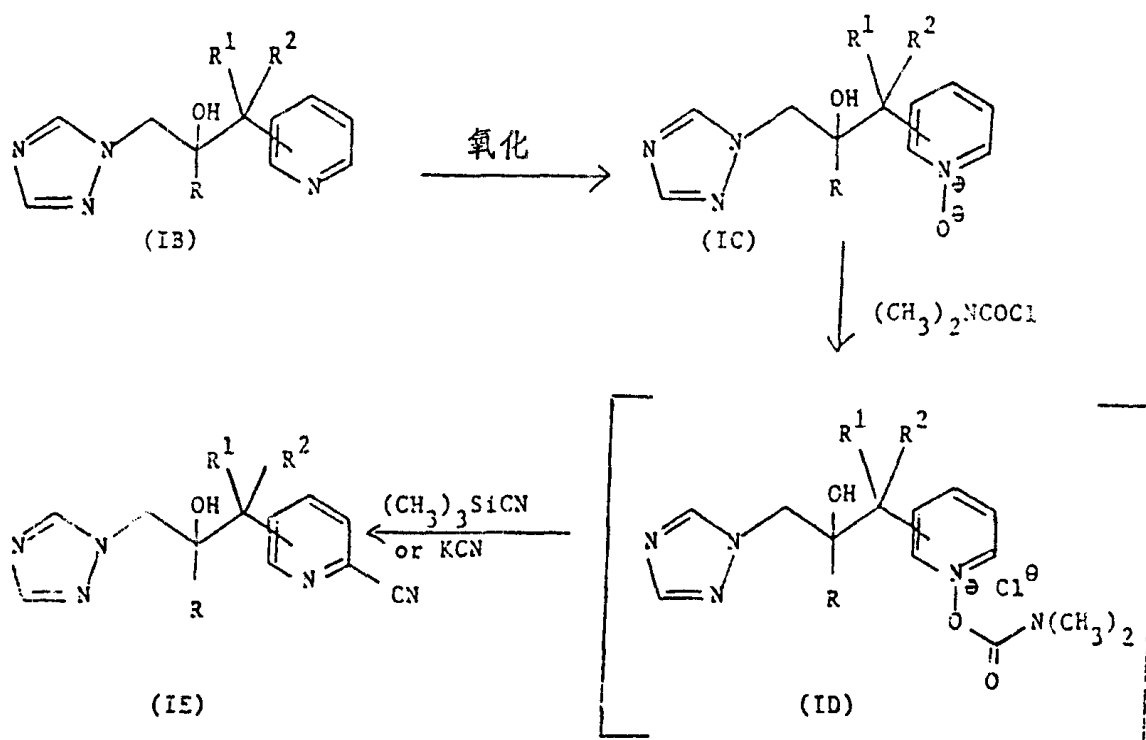
式中 R' 是 C₁₋₄ 烷基。然后, 最好在回流条件下用适宜的强矿物酸 (如: 浓盐酸) 处理经加工而得到的中间体 β-酮酯, 使之水解/脱羧, 得到式 (VIII) 或 (IX) 化合物。

另外, 式 (VIII) 或 (IX) 化合物分别与近一个当量的适宜的碱 (如: 氢氧化钠) 反应, 然后用适宜的烷化剂将所得的卡宾直接烷化, 可制得式 (IX) 或 (X) 化合物。一般在 0°C 至室温, 在适宜的有机溶剂 (如: N, N-二甲基甲酰胺) 中实施该反应。

式 (VIII) 或 (IX) 化合物的烷化反应最好在相转移条件下进行，例如，在 0 °C 至室温下，一般在室温下，采用 $\text{NaOH} / [\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_4\text{N}^+\text{HSO}_4^- / \text{H}_2\text{O} / \text{CHCl}_3 / (\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{X}$ (式中 X 最好是碘)。

采用惯用方法进行式 (IX) 或 (X) 化合物的环氧化反应，例如，采用二甲基亚甲基硫氧 (参见：J. A. C. S. [1965], 87, 1353 或氯甲基锂) (参见：Tet. Lett. [1986], 795)。(2) 通过图解 C 所述方法，由未取代的“Het”前体化合物可以十分方便地制得下述式 (I) 化合物，式中“Het”由氰基单取代，取代位置是与环氮原子相邻的环碳原子，该“Het”是吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基或三嗪基，R, R' 和 R'' 的定义同式 (I) 所述。

图解 C:



举例说明该方法的是“H e t”为吡啶基的式(I)化合物，尽管相同的方法适用于在这一方法中前文给出的所有“H e t”，但前提是：“H e t”必须有一个与处于N-氧化态环氮原子相邻的未经取代的环碳原子。

在该方法中，“H e t”最好是吡啶基或嘧啶基。

根据所采用的具体“H e t”和/或其连接位置，在该方法中存在着形成两个几何异构体的可能性。如果形成这类几何异构体可采取惯用技术，(如：硅层析法)分离之。

在通法中，将式(1B)化合物氧化，得到式(1C)N-氧化物。最好采用3-氯过氧苯甲酸，在适宜的溶剂(如：二氯甲烷)中，在0℃至其回流温度下，最好在室温下进行该反应。另外，也可采用过氧化氢在适宜的C₁₋₄烷羧酸(如：乙酸)中进行该氧化反应。

用N,N-二甲基氨甲酰氯处理该N-氧化物(1C)，然后按W. K. Fife方法(J. Org. Chem., 48, 1375 [1983] and, et al., Heterocycles, 22, 1121 [1984])，或者用三甲基硅氰化物或者用氰化钾处理之，得到氰基取代化合物(1E)。最好采用N,N-二甲基氨甲酰氯，和三甲基硅氰化物在二氯甲烷中于室温下进行该反应，该反应也可分步进行，即，先在N-氧化物中加入N,N-二甲基氨甲酰氯，搅拌一段时间后再加入三甲基硅氰化物。

(3) 通过“官能团的互相转换”，某些(I)化合物可由其它式(I)化合物制得，例如：

(a) 通过下述分步方法可以将“H e t”上的氰基转换为-NHCO₂ (C₁₋₄烷基)取代基：

(i) 在酸性条件下，一般在回流下，氰基化合物先与 C_{1-4} 烷醇反应，将氰基转化为 $-CO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 基团。

另外，在惯用的酸性或碱性条件下使氰基化合物水解，得到相应的羧酸，然后在酸性条件下用 C_{1-4} 烷醇将后者酯化。

(ii) 在适宜的有机溶剂，例如 C_{1-4} 烷醇（如：异丙醇）中，在室温至其回流温度下（最好在回流温度下），用脒（最好是水合脒）处理该酯，即可将酯基转化为 $-CONHNH_2$ 基团。

(iii) 最后，在 Curtius 重排反应条件下，将 $-CONHNH_2$ 基团转化为所希望的 $-NHCO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ ，即，最好在约 $0^\circ C$ 用亚硝酸处理该羧酸脒，然后处理所得重氮中间体，然后最好在回流条件下用 C_{1-4} 烷醇处理之。

(b) 通过在碱性条件下水解，可以“Het”上的 $-NHCO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 取代基转化为氨基取代基，如：采用氢氧化钠或氢氧化钾水溶液，在 C_{1-4} 烷醇（如：乙醇或异丙醇）中，在回流条件下反应。

(c) 采用惯用的方法，可以将“Het”上的硝基还原为氨基。最好采用适宜的还原剂（如：钨-炭），在适宜的溶剂（如：乙醇）中，通过催化氢化进行该还原反应。采用氯化锡，在适宜的有机溶剂（如乙醇）中，在高温，最好在回流温度下，也可完成该还原反应。

(d) 采用 C_{2-4} 烷酰卤或者采用 $(C_{2-4}\text{烷酰基})_2O$ 酸酐，通过酰化作用，可以将“Het”中的氨基取代基转化为式 $-NH(C_{2-4}\text{烷酰})$ 取代基。当采用酰卤时，一般在 $0^\circ C$ 至室温下，在适宜的有机溶剂（如：二氯甲烷）中，在适宜的酸受体（如：三乙胺或吡啶）存在下，进行该反应。也可将吡啶既作为溶剂又作为酸受体进行该反应。当采用酸酐时，一般在高至回流温度下，最好在 $100^\circ C$ ，在适宜的相容有机溶剂（如： C_{2-4} 烷基酸）中进行该反应。

(e) 采用惯用技术（例如：采用乙酸-甲酸酐进行甲酰化），可以将

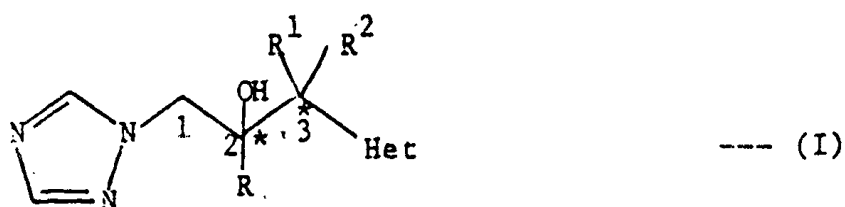
“H e t”上的氨基取代基转化为式-NHCHO取代基。

(f) 通过下述方法将“H e t”上的氨基取代基转化为卤素取代基，先使其在一适宜的可混溶含水矿物酸（如：盐酸水溶液或硫酸）中，最好在 0 °C 左右与亚硝酸钠反应，形成重氮盐中间体，然后

- (i) 根据需要，用氯化亚铜或溴化铜处理，在“H e t”上引入氯或溴。
- (ii) 用碘化钾处理，在“H e t”中引入碘；或者
- (iii) 用氟硼酸处理，生成氟硼酸重氮盐沉淀，过滤，干燥，热分解由此在“H e t”中引入氟取代基。

所有上述反应都是很方便的，用于上述反应的必要试剂，反应条件以及用于分离所期产物的方法都是本领域普通技术人员所熟知的，并且与文献实例相符合（参照本文的实施例）。

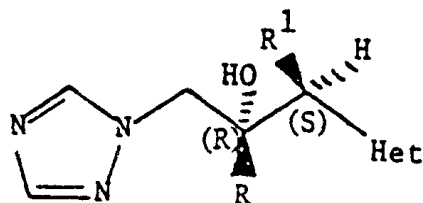
当 R¹与 R²相同时，式（I）化合物至少含有一个手性中心，因此，以一对对映异构体存在，当 R¹与 R²不相同，式（I）化合物至少有两个手性中心“*”，因此，至少存在有两对非对映的对映异构体，即：



本发明包括式（I）化合物的各个立体异构体及其混合物。采用惯用技术即可完成拆分，如：将母体化合物或其适宜的盐或其衍生物的立体异构体混合物梯度结晶，层析或经H. P. L. C拆分。最好是按下文实施例部分所述，由经过拆分的中间体制备含有两个手性中心的式（I）化合物对映异构体的单个非对映异构体或拆分过的非对

映异构对。

当 R¹ 是 H 时，优选的式 (I) 化合物具有 (2 S, 3 S) 构型
即



更加优选的各个非对映异构体是下列化合物及其药物上可以接受的盐：

(2 R, 3 S) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啶 - 2 - 基) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 丁醇 - 2,

(2, 3) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 丁醇 - 2,

(2 R, 3 S) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (嘧啶 - 4 - 基) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) - 丁醇 - 2,

将含有等摩尔量游离碱和所期酸的溶液混合，很容易制得药物上可以接受的酸成盐。该盐一般从溶液中沉淀，过滤收集，或者将溶剂蒸发回收该盐。

式 (I) 化合物及其盐是抗霉菌剂，用于防治动物（包括人）的霉菌感染。例如，可将它们用于治疗由包括念珠菌，发癣菌，小孢子菌，或表皮癣菌在内的各种霉菌引起的人类局部霉菌感染，或者是由白色念珠菌引起的分泌粘液感染（如：鹅口疮和阴道念珠菌病。也可将它们用于治疗由下列霉菌引起的体内霉菌感染，这些霉菌包括：白色念珠菌，新型隐球菌，黄曲霉，烟曲霉，球孢子菌，类球孢子菌，Histoplasma 或芽生菌。

现已发现，本发明化合物的抗黄曲霉菌作用之强是出乎意料的，而这一类霉菌具有重要的临床意义。

通过测定最小抑制浓度 (m. i. c) 可对化合物的抗霉菌作用作出体外评价。所谓最小抑制浓度是受试化合物在适宜介质中的浓度，在该浓度下受试微生物不能生长。在实验时，给每个都含有一定浓度受试化合物的一组琼脂器接种标准培养物（例如，白色念珠菌）

然后将每个培养皿在 37 °C 培养 48 小时。然后检查有无霉菌生长，记录所需要的 m. i. c 值。在这类试验中可使用的其他微生物包括烟曲霉菌，发癣菌，小孢子菌，絮状表皮癣菌，*Coccidioides immitis* 和无毛球拟酵母菌。

体内评价本发明化合物可以采用的方法是：给小鼠接种白色念珠菌或烟曲霉菌菌珠，然后通过腹腔注射或静脉注射或口服给小鼠施用一系列剂量的受试化合物。对照组（未服药）小鼠死之后，给药组小鼠的存活率即为本发明化合物的活性。记录 P D 50 值，即在该剂量浓度下，该化合物对感染的致死作用提供 50% 的保护作用。

就人类应用而言，可以单独服用具有抗霉菌作用的式 (I) 化合物及其盐，但是，一般将它与根据给药途径和制药标准所选出的药物载体制备成混合物给药。例如，它们可以以下述剂型口服：含有赋形剂（如：淀粉或乳糖）的片剂，或胶囊剂或小滴丸，这两种剂型既可以只含有单一化合物也可以与赋形剂混合，或者是含有调味剂或着色剂的酏剂或混悬液。它们可以经胃肠道外注射给药，例如，静脉注射，肌肉注射或皮下注射。就胃肠道外给药而言，它们最好以无菌水溶液的形式给药，这些溶液可以含有其它物质，例如，足以使该溶液与血液等渗的盐或葡萄糖。

就对患者口服给药及胃肠道外给药而言，式 (I) 抗霉菌化合物及其盐的日剂量为 0.01 - 20 mg / kg（一次或分次服用）。

因此，片剂或胶囊剂应含有 5 m g 至 0 . 5 g 活性化合物，根据需要提供一次或两次或多次服用。在任何情况下，医生可以确定对个体患者最适合的具体剂量，该剂量可随患者的具体年令，体重和反应而异。上述剂量是就平均情况而言；当然，根据具体情况可以高于或低于上述剂量范围，这也属于本发明的范畴。

另外，还可乙乙栓剂或阴道药栓的形施用式（I）抗霉菌化合物，或者以洗液，溶液，霜剂，软膏或粉剂的形式局部施用。例如，可以将它们掺入由聚乙二醇或液体石蜡水性乳组成的霜剂中；或者将它们以 1 - 1 0 % 的浓度掺入由白蜡或软白蜡基质和所要求的稳定剂及防腐剂组成的软膏中。

另外还发现：式中 R¹和 R²是 H，“H e t”的定义同式（I）所述的式（I）化合物，在动物体内具有抗霉菌作用，尤其是抗曲霉属霉菌。

因此，本发明还提供了包括式（I）化合物或其药物上可以接受的盐和药物上可以接受的载体或稀释剂的药用组合物。

更进一步讲，本发明还提供了用作药物，尤其是用作抗霉菌剂的式（I）化合物或其药物上可以接受的盐或其组合物。

本发明还提供了式（I）化合物或其药物上可以接受的盐或组合物在制备抗霉菌剂中的用途。

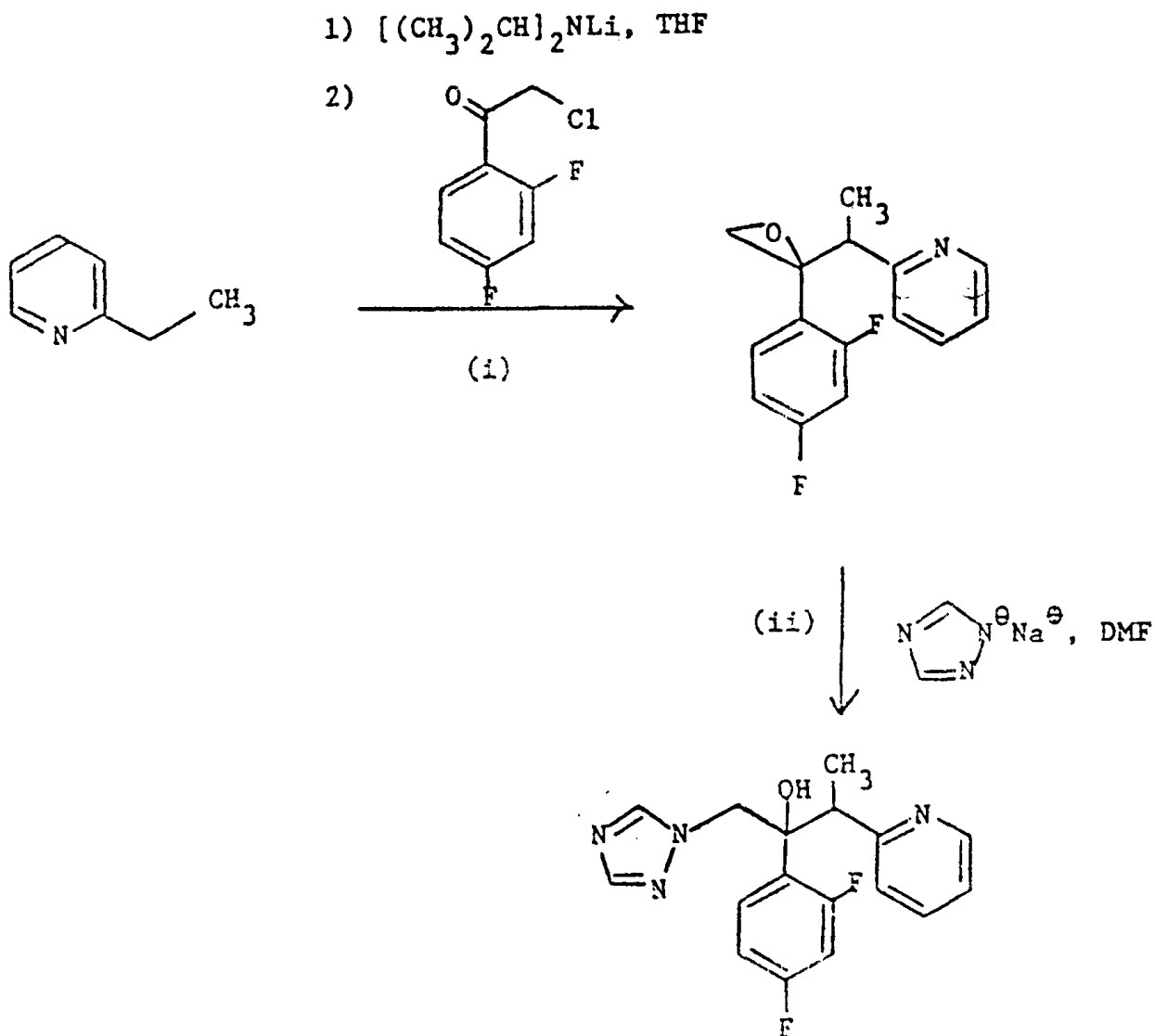
本发明还提供了治疗或预防动物（包括人）霉菌感染的方法，该方法包括用有效量的式（I）化合物，或者根据需要用该化合物药物上可以接受的盐或组合物治疗上述动物。

本发明还包括本文公开的任何新的中间体，例如，式（IV），（VI），（IX）和（X）化合物。

下列实施例用于说明本发明，其中所有温度以℃表示：

实施例 I

2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啶 - 2 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2



(i) 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 2 - (1 - [吡啶 - 2 - 基] 乙基) 环氧乙烷

在干燥的氮气氛下, 于 -70°C , 将正丁基锂 (19.7 ml, 1.6 M 的己烷溶液) 加到搅拌下的二异丙胺 (3.18 g) 的无水

四氢呋喃 (50 ml) 溶液中。将该溶液在 -70°C 搅拌 0.17 小时，然后在 0°C 搅拌 0.17 小时，然后再冷却至 -70°C ，用 0.03 小时的时间加入 2-乙基吡啶 (3.37 g)。将所得的红色溶液在 -70°C 搅拌 0.33 小时，然后用注射器，在 -70°C ，将该溶液加到搅拌下的 2-氟-2',4'-二氟乙酰苯 (5.00 g) 的无水四氢呋喃 (50 ml) 溶液中。将该溶液在 -70°C 搅拌 3 小时，然后在室温搅拌 1.8 小时，加入水 (4 ml)，将该溶液蒸发，残留油分配于水 (80 ml) 和二氯甲烷 (100 ml) 之间，分离有机层，用水 (80 ml) 洗涤，然后用 2 N 盐酸 ($2 \times 80 \text{ ml}$) 提取，合并酸提取液，用 2 N 的氢氧化钠溶液碱化至 $\text{pH} 12$ ，用二氯甲烷 ($3 \times 75 \text{ ml}$) 提取，合并有机层，干燥 (Na_2SO_4)，蒸发，残留物经硅胶层析，用乙酸乙酯洗脱，经合并，蒸发适宜馏份后得到黄色油状题目化合物 (2.25 g)，该物质可直接用于下一步反应。

(ii) 2-(2,4-二氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2

将由步骤 (1) 产物 (2.20 g)，1H-1,2,4-三唑钠盐 (1.53 g)，N,N-二甲基甲酰胺 (15 ml) 组成的混合物在 60°C 搅拌 1.8 小时，然后蒸发，加入水 (50 ml)，用乙酸乙酯 ($3 \times 50 \text{ ml}$) 提取该混合物，合并提取液，干燥 (Na_2SO_4)，蒸发，残留物经硅胶层析，先用乙酸乙酯洗脱，经合并，蒸发适宜的馏份后，得到题目化合物，非对映异构对 A，(0.93 g)，*m. p.* $146-148^{\circ}$ (由醚结晶)。

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ ：

实测值： C, 61.69； H, 4.73； N, 16.88；

计算值： C, 61.81； H, 4.88； N, 16.96%

再用乙酸乙酯洗脱，经合并，蒸发适宜的馏份后，得到题目化合

物，非对映异构对 B，(0.63 g)，m. p. 151-152 °C，(由醚结晶)。

元素分析 $C_{17}H_{16}F_2N_4O$ ：

实测值：C, 61.68；H, 4.79；N, 17.01；

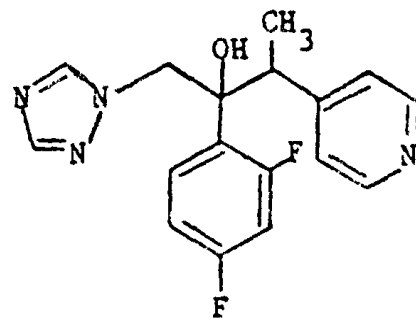
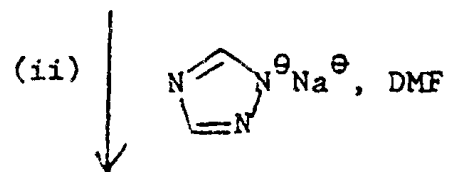
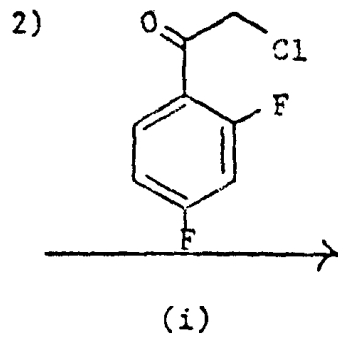
计算值：C, 61.81；H, 4.88；N, 16.96%

实施例 2。

2-(2,4-二氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2

方法 A。

1) $[(CH_3)_2CH]_2NLi$, THF



(i) 2-(2,4-二氟苯基)-2-(1-[吡啶-4-基]乙基)环氧乙烷。

将正丁基锂(19.7 ml 1.6 M己烷溶液)加到二异丙胺(3.18 g)的无水四氢呋喃溶液中,制得二异丙胺化锂,然后按实施例1(i)所述,用4-乙基吡啶(3.37 g)和2-氟-2',4'-二氟乙酰苯(5.00 g)的无水四氢呋喃(500 ml)溶液处理所得溶液,按前述方法处理该反应混合物,得到黄色油状题目化合物(1.05 g),该物质直接用于下一步反应。

(ii) 按实施例1(ii)所述方法,用1H-1,2,4-三唑钠盐(0.71 g)在N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)中处理部分(i)产物(1.02 g),然后在硅胶上层析粗产物,用二氯甲烷/甲醇(97:3)洗脱,经合并,蒸发适宜的洗脱液后先得到一题目化合物,非对映异构对A(0.22 g),m.p. 161-163°C(由醚结晶)。

元素分析 $C_{17}H_{16}F_2N_4O$:

实测值: C, 61.87; H, 4.89; N, 16.96;

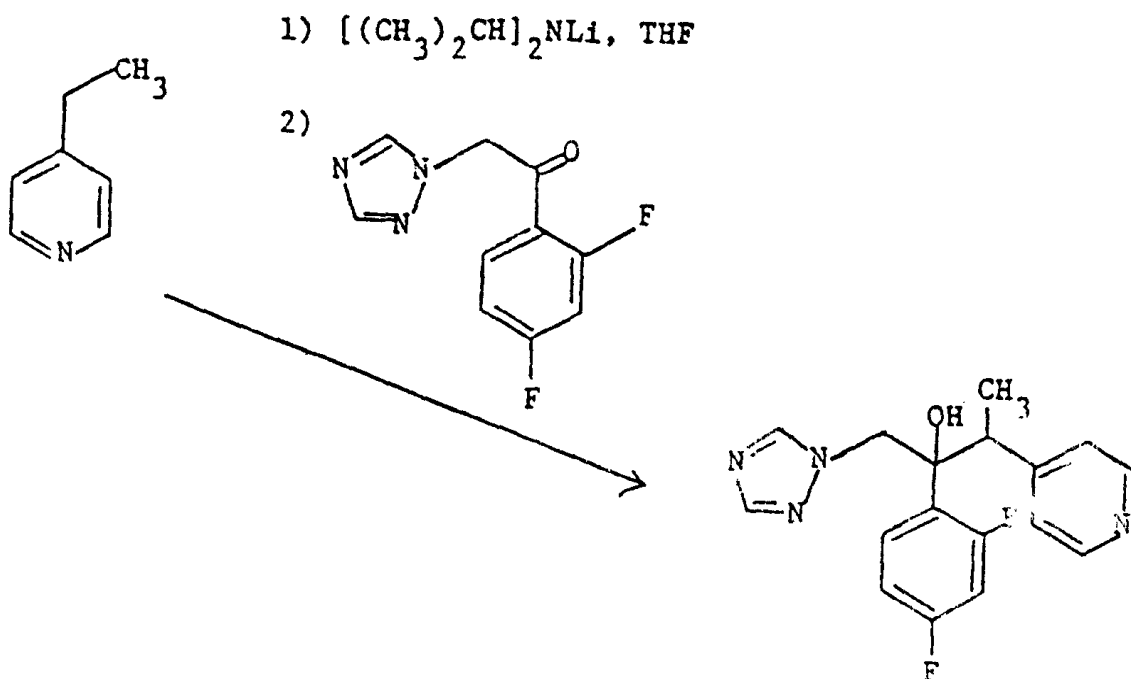
计算值: C, 61.81; H, 4.88; N, 16.96%

用二氯甲烷/甲醇(97:3)进一步洗脱,经合并,蒸发适宜的洗脱液后,得到又一题目化合物,非对映异构对B,(0.35 g),m.p. 156-158°C,(由醚结晶)。

元素分析 $C_{17}H_{16}F_2N_4O$:

实测值: C, 61.79; H, 4.86; N, 17.31;

计算值： C, 61.81; H, 4.88; N, 16.96%
方法 B



2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2

按实施例 1(i) 方法, 在干燥的氮气氛下, 由二异丙胺 (40.4 g) 和正丁基锂 (160 ml, 2.5 M 己烷溶液), 在无水四氢呋喃 (800 ml) 中制备二异丙氨化锂溶液。搅拌下, 于 -70°C , 在 0.17 小时内, 向该溶液滴加 4-乙基吡啶 (42.8 g)。将该溶液在 -70°C 搅拌 0.33 小时, 然后在 0.33 小时内加入 1-(2, 4-二氟苯基)-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 乙酮 (89.2 g) 的无水四氢呋喃 (350 ml) 溶液。将该溶液

在 -70°C 再搅拌0.75小时，然后滴加乙酸(40 ml)。使该溶液升至室温，并用水稀释，用醚将该混合物提取3次，合并提取液，用水洗涤。用乙酸乙酯将水洗液提取一次，合并有机提取液，干燥(Na_2SO_4)，蒸发。将残留物溶于煮沸的二氯甲烷中，加入等体积的醚，然后使该溶液冷却，滤出沉淀的固体，得到回收的起始原料酮(17.5 g)，将滤液蒸发，残留物在硅胶上层析，先用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱，又得到一部分回收起始原料酮，再用乙酸乙酯洗脱，得到含有题目化合物，非对映异构对A(不经进一步处理)的洗脱液，将溶剂换成乙酸乙酯/甲醇(19:1)，连续洗脱，直到得到含有题目化合物，非对映异构对B的纯洗脱液为止。将这些洗脱液合并，蒸发，残留物用二氯甲烷/醚结晶，得到题目化合物，非对映异构对B，(20.5 g)，m. p. $155-157^{\circ}\text{C}$ (N. M. R. [300MHz]) 其光谱数据与按方法A，部分(ii)制得的非对映异构对B样品的光谱数据相同)。

用乙腈重结晶，得到一多晶型物，m. p. $165-166.5^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ ：

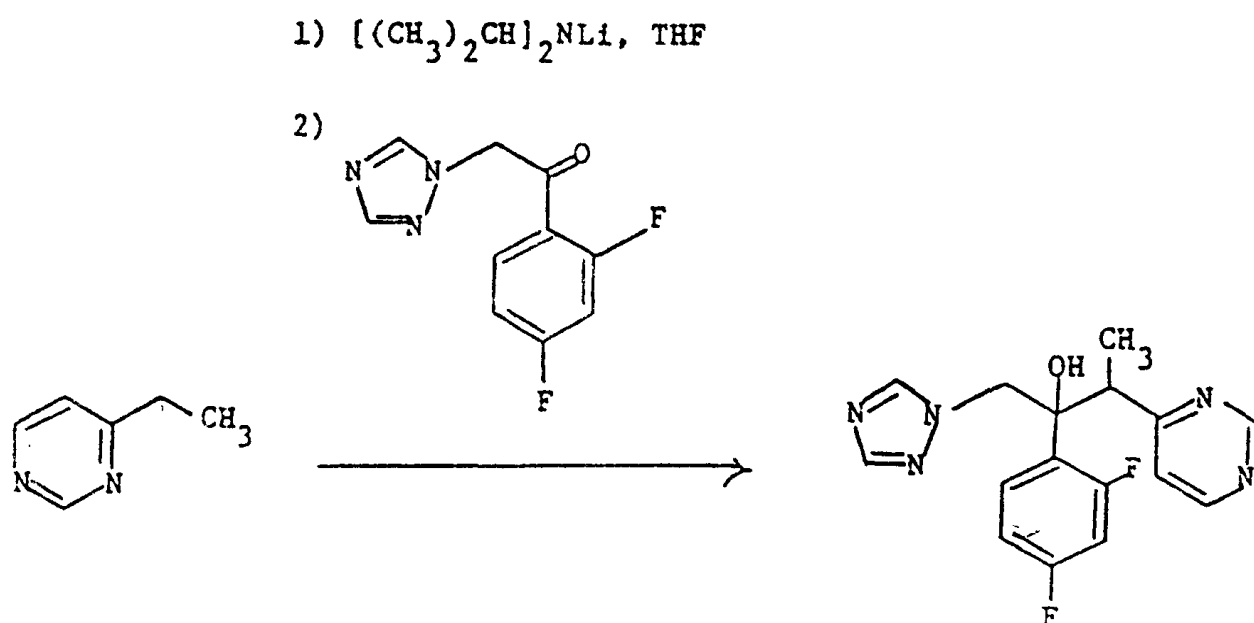
实测值： C, 61.69； H, 4.85； N, 16.85；

计算值： C, 61.81； H, 4.88； N, 16.96%

X-光结晶图表明：非对映异构对B的立体化学是非对映异构体(2R, 3S)和(2S, 3R)的外消旋混合物。

实施例3.

2-(2,4-二氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2



在干燥的氮气氛下，于 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ ，将正丁基锂（ 4.0 ml ， 2.5 M 己烷溶液）加到搅拌下的二异丙胺（ 1.01 g ）的无水四氢呋喃（ 30 ml ）溶液中。将该溶液在 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 0.17 小时，然后在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 0.17 小时，继之再冷却至 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 。加入4-乙基吡啶（ 1.08 g ），将该溶液在 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 0.75 小时。在 0.17 小时内加入1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮（ 2.23 g ）的无水四氢呋喃（ 30 ml ）溶液。将该溶液在 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌1小时，然后加入乙酸（ 1 ml ）。使该溶液升至室温，然后用水稀释，将该混合物用乙酸乙酯提取3次，合并提取液，用水洗涤，干燥（ Na_2SO_4 ），蒸除溶剂，残留物经硅胶层析，先用乙酸乙酯/己烷（3：2）进行洗脱，回收到起始原料酮。进一步用乙酸乙酯洗脱，经合并，蒸发适宜的洗脱液后，得到

题目化合物，非对映异构对 A，(0.305 g)，m. p. 114 - 115.5 °C (由醚/己烷结晶)。

元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_3O$ ：

实测值： C, 57.76； H, 4.45； N, 21.26；

计算值： C, 58.00； H, 4.56； N, 21.14%

进一步用乙酸乙酯/甲醇 (19:1) 洗脱，经合并，蒸发适宜的洗脱液后，得到又一题目化合物，非对映异构对 B，(0.215 g)，m. p. 104 - 105 °C，(由醚/己烷结晶)。

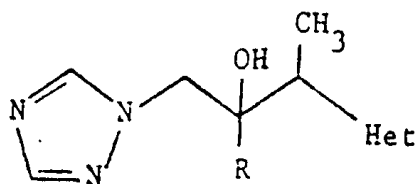
元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_3O$ ：

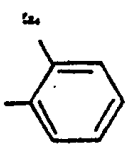
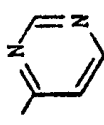
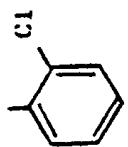
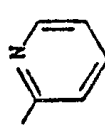
实测值： C, 57.63； H, 4.44； N, 21.36；

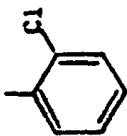
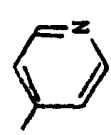
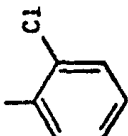
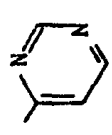
计算值： C, 58.00； H, 4.56； N, 21.14%

实施例 4 - 7.

采用类似于实施例 3 所采用的方法，用二异丙氨基锂处理适宜的乙基杂环，然后使所得卡宾直接与适宜的 1 - 芳基 - 2 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基) 乙酮衍生物反应，由此制得下表列出的通式所示化合物：



实例号	R	Het	非对应异构对 pair (1)	m.p. (°C)	分析 z
4			A	120-121	实测值 C, 61.34; H, 5.11; N, 22.36; $C_{16}H_{16}FN_5O$ 计算值 C, 61.44; H, 5.22; N, 22.02.
			B	101-103	实测值 C, 60.62; H, 5.28; N, 21.73; $C_{16}H_{16}FN_5O$ 计算值 C, 61.44; H, 5.22; N, 22.02.
5			A	127-128.5	实测值 C, 61.70; H, 5.25; N, 17.02; $C_{17}H_{17}ClN_4O$ 计算值 C, 62.10; H, 5.21; N, 17.04.
			B	128-129.5	实测值 C, 62.40; H, 5.28; N, 16.99; $C_{17}H_{17}ClN_4O$ 计算值 C, 62.10; H, 5.21; N, 17.04.

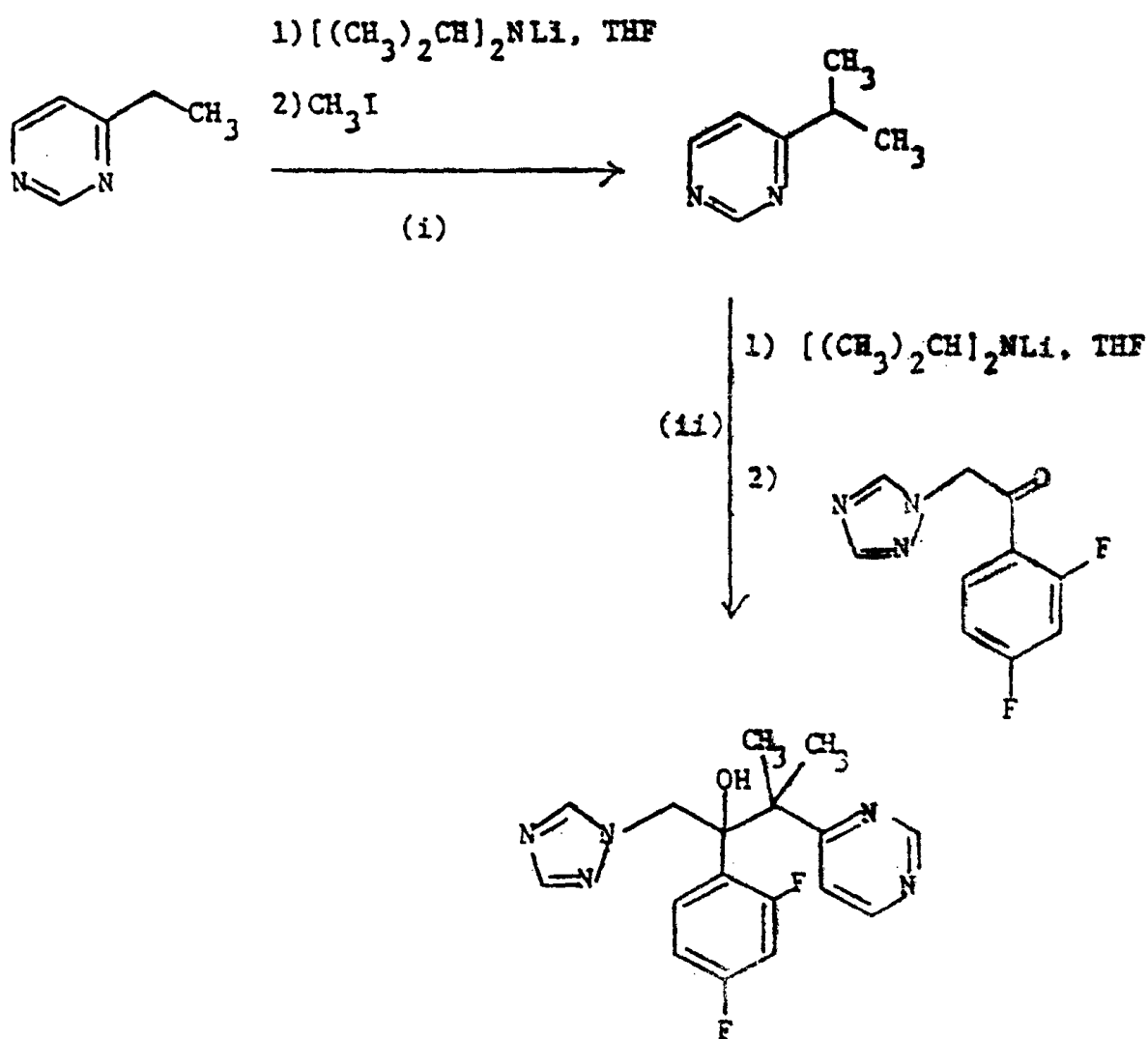
实施例号	K	Het	非对应异构对 pair (1)	m.p. (°C)	分析 %
6			B (2)	151-152.5	实测值: C, 61.94; H, 5.17; N, 17.18; C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O 计算值 C, 62.10; H, 5.21; N, 17.04.
7			A	130- 131.5	实测值 C, 58.58; H, 4.99; N, 21.00; C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O 计算值 C, 58.27; H, 4.89; N, 21.24.
			B	135.5- 136.5	实测值 C, 58.25; H, 4.93; N, 21.32; C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O 计算值 C, 58.27; H, 4.89; N, 21.24.

1) 表中所有实施例的 T · L · C 表明: 非对应体对 B 的极性大于 A

2) 在此情况下极性小的非对应体对 A 不能分离

实施例 8 .

2 - (2 , 4 - 二氟苯基) - 3 - 甲基 - 3 - (咪啉 - 4 - 基) - 1 -
- (1 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2



(i) 4 - (1 - 甲基乙基) 咪啉

按实施例 1 (i) 所述方法, 在干燥的氮气氛下, 在无水的四氢呋喃
(1 8 0 m l) 中, 由二异丙胺 (6 . 8 8 g) 和正丁基锂 (27 : 0

ml, 2.5 M 己烷溶液) 制得了二异丙氨基锂溶液。-70℃时, 在 0.17 小时内将 4-乙基咪啉 (7.35 g) 的无水四氢呋喃 (20 ml) 溶液加到上述溶液中。将该溶液在 -70℃ 搅拌 0.75 小时, 然后加入碘甲烷 (11.60 g)。将该混合物再搅拌 3 小时, 然后温热至室温。加入水, 将该溶液蒸发至小体积, 然后分配于乙酸乙酯和水之间。分离有机层, 水层用乙酸乙酯提取 3 次, 合并有机提取液, 干燥 (Na₂SO₄)。蒸除溶剂, 得到一油状物, 该油经硅胶层析, 用二氯甲烷/乙醚 (9:1) 洗脱, 合并含有产物的洗脱液, 蒸发, 蒸馏残油, 得到题目化合物, (3.14 g), b. p. 52-56℃/15 mm。

(ii) 2-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3-(咪啉-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2

按实施例 3 方法, 用在无水四氢呋喃中的二异丙氨基锂 (0.02 mole) 处理部分(i) 的产物 (2.46 g), 然后与 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (4.49 g) 反应, 得到题目化合物, (0.185 g), m. p. 126-127℃ (由醚结晶)。

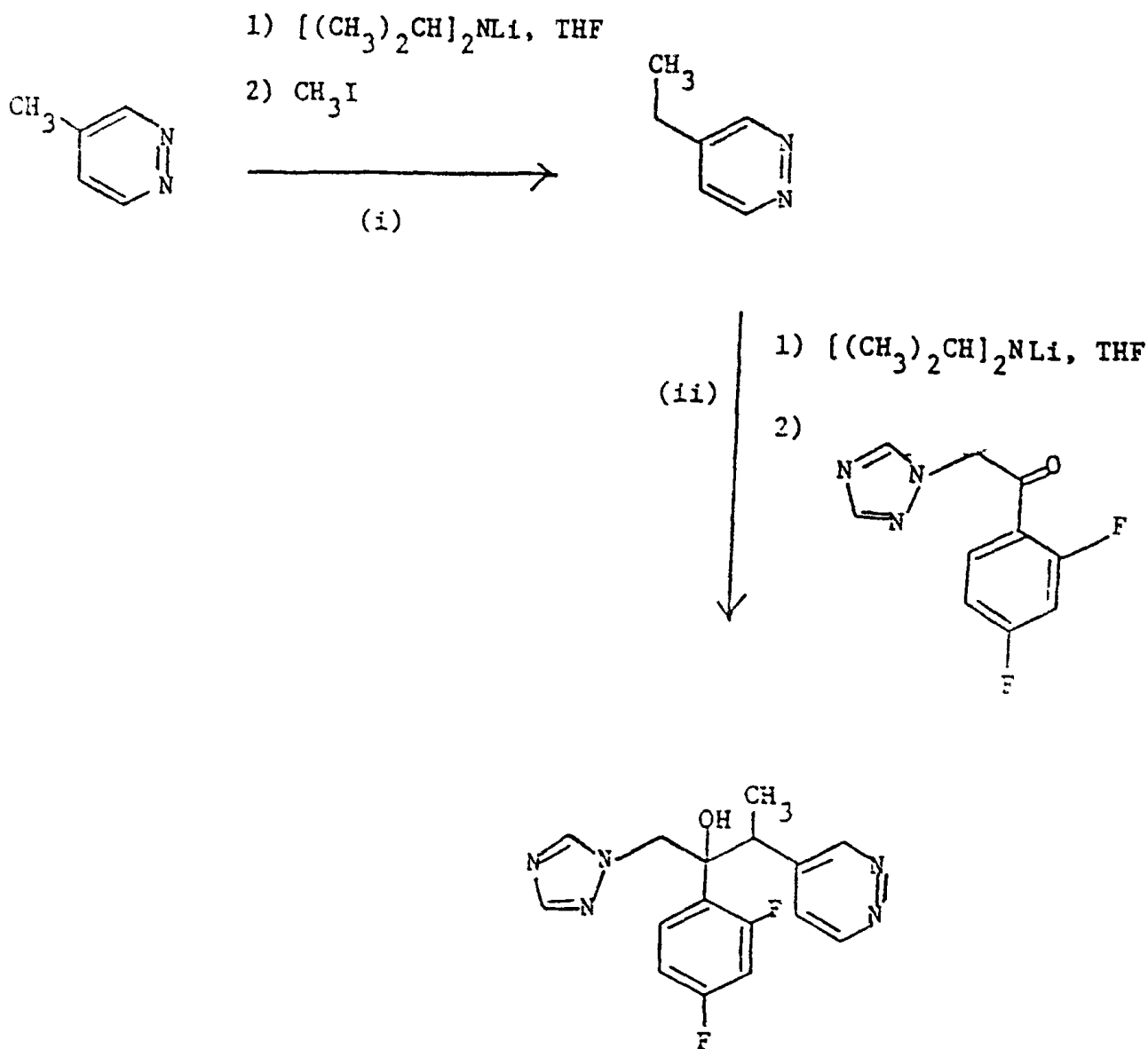
元素分析 C₁₇H₁₇F₂N₃O:

实测值: C, 59.15; H, 4.87; N, 20.41;

计算值: C, 59.12; H, 4.96; N, 20.28%

实施例 9.

2-(2,4-二氟苯基)-3-(咪啉-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁酮-2



(i) 4-乙基吡嗪

按实施例 1(i)所述方法，在干燥的氮气氛下，由二异丙胺（17.4 g）和正丁锂（70.4 ml，2.5 M 己烷溶液），在无水的四氢吡喃（300 ml）中制得二异丙氨基锂溶液。在 -70°C ，搅拌下，向该溶液滴加 4-甲基吡嗪，并将温度控制在 -60°C 以下。搅拌下慢慢地加入碘甲烷（27.25 g），将该溶液在 -70°C 搅拌 1 小时

，然后使其温热至室温。加入水，将该溶液浓缩至小体积，将该溶液用二氯甲烷提取3次，合并提取液，干燥（ Na_2SO_4 ）蒸发。残留物经硅胶层析，用乙酸乙酯洗脱，合并产物洗脱液，蒸发，将残油蒸馏，得到题目化合物，（10.4 g），b. p 65 - 66 °C / 0.1 mm。

N.M.R. (300 MHz)

δ (CDCl_3) = 1.21 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 2.61 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 7.24 (m, 1H, H_{arom}), 8.97 (m, 2H, H_{arom}) p.p.m.

(ii) 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡嗪 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2

按实施例1(i)所述方法，由二异丙胺（2.02 g）和正丁基锂（8.0 ml, 2.5 M己溶液），在无水的四氢呋喃（60 ml）中制得了二异丙氨基锂溶液。在-70 °C，搅拌下，向该溶液滴加4-乙基吡嗪（2.16 g）。将该黄色溶液在-70 °C搅拌0.4小时，然后加入1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 乙酮（4.46 g）的无水四氢呋喃（20 ml）溶液，并将反应温度保持在-65 °C以下。将该溶液在这一温度再搅拌1小时，然后加入乙酸（1 ml）。将该溶液温热至室温，并用水稀释。将该混合物用乙酸乙酯提取3次，合并有机提取液，用水洗涤，干燥（ Na_2SO_4 ），蒸发溶剂，得到粗产物，用二氯甲烷提取合并的水层，又得到一部分粗产物。合并由此得到的两批粗产物，并经硅胶层析，先用二氯甲烷/甲醇（50:1）洗脱，得到起始原料酮。再用同一溶剂进一步洗脱，经合并，蒸发适宜的洗脱液后，得到题目化合物，非对映异构对A，（0.98 g），m. p. 172 - 174 °C（由二氯甲烷/醚结晶）。

元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_3O$:

实测值: C, 57.80; H, 4.57; N, 21.08;

计算值: C, 58.00; H, 4.56; N, 21.14%

进一步用二氯甲烷/甲醇 (50:1) 洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 又得到一题目化合物, 非对映异构对 B, (1.58 g), m. p. 187-188°C, (由乙腈结晶)。

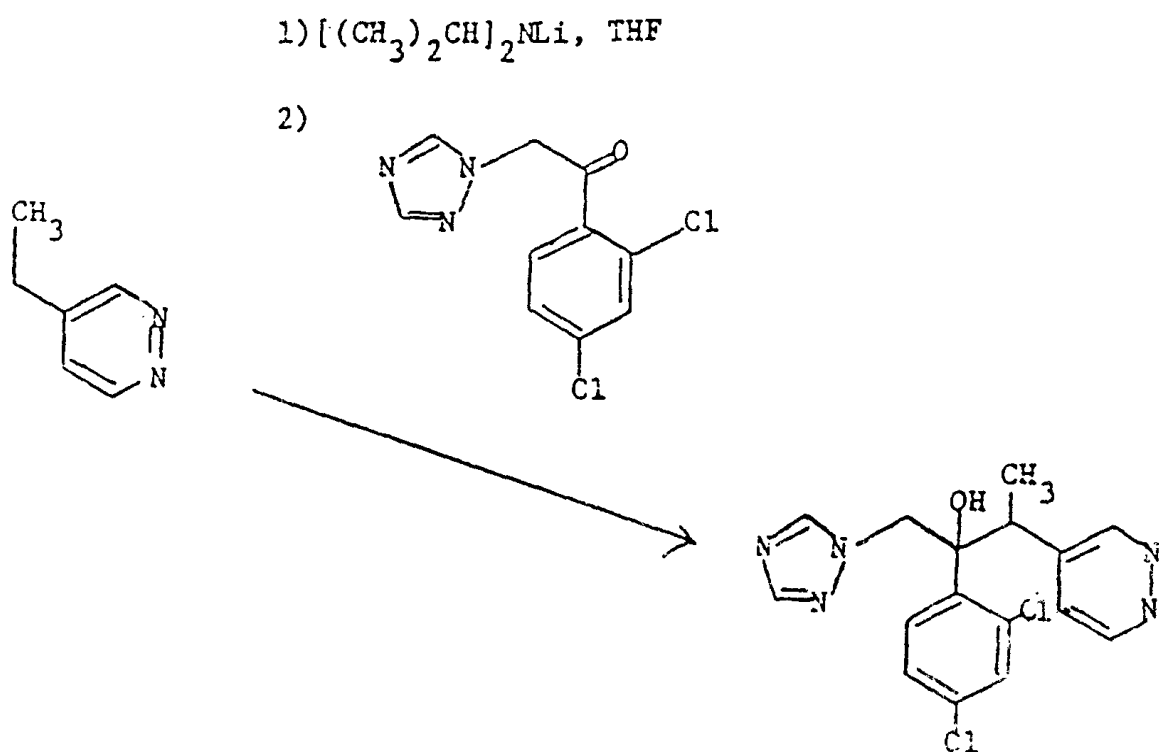
元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_3O$:

实测值: C, 58.00; H, 4.54; N, 21.05;

计算值: C, 58.00; H, 4.56; N, 21.14%

实施例 10.

2-(2,4-二氟苯基)-3-(咪唑-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2



按实施例 9 (i i) 方法, 在无水四氢呋喃中用二异丙氨基锂 (0.02 mole) 处理 4-乙基吡嗪 (2.15 g), 然后与 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (5.12 g) 反应, 得到题目化合物, 非对映异构对 A, (1.24 g), m. p. 174-177°C。

元素分析 $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O$:

实测值: C, 52.22; H, 4.12; N, 19.05;

计算值: C, 52.75; H, 4.15; N, 19.23%

和另一题目化合物, 非对映异构对 B, (1.45 g), m. p.

173-175°C。

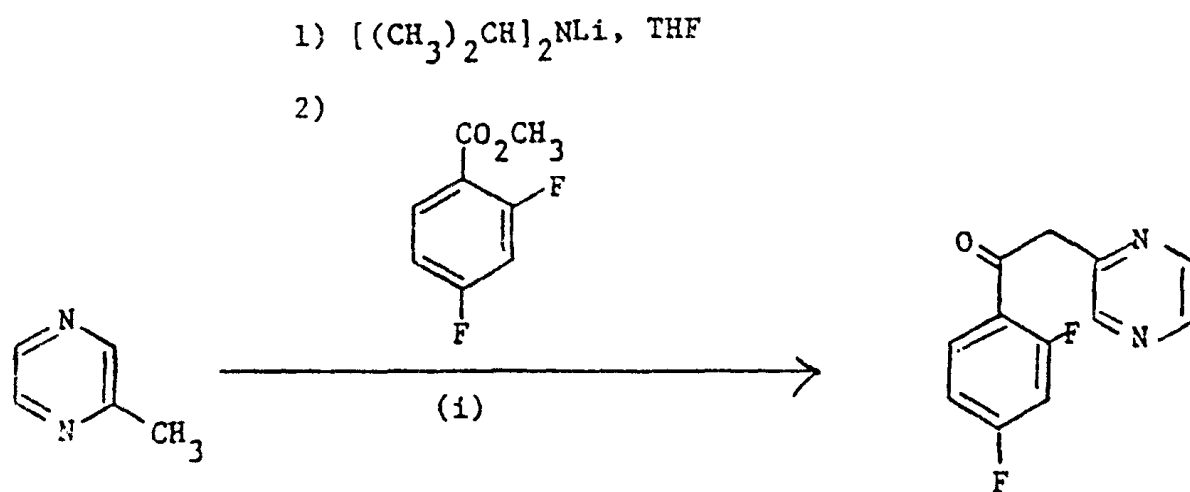
元素分析 $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O$:

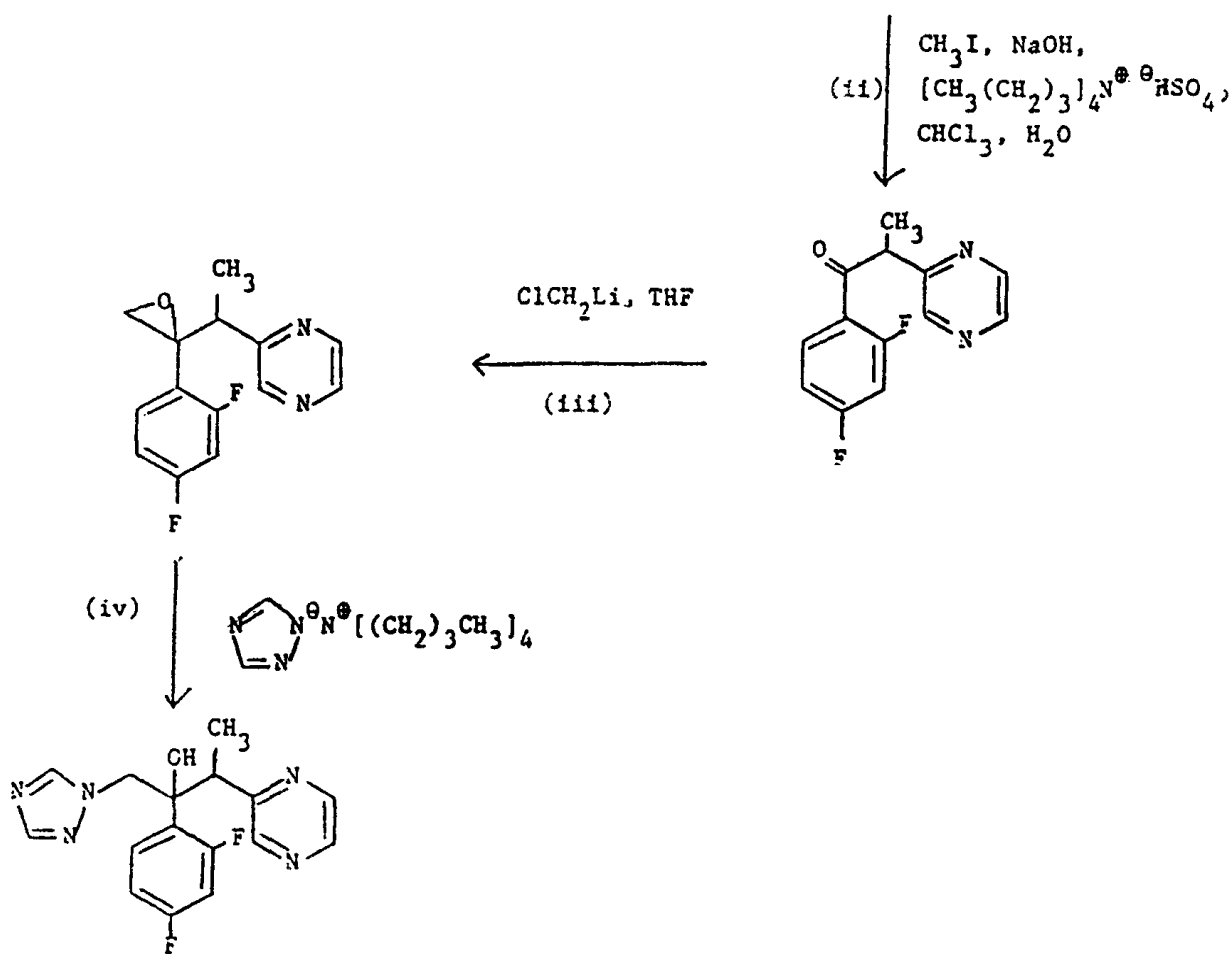
实测值: C, 52.41; H, 4.08; N, 18.85;

计算值: C, 52.75; H, 4.15; N, 19.23%

实施例 11.

2-(2,1-二氟苯基)-3-(吡嗪-2-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2





(i) 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 2 - (吡嗪 - 2 - 基) 乙酮。

按实施例 1 (i) 所述方法, 在干燥的氮气氛下, 在无水的四氢呋喃 (100 ml) 中, 用正丁基锂 (20 ml, 2.5 M 己烷溶液) 和二异丙胺 (5.06 g) 制得了二异丙基锂化溶液。于 -70°C , 在该溶液中加入 2 - 甲基吡嗪 (4.70 g), 将所得紫色溶液在 -70°C 搅拌 0.5 小时, 用 0.5 小时的时间加入 2, 4 - 二氟苯甲酸甲酯 (8.06 g) 的无水四氢呋喃 (75 ml) 溶液, 再在 -70°C 连续搅拌 0.5 小时。加入乙酸 (10 ml), 并使温度升至室温。用水稀释该溶液, 并用碳酸氢钠将 PH 调至 7。用乙酸乙酯将该混合物提取 3 次, 合并有机提取液, 用水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4)。蒸除溶剂, 残留物经硅胶层析, 用乙酸乙酯/己烷 (3:7) 洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到一固体, 经己烷结晶, 得到题

目化合物, (5.90 g), m. p. 107-108 °C。

元素分析 $C_{12}H_8F_2N_2O$:

实测值: C, 61.50; H, 3.32; N, 12.02;

计算值: C, 61.54; H, 3.44; N, 11.96%

(ii) 1-(2,4-二氟苯基)-2-(吡嗪-2-基)丙酮-1

将部分(i)产物(5.80 g), 碘甲烷(8.79 g), 四正丁铵硫酸盐(8.40 g)溶于氯仿(40 ml)中, 用冰冷却, 搅拌下, 滴加氢氧化钠(1.98 g)的水(40 ml)溶液。将该混合物在室温下猛烈地搅拌3小时, 然后用水和三氯甲烷稀释, 加入乙酸(3 ml)。用碳酸氢钠将水层的PH调至7。分离有机层, 用水洗两次, 干燥(Na_2SO_4), 蒸除溶剂, 得到一油状粗产物, (5.57 g), 后者无须进一步纯制(N. M. R. 光谱证实: 含有10%的起始原料[部分(i)产物])。

(iii) 2-(2,4-二氟苯基)-2-(1-[吡嗪-2-基]乙基)环氧乙烷。

将部分(iii)产物(5.50 g)和溴氯甲烷(3.16 g)溶于无水四氢呋喃(125 ml)中, 充入干燥的氮气, 并冷却至-70 °C, 搅拌下, 加入正丁基锂(9.3 ml, 2.5 M己烷溶液), 加料速度应使反应温度不超过-65 °C。将该溶液在-70 °C搅拌6小时, 然后在室温下搅拌18小时。用水稀释该溶液, 并用乙酸乙酯提取三次, 合并有机提取液, 干燥(Na_2SO_4); 蒸发溶剂后得到一油状物, 后者经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1:5)洗脱, 得到一油状物(4.80 g), 经N. M. R. 光谱证实, 该油含有约70%的与杂质在一起的题目化合物。该产物直接用于下一步反应。

(IV) 2-(2,4-二氟苯基)-3-(吡嗪-2-基)-1-

1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丁醇-2.

将1H-1, 2, 4-三唑四正丁铵盐(是美国专利4259505), 在室温下, 加到搅拌着的部分(III)产物(2.30g)的无水四氢呋喃(25ml)溶液中, 连续搅拌4天, 然后蒸发溶剂, 在水和乙酸乙酯之间分配残留物, 加入乙酸(1ml), 并通过Avicel(纤维素基质过滤工具的商标)将该混合物过滤. 分离有机层, 用水洗涤3次, 干燥(Na_2SO_4), 蒸除溶剂, 残留物经硅胶层析, 先用乙酸乙酯/己烷(3:2)洗脱柱子, 以除去杂质, 再用乙酸乙酯/己烷(9:1)洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到题目化合物, 非对映异构对A(0.85g), m. p. 107-109°C(由二氯甲烷/己烷结晶).

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$:

实测值: C, 57.76; H, 4.44; N, 21.31;

计算值: C, 58.00; H, 4.56; N, 21.14%

进一步用乙酸乙酯/甲醇(19:1)洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到又一题目化合物, 非对映异构对B, (0.29g), m. p. 133-135°C, (由二氯甲烷/己烷结晶).

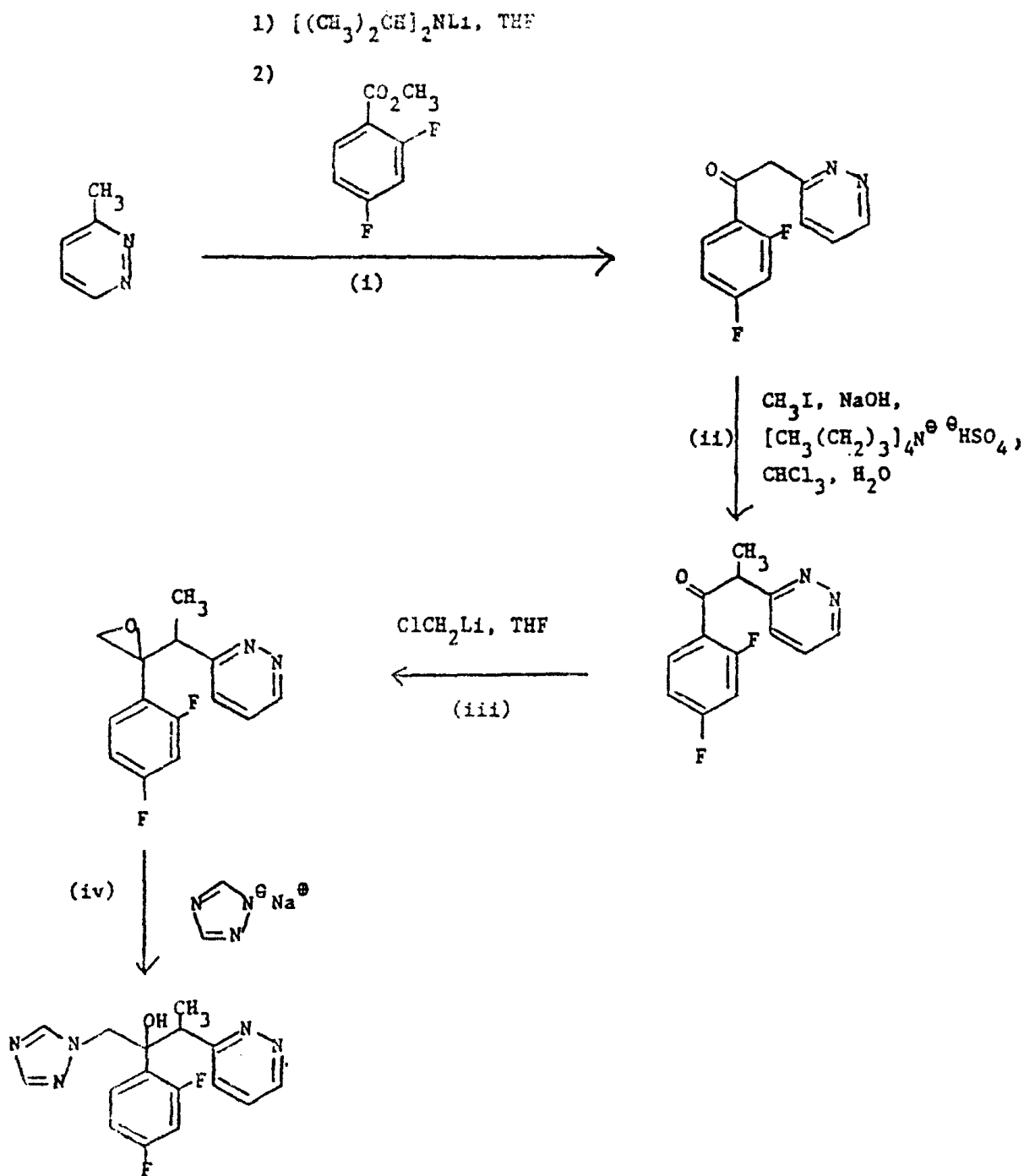
元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$:

实测值: C, 57.82; H, 4.53; N, 21.00;

计算值: C, 58.00; H, 4.56; N, 21.14%

实施例12.

2-(2, 4-二氟苯基)-3-(吡嗪-2-基)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丁醇-2.



(i) 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 2 - (咪嗪 - 3 - 基) 乙醇

按照实施例 11 (i) 所述方法, 在无水的四氢呋喃中用二异丙基氨基锂 (0.05 mole) 处理 3 - 甲基咪嗪 (4.70 g), 然后与 2, 4 - 二氟苯甲酸甲酯 (8.60 g) 反应, 得到题目化合物,

(3.40 g), m. p. 115.5 - 117.5 °C (由醚结晶).
元素分析 $C_{12}H_9F_2N_2O$:

实测值: C, 61.68; H, 3.40; N, 11.77;

计算值: C, 61.54; H, 3.44; N, 11.96%

(ii) 1-(2,4-二氟苯基)-2-(咪嗪-3-基)丙酮-2

按实施例 11 (ii) 所述方法, 用碘甲烷将部分 (i) 产物 (3.30 g) 甲基化, 得到胶状题目化合物 (2.25 g), 该产物直接用于下一步反应.

(iii). 2-(2,4-二氟苯基)-2-(1-[咪嗪-3-基]乙基)环氧乙烷.

按照实施例 11 (ii) 所述方法, 用溴氟甲烷 (1.15 g) 和正丁基锂 (5.28 ml, 1.6 M 己烷溶液) 将部分 (i) 产物处理部分 (ii) 产物 (2.0 g), 得到胶状题目化合物 (1.20 g), 该产物直接用于下一步反应.

(IV) 2-(2,4-二氟苯基)-3-(咪嗪-3-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

按实施例 1 (ii) 所述方法, 用 1H-1,2,4-三唑钠盐 (0.80 g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15 ml) 中处理部分 (iii) 产物 (1.15 g), 然后将粗产物在硅胶上层析, 用二氯甲烷/甲醇 (50:1) 洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 先得

到一题目化合物, 非对映异构对 A, (0.35 g), m. p. 134 - 135 °C (由醚结晶),

元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_5O$:

实测值: C, 58.04; H, 4.57; N, 20.87;

计算值: C, 58.00; H, 4.56; N, 21.14%

用同一溶剂进一步洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 又得到

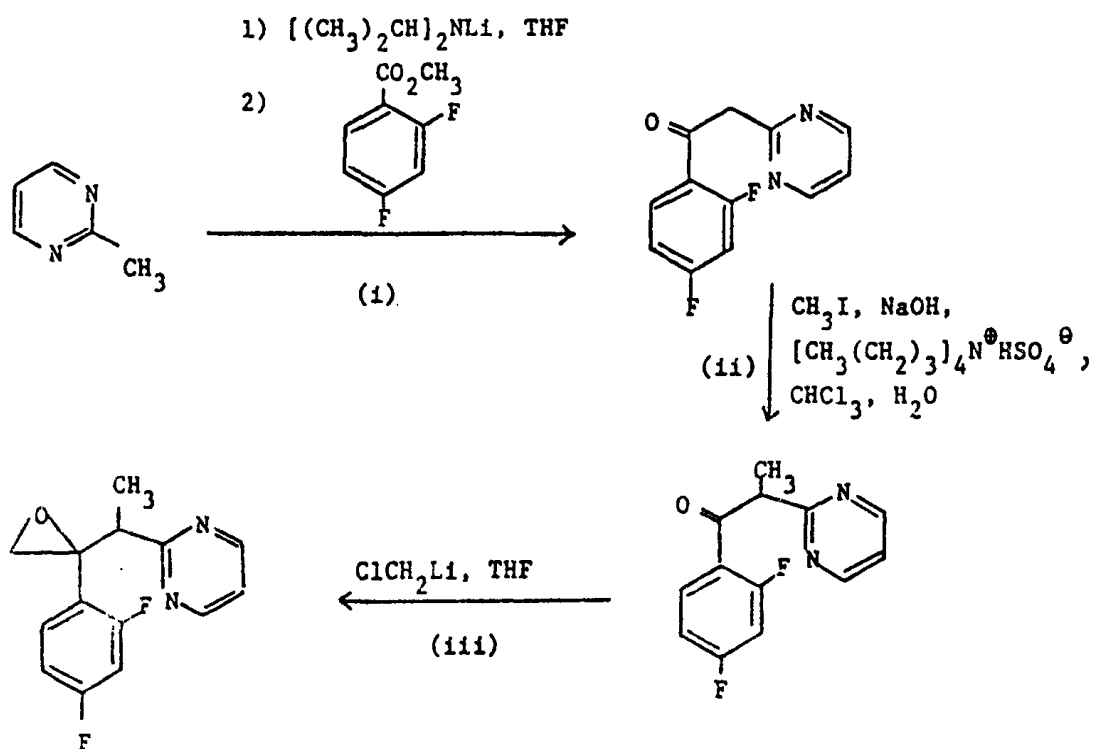
一题目化合物，非对映异构对 B . 无定形泡沫 (8 4 m g) .

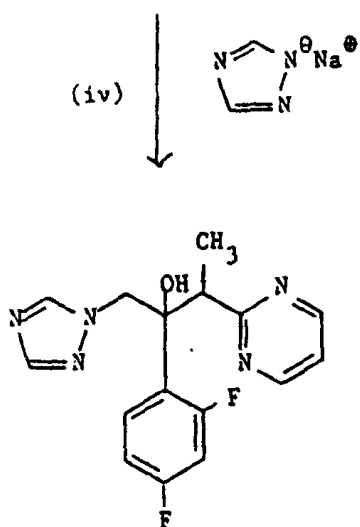
N.M.R. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1.20 (d, 2H, J = 7.2 Hz, CH₃), 3.95 (q, 1H, J = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.04 and 4.91 (d, 1H, J = 14.2 Hz, CH₂), 6.18 (s, 1H, OH), 6.82 (m, 2H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 7.56 (m, 2H, H_{arom}), 7.64 (s, 1H, H_{arom}), 7.94 (s, 1H, H_{arom}), 9.18 (m, 1H, H_{arom}) p.p.m.

实施例 1 3 .

2 - (2 , 4 - 二氟苯基) - 3 - (嘧啶 - 2 - 基) - 1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 .





(i) 1-(2,4-二氟苯基)-2-(咪啉-2-基)乙醇。

按实施例 11 (i) 所述方法, 用二异丙基氨基锂 (0.09 mole) 在无水的四氢呋喃中处理 2-甲基咪啉 (8.50 g), 然后与 2,4-二氟苯甲酸甲酯 (15.5 g) 反应, 得到题目化合物 (3.65 g), m. p. 86-88°C (由己烷结晶)。

元素分析 $C_{12}H_9F_2N_2O$:

实测值: C, 61.67; H, 3.41; N, 12.01;

计算值: C, 61.54; H, 3.44; N, 11.96%

(ii) 1-(2,4-二氟苯基)-2-(咪啉-2-基)-丙酮-2。

按实施例 11 (ii) 所述方法; 用碘甲烷 (5.32 g) 将部分 (i) 产物 (3.50 g) 甲基化, 得到题目化合物 (3.30 g), m. p. 118-119°C。

元素分析 $C_{13}H_{11}F_2N_2O$:

实测值: C, 63.17; H, 4.18; N, 11.02;

计算值: C, 62.90; H, 4.06; N, 11.29%

(iii) 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 2 - [1 - (咪啉 - 2 - 基) 乙基] 环氧乙烷.

按照实施例 1 1 (iii) 所述方法, 用 氯甲基 锂 (由溴氯甲烷 (1. 78 g) 和 1. 6 M 正丁基锂的己烷溶液 (8. 20 ml) 制得) 处理部分 (iii) 产物 (3. 10 g), 得到 胶状题目 化合物 (2. 25 g), 该产物直接用于下一步反应.

(iv) 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (咪啉 - 2 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.

按实施例 1 2 (iv) 所述方法, 用 N, N - 二甲基甲酰胺中, 用 1H - 1, 2, 4 - 三唑钠盐 (0. 82 g) 处理部分 (iii) 产物 (0. 80 g), 然后将粗产物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 先得到一题目化合物, 非对映异构对 A, (0. 26 g), m. p. 193 - 195 °C (由二氯甲烷/己烷结晶).

元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_5O$:

实测值: C, 57. 50; H, 4. 57; N, 21. 03;

计算值: C, 58. 00; H, 4. 56; N, 21. 14%

用乙酸乙酯/甲醇 (20: 1) 进一步洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到又一题目化合物, 非对映异构对 B, (0. 055 g), m. p. 104 - 106 °C.

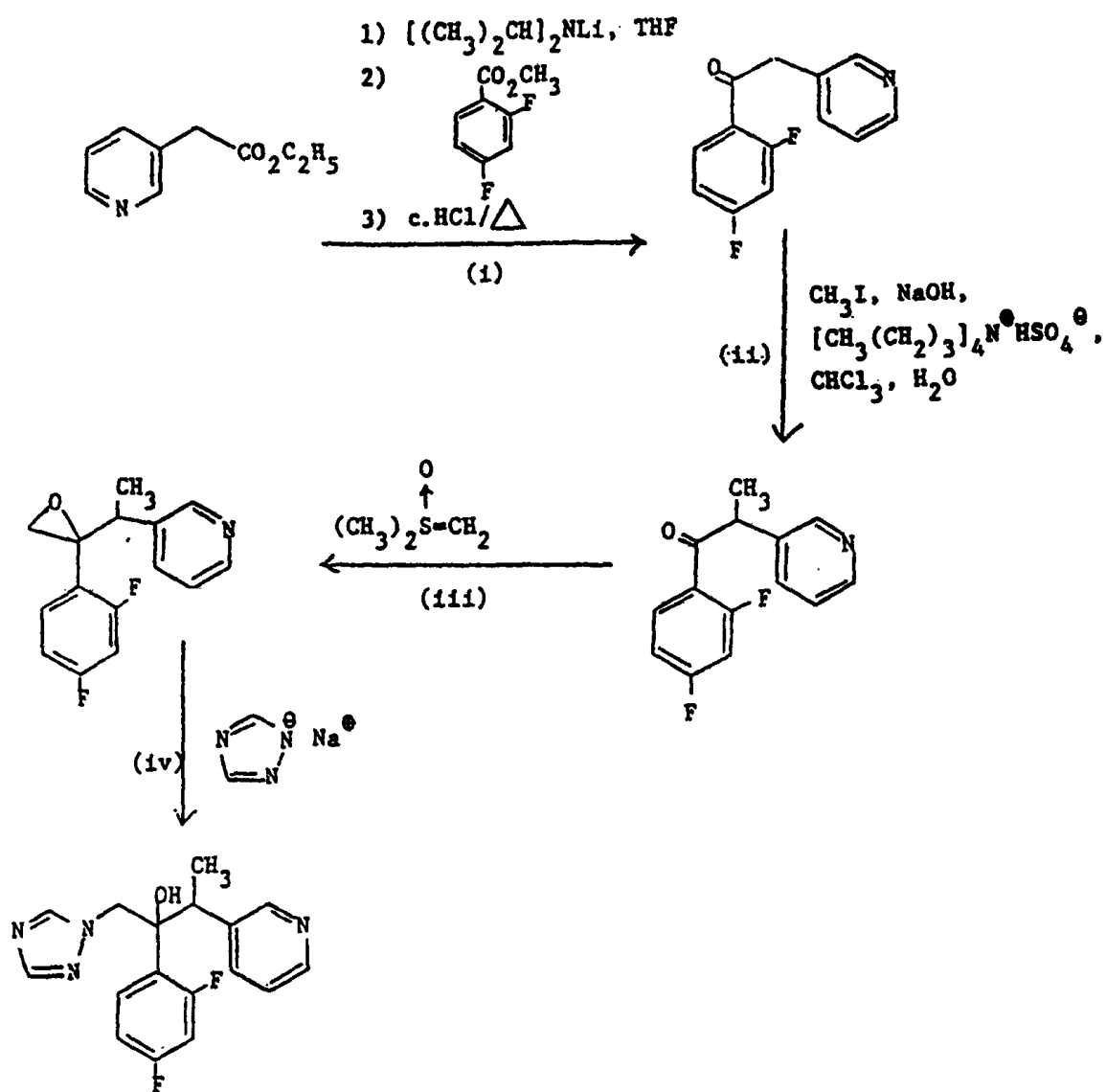
元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_5O$:

实测值: C, 57. 27; H, 4. 37; N, 20. 55;

计算值: C, 58. 00; H, 4. 56; N, 21. 14%

实施例 1 4.

2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啉 - 3 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.



(i) 1-(2,4-二氟苯基)-3-(吡啶-3-基)乙酮,

按实施例 1 (i) 所述方法, 在干燥的氮气氛下, 用正丁基锂·(

66 ml, 1.6 M 己烷溶液) 和二异丙胺 (10.8 g) 在无水电四氢呋喃 (200 ml) 中制备二异丙氨基锂溶液。在 -70°C , 向该溶液滴加 3-吡啶乙酸乙酯, 将该粘性活化性在 -70°C 搅拌 0.25 小时, 然后用 0.05 小时, 加入 2,4-二氟苯甲酸甲酯 (18.36 g) 的无水四氢呋喃 (100 ml) 溶液。除去冷却浴, 将该混合物在室温下搅拌 5 小时, 加入乙酸 (12 ml), 用水和乙酸乙酯稀释该混合物, 分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸发, 得到一油状物, 将后者在浓盐酸 (40 ml) 中加热回流 5 小时, 将该溶液蒸发, 残留物溶于水中, 加入浓氨水将 PH 调至 7 左右, 用乙酸乙酯将该混合物提取两次, 合并提取液, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸除溶剂得到一油状物, 经硅胶层析, 用二氯甲烷/乙酸乙酯 (7:3) 洗脱, 得到油状题目化合物, 该产物直接用于下一步反应。

(i i) 1 - (2,4-二氟苯基) - 2 - (吡啶-3-基) 丙酮-1

按实施例 11 (i i) 所述方法, 用碘甲烷 (7.60 g) 将部分 (i) 产物 (5.0 g) 甲基化, 得到油状题目化合物 (3.90 g), 该产物直接用于下一步反应。

(i i i) 2 - (2,4-二氟苯基) - 2 - [1 - (吡啶-3-基) 乙基] 环氧乙烷

将次甲基化二甲基氧化硫 (36.5 ml, 0.6 M 四氢呋喃溶液), 在 -20°C , 滴加到搅拌下的部分 (i i) 产物 (4.36 g) 的四氢呋喃 (35 ml) 溶液中, 使该溶液温热至室温, 连续搅拌 1.8 小时, 然后用水稀释, 用乙酸乙酯提取该混合物, 合并提取液, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸除溶剂, 得到油状题目化合物 (4.5 g), 该产物直接用于下一步反应。

(i v) 2 - (2,4-二氟苯基) - 3 - (吡啶-3-基) - 1 - (i II - 1, 2, 4-三唑-1-基) 丁醇-2.

按实施例 1 (i i) 所述方法, 在 N, N -二甲基甲酰胺 (50) 中, 用 $1H-1, 2, 4$ -三唑钠盐 (3.00 g) 处理部分 (i i i) 产物 (4.30 g), 然后将粗产物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到第一个题目化合物, 非对映异构对 A, (1.13 g), $m. p. 113-114^{\circ}C$ (由醚结晶)。

元素分析 $C_{17}H_{16}F_2N_4O$:

实测值: C, 62.10; H, 4.90; N, 16.96;

计算值: C, 61.81; H, 4.88; N, 16.96%.

用乙酸乙酯/甲醇 (20:1) 进一步洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到第二个题目化合物, 非对映异构对 B, (1.25 g), $m. p. 115-116^{\circ}C$ (由醚结晶)。

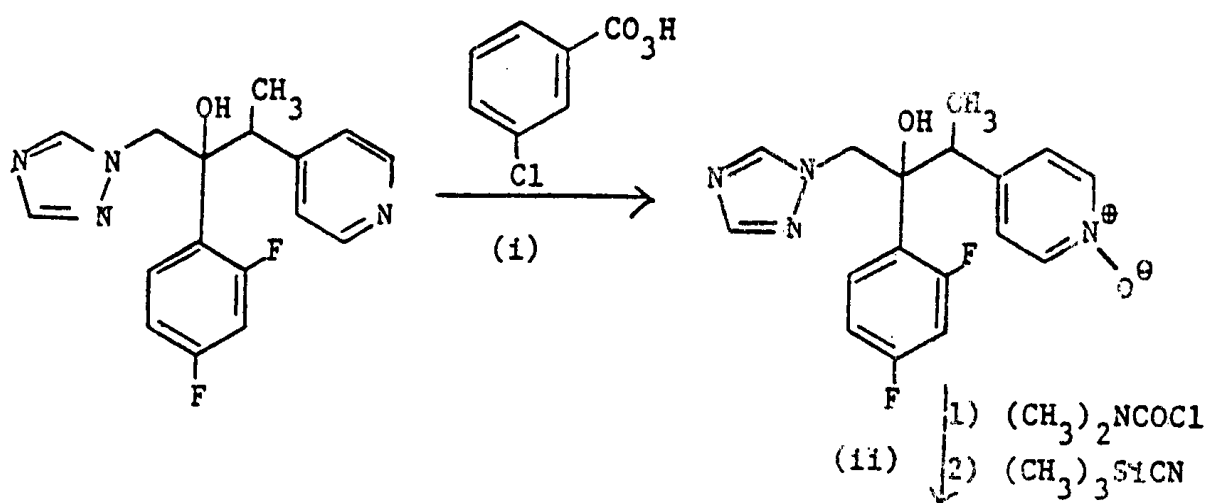
元素分析 $C_{17}H_{16}F_2N_4O$:

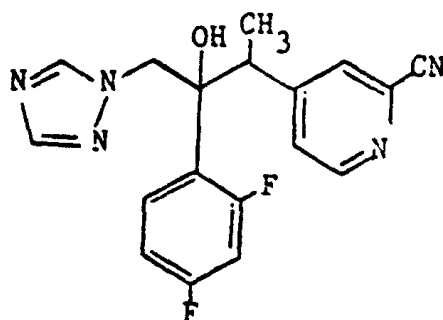
实测值: C, 61.92; H, 4.95; N, 16.87;

计算值: C, 61.81; H, 4.88; N, 16.96%.

实施例 15.

2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.





(i) 2-(2,4-二氟苯基)-3-(1-氧吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

将2-(2,4-二氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2(实施例2所得的非对映异构对B)(20.0g)和85%(W/W)的3-氯过氧苯甲酸(12.3g)的二氯甲烷(250ml)溶液在室温下搅拌18小时,然后再补加3-氯过氧苯甲酸(2.50g),连续搅拌24小时,将该溶液蒸发,并将残留物溶于醚中,将静置后形成的固体滤出,并在硅胶上进行层析,用二氯甲烷/甲醇/0.88氨水(100:4:0.5)洗脱,得到固体状题目化合物(20.0g),m.p.195-198℃.

(ii) 2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-氰基吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

将部分(i)产物(20.0g)和N,N-二甲基氨甲酰氯(6.80g)的混合物在二氯甲烷(250ml)中,于室温下搅拌2.5天,得到一澄清溶液,加入三甲基硅氰化物(6.35g),再连续搅拌48小时,然后补加N,N-二甲基氨甲酰氯(1.30g)和三甲基硅氰化物(1.30g),将该溶液再搅拌36小时,然后依次用10%碳酸钾溶液,盐水洗涤反应物,干燥(Na₂SO₄).

，蒸去溶剂，得到一固体，将后者在醚中搅拌，过滤，得到题目化合物（19.2g），m. p. 188-189℃.

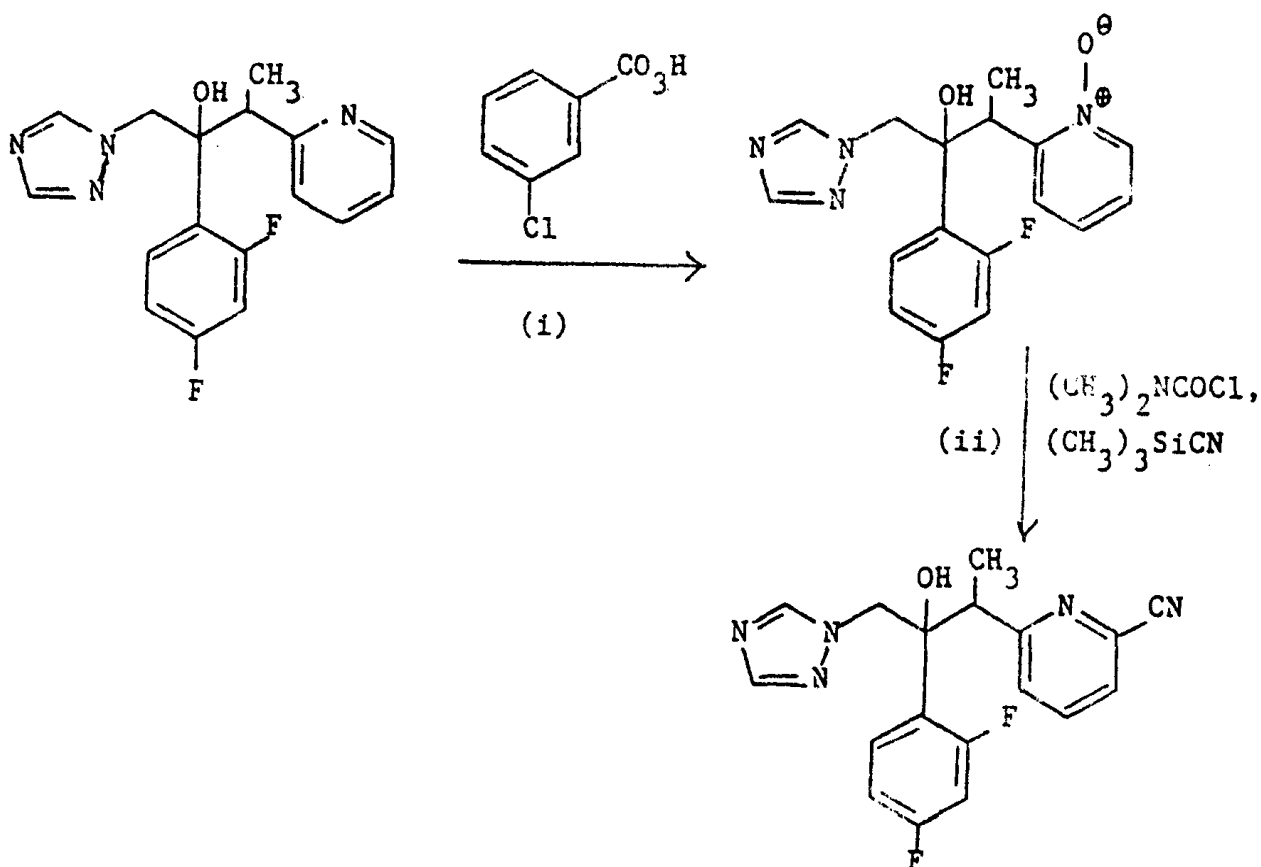
元素分析 $C_{18}H_{15}F_2N_3O$ ：

实测值： C, 60.89； H, 4.24； N, 19.44；

计算值： C, 60.84； H, 4.25； N, 19.71%.

实施例 16.

2-(2,4-二氟苯基)-3-(6-氰基吡啶-2-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.



(i) 2-(2,4-二氟苯基)-3-(1-氧吡啶-2-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

将 2-(2,4-二氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丁醇-2 (由实施例1而得的非对映异构对B) (1.60 g) 和85% (W/W) 的3-氟过氧苯甲酸 (1.60 g) 的二氟甲烷 (10 ml) 溶液在室温下搅拌36小时, 并且按实施例15 (i) 所述方法处理, 得到题目化合物 (0.92 g), m. p. 159-160 °C.

元素分析 $C_{15}H_{16}F_2N_4O$:

实测值: C, 59.27; H, 4.96; N, 16.58;

计算值: C, 58.96; H, 4.45; N, 15.47%.

(ii) 2-(2, 4-二氟苯基)-3-(6-氰基吡啶-2-基)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丁醇-2.

在室温下, 将部分 (i) 产物 (0.90 g) 和N, N-二甲基氨基甲酰氟 (0.80 g), 三甲基硅氰化物 (0.80 g) 在二氟甲烷 (10 ml) 中搅拌7天, 将所得溶液蒸发, 用5N 盐酸 (10 ml) 处理残留物, 在超声波浴中将该混合物搅拌0.5小时, 得到一澄清溶液, 滤出经放置形成的固体, 先用丙酮, 然后用醚洗涤, 干燥, 得到题目化合物的盐酸盐, (0.28 g), m. p. 219 °C (分解).

元素分析 $C_{18}H_{15}F_2N_5O \cdot HCl$:

实测值: C, 55.19; H, 4.10; N, 18.00;

计算值: C, 55.18; H, 4.12; N, 17.87%.

用0.88的氨水用上述酸性滤液碱化至PH 8左右, 用二氟甲烷提取该溶液, 将有机提取液干燥 ($MgSO_4$), 蒸发, 用醚研磨残留物, 过滤, 得到题目化合物的游离碱 (0.13 g), m. p. 144-146 °C.

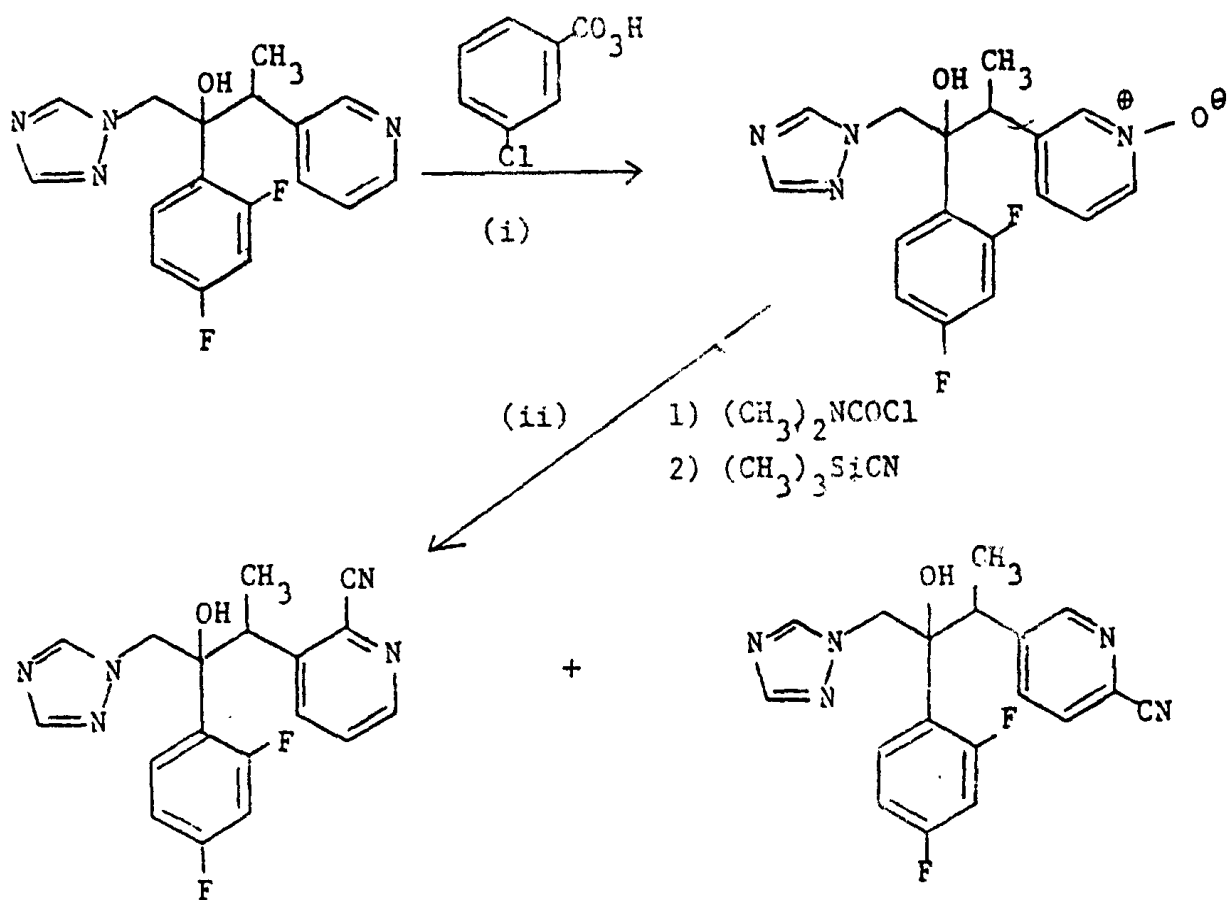
元素分析 $C_{18}H_{15}F_2N_5O$:

实测值: C, 60.84; H, 4.25; N, 19.71;

计算值：C，60.48；H，4.17；N，19.90%。

实施例 17.

2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (2 - 氰基吡啶 - 3 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 和 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (2 - 氰基吡啶 - 5 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.



(i) 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (1 - 氧吡啶 - 3 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.

在室温下，将 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (吡啶 - 3 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 (由实施例 14 所得的非对映异构对 B) (1.00 g) 和 5% (W/W) 的

3-氯过氧苯甲酸 (1.30 g) 的二氯甲烷 (20 ml) 中搅拌18小时, 然后蒸发, 残留物和醚一道搅拌, 滤出固体, 干燥, 得到题目化合物 (0.93 g), m. p. 190-193°C.

(ii). 2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-氰基吡啶-3-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2 和 2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-氰基吡啶-5-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

在室温下, 将部分(i)产物(0.93 g)和N,N-二甲基氨基脲(0.40 g)在二氯甲烷(10 ml)中的混合物搅拌过夜, 加入三甲基硅氰化物(0.40 g), 连续搅拌60小时, 用10%的碳酸钠溶液洗涤上述反应液, 分离水层, 用二氯甲烷洗涤, 合并有机层, 干燥(M₂SO₄), 蒸发, 残留物经硅胶层析, 用己烷

异丙醇(4:1)洗脱, 得到2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-氰基吡啶-5-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2 (0.18 g), m. p. 136-141°C.

元素分析 C₁₆H₁₅F₂N₅O:

实测值: C, 60.89; H, 4.59; N, 19.47;

计算值: C, 60.84; H, 4.25; N, 19.71%.

N.M.R. (300 MHz)

§ (CDCl₃) = 1.17 (d, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 3.47 (q, 1H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 3.81 和 4.85 (d, 1H, J = 13.8 Hz, CH₂), 5.19 (s, 1H, OH), 6.81 (m, 2H, H_{arom}), 7.47 (m, 1H, H_{arom}), 7.75 (d, 1H, J = 8 Hz, 吡啶 H-3), 7.76 和 7.79 (s, 1H, 三唑 H), 8.10 (m, 1H, 吡啶 H-4), 8.80 (d, 1H, J = 1.8 Hz, 吡啶 H-6) p.p.m.

用相同的混合溶剂进一步洗脱，经合并，蒸发适宜的洗脱液后，得到 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (2 - 氟基吡啶 - 3 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 (0.23 g), m. p. 180 - 182 °C.

元素分析 $C_{16}H_{15}F_2N_5O$:

实测值: C, 60.85; H, 4.33; N, 19.51;

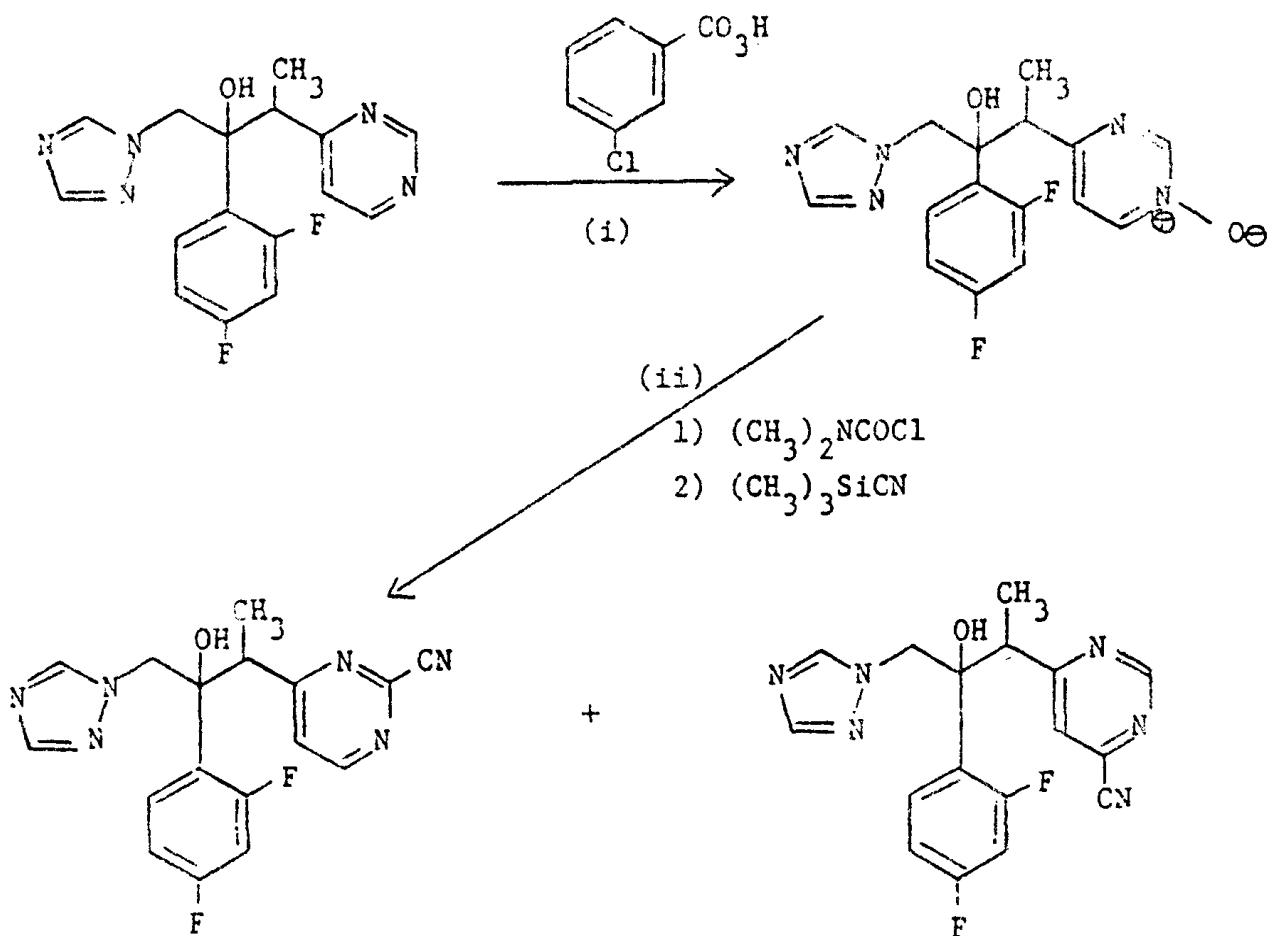
计算值: C, 60.84; H, 4.25; N, 19.71%.

N.M.R. (300 MHz)

δ ($CDCl_3$) = 1.17 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 3.82 和 5.17 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, CH_2), 4.05 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz, $\underline{CH}CH_3$), 5.21 (s, 1H, OH), 6.82 (m, 2H, H_{arom}), 7.46 (m, 1H, H_{arom}), 7.60 (m, 1H, 吡啶 H-5), 7.76 和 7.83 (s, 1H, 三唑 H), 8.32 (m, 1H, pyridine H-4), 8.58 (m, 1H, 吡啶 H-6) p.p.m.

实施例 18.

2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (2 - 氟基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 和 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (6 - 氟基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.



(i) 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (1 - 氧吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 .

在室温下, 将 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (咪啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 (由实施例 3 所得的非对映异构对 B) (3.31 g) 和 85% (W/W) 的 3 - 氯过氧苯甲酸 (2.03 g) 在二氯甲烷 (20 ml) 中的混合物搅拌 48 小时, 补加 2.03 g 85% W/W 3 - 氯过氧苯甲酸, 再继续搅拌 18 小时. 按实施例 15 (i) 所述方法处理, 得到题目化合物 (0.80), m. p. 157 - 160 °C.

(ii) . 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (2 - 氰基咪啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 和 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (6 - 氰基咪啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 .

在室温下，将部分 (i) 产物 (0.80 g) 和 N, N-二甲基氨基酰氯 (0.50 g) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的混合物搅拌 2 小时，加入三甲基硅氰化物 (0.50 g)，再连续搅拌 6 天，将该溶液蒸发，残留物经硅胶层析，用二氯甲烷/甲醇 (100:1) 洗脱，所得产物再经硅胶层析，先用醚开始洗脱，然后，随着逐步加入甲酯 (最高达 6% V/V)，使洗脱剂的极性逐渐增加，合并并蒸发最初含有产物的洗脱液，得到 2-(2,4-二氟苯基)-3-(6-氟基嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2, (30 ml), m.p. 148-149°C.

N.M.R. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1.16 (d, 3H, J = 7.17 Hz, CH₃), 3.77 (q, 1H, J = 7.17 Hz, CHCH₃), 4.09 and 4.88 (d, 1H, J = 14.15 Hz, CH₂), 5.74 (s, 1H, OH), 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 7.55 (m, 1H, H_{arom}), 7.69 and 7.87 (s, 1H, triazole H), 7.89 (d, 1H, J = 1 Hz, pyrimidine H-5), 9.24 (d, 1H, J = 1Hz, pyrimidine H-2) p.p.m.

进一步洗脱，经合并，蒸发适宜的洗脱液后，得到 2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-氟基嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2, (203 ml), m.p. 155-157°C.

元素分析 C₁₇H₁₄F₂N₆O:

实测值: C, 57.30; H, 3.06; N, 23.59;

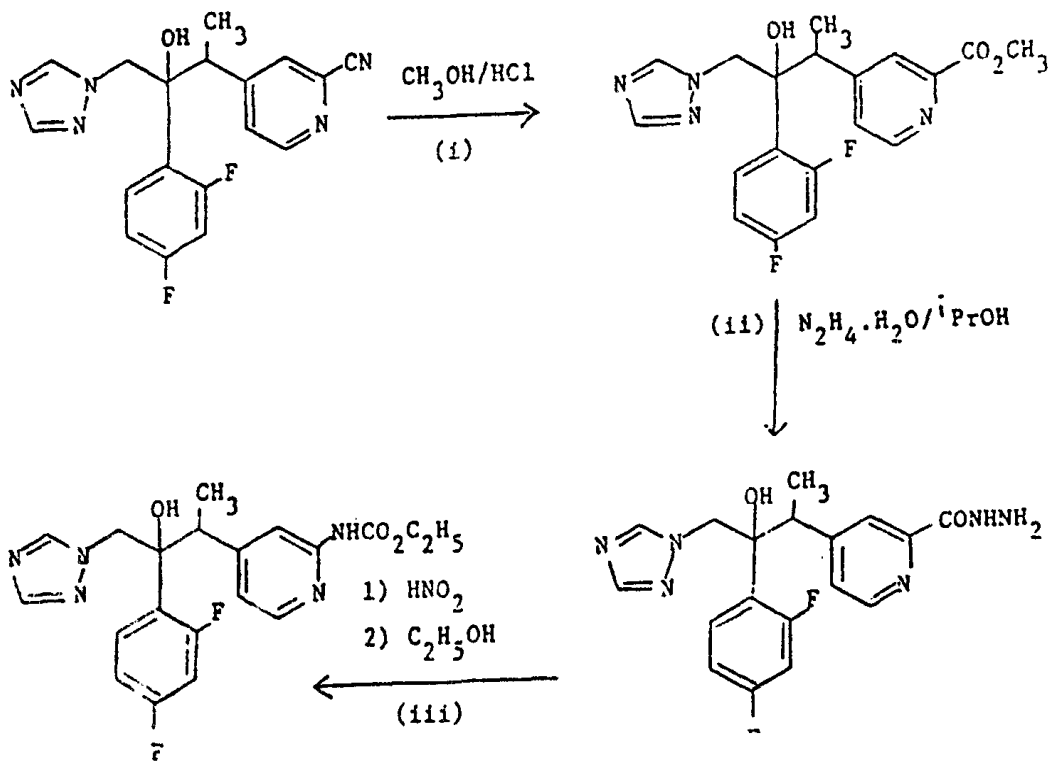
计算值: C, 57.36; H, 3.97; N, 23.36%.

N.M.R. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1.17 (d, 3H, J = 7.16 Hz, CH₃), 3.73 (q, 1H, J = 7.16 Hz, CHCH₃), 3.99 and 4.99 (d, 1H, J = 14.2 Hz, CH₂), 5.39 (s, 1H, OH), 6.32 (m, 2H, H_{芳香}), 7.51 (m, 1H, H_{芳香}), 7.71 and 7.88 (s, 1H, 三唑 H), 7.77 (d, 1H, J = 5.3 Hz, 嘧啶 H-5), 8.84 (d, 1H, J = 5.3 Hz, 嘧啶 H-6) p.p.m.

实施例 19.

2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (2 - 乙氧羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.



(i) 2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲氧基羰基吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

将2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-氰基吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2(见实施例15)(5.0g)的甲醇(50ml)混悬液用氯化氢气体饱和,加热回流2小时,然后在室温下放置18小时,将该溶液蒸发,用稀碳酸钠溶液碱化残留物,用二氯甲烷将该混合物提取数次,合并提取液,干燥(MgSO₄),蒸发,残留物在乙酸乙酯中结晶,得到题目化合物(4.90g),m.p.182-183°C.

(ii).4-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-4-(1H-1,2,4-三唑-2-基)丁烷-2基]吡啶-2-羧酸肼.

将部分(i)产物(3.80g)和水合肼(6.0ml)在异丙醇(20ml)中的溶液加热回流2.5小时,然后蒸发,向残留物中加入水,并将该混合物用二氯甲烷提取数次,合并提取液,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),蒸发溶剂,无形泡沫状得到题目化合物(3.30g),该产物直接用于下一步反应.

(iii)2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-乙氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.

将部分(ii)产物(1.40g)溶于6N的盐酸中,并将该溶液冷却至0°C,搅拌下滴加亚硝酸钠(0.276g)水(2ml)溶液,连续搅拌1小时,然后将该溶液用碳酸氢钠溶液碱化,所得混合物用二氯甲烷提取数次,合并有机提取液,干燥(MgSO₄),蒸发,将残留物溶于乙醇(50ml)中,将该溶液加热回流2.5小时,然后蒸发,残留物用乙醚结晶,得到题目化合物(1.12g)

), m. p. 177-179°C.

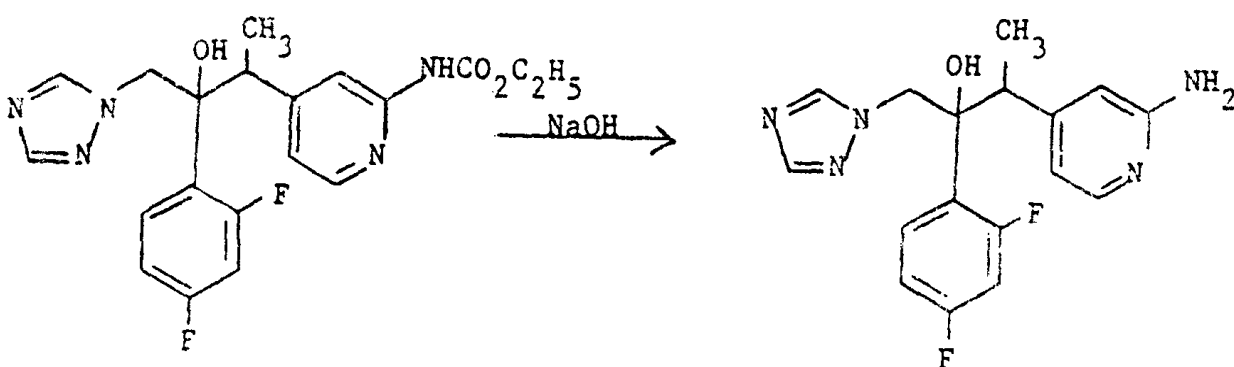
元素分析 $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3$:

实测值: C, 57.90; H, 5.25; N, 16.81;

计算值: C, 57.55; H, 5.07; N, 16.78%.

实施例 20.

3-(2-氨基吡啶-4-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁醇-2.



将实施例 19 产物 (0.80 g) 溶于含有 40% 氢氧化钠溶液 (2.0 ml) 的乙醇 (30 ml) 中, 将该溶液加热回流 2 小时, 然后蒸发, 在残留物中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯提取数次, 合并有机提取液, 干燥 ($MgSO_4$), 蒸发, 得到一胶状物, 将后者溶于醚, 静置结晶, 得到题目化合物, m. p. 182-185°C.

元素分析 $C_{17}H_{17}F_2N_3O$:

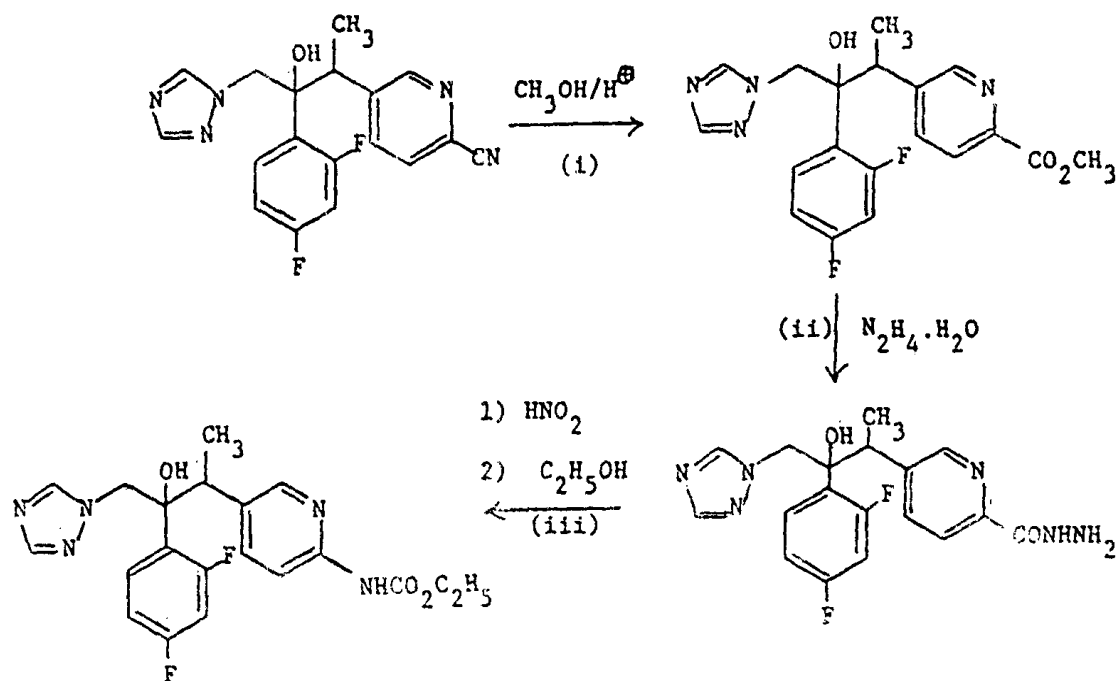
实测值: C, 59.34; H, 5.03; N, 19.92;

计算值: C, 59.13; H, 4.96; N, 20.28%.

实施例 21.

2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-乙氧羰基氨基吡啶-5-基)

) - 1 - (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁醇-2 .



(i) 2 - (2, 4-二氟苯基) - 3 - (2-甲氧基羰基吡啶-5-基) - 1 - (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁醇-2 .

按实施例 19 (i) 所述方法, 在 HCl 存在下, 用甲醇 (20 ml) 处理 2 - (2, 4-二氟苯基) - 3 - (2-氰基吡啶-5-基) - 1 - (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁醇-2 (见实施例 17) (1.0 g), 得到胶状题目化合物 (0.75 g), 该产物直接用下一步反应.

(ii). 5 - ([3 - (2, 4-二氟苯基) - 3-羟基-4 - (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁烷-2基]) 吡啶-2-羧酸肼.

按实施例 19 (i i) 所述方法, 用水合肼 (2.0 ml) 在异丙醇 (10 ml) 中处理部分 (i) 产物 (0.75 g), 得到无形泡沫状题目化合物 (0.36 g), 该产物直接用于下一步反应.

(i i i) 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (2 - 乙氧基羰基氨基吡啶 - 5 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.

按实施例 19 (i i i) 所述方法, 用亚硝酸处理部分 (i i) 产物 (0.36 g), 然后将所得的重氮盐中间体在乙醇中加热, 并将由此而得的粗产物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到一固体产物; 用乙酸乙酯/乙醚结晶, 得到题目化合物 (0.12 g), m. p. 167 - 168 °C.

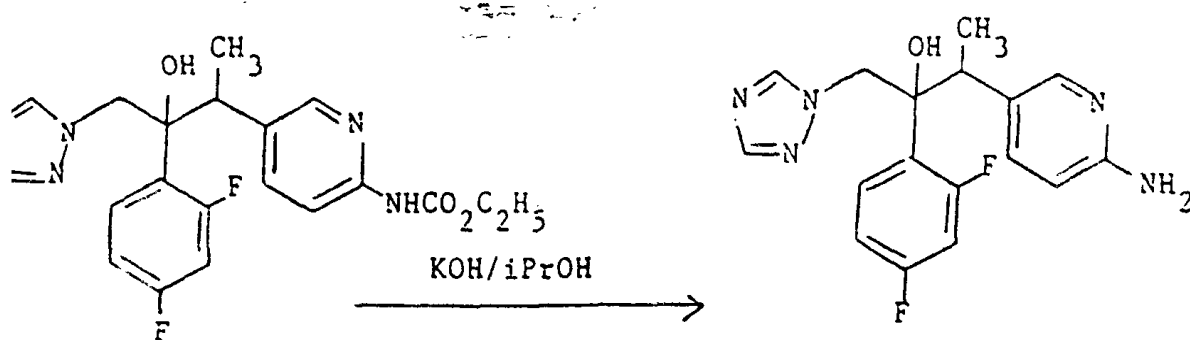
元素分析 $C_{20}H_{21}F_2N_5O_3$:

实测值: C, 57.81; H, 5.00; N, 16.46;

计算值: C, 57.55; H, 5.07; N, 16.78%.

实施例 22

3 - (2 - 氨基吡啶 - 5 - 基) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2.



将实施例 21 产物 (70 mg) 溶于 4 ml 含有 4 滴 50% 氢氧化钠水溶液的异丙醇中, 然后加热回流 4 小时, 继之蒸发, 在残留物中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯提取数次, 合并有机提取液, 用水

洗涤，干燥 (MgSO₄)，蒸掉溶剂，得到无形泡沫状题目化合物 (49 mg)。

N.M.R. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1.06 (d, 3H, J = 7.12 Hz, CH₃), 3.23 (q, 1H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 3.93 and 4.77 (d, 1H, J = 14.2 Hz, CH₂), 4.63 (broad s, 2H, NH₂), 6.54 (d, 1H, J = 8.5 Hz, pyridine H-3), 6.75 (m, 2H, H_{arom}), 7.45 (m, 1H, H_{arom}), ca. 7.70 (m, 1H, pyridine H-4), 7.71 and 7.76 (s, 1H, triazole H), 8.04 (s, 1H, pyridine H-6) p.p.m.

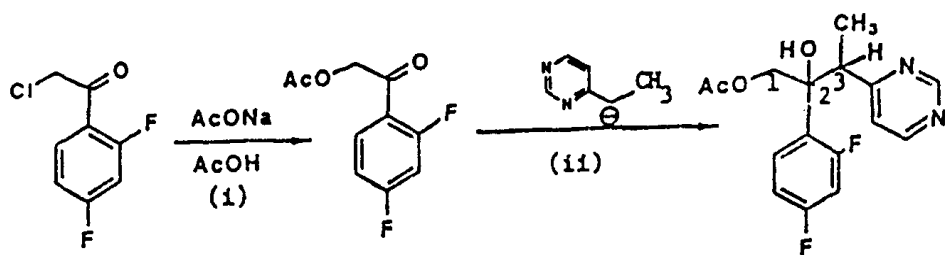
实施例 23.

(一) - (2R, 3S) - 2 - (2, 4-二氟苯基) - 3 - (嘧啶-4-基) - 1 - (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁醇-2.

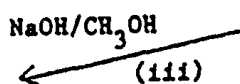
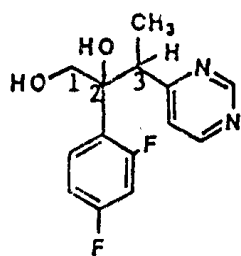
(i) 2-乙酰氧基-2', 4'-二氟乙酰苯将 2-氯-2', 4'-二氟酰苯 (19.0 g) 和无水乙酸钠 (16.4 g) 的乙酸 (5.0 ml) 溶液加热回流 4 小时，然后蒸发。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分离有机层，用碳酸氢钠溶液洗涤，干燥 (Na₂SO₄)。蒸除溶剂，得到一油状物，用己烷研磨，滤出生成的固体，用己烷洗涤，干燥，得到题目化合物 (16.2 g)，m. p. 54 - 56 °C.

(ii) (±) - (2R, 3S) 和 (2S, 3R) - 1-乙酰氧基-2 - (2, 4-二氟苯基) - 3 - (嘧啶-4-基) 丁醇-2.

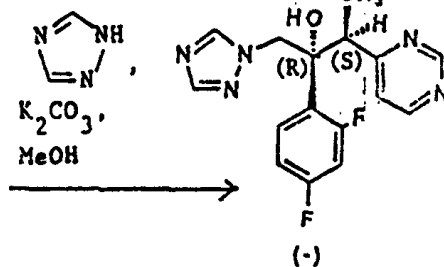
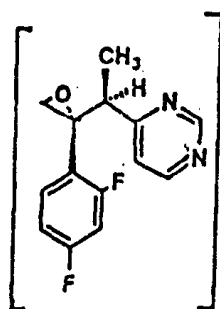
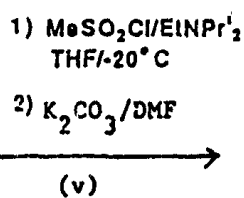
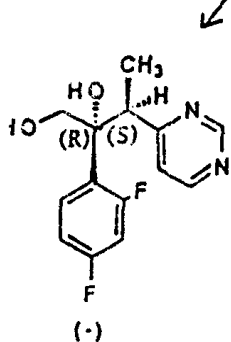
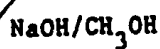
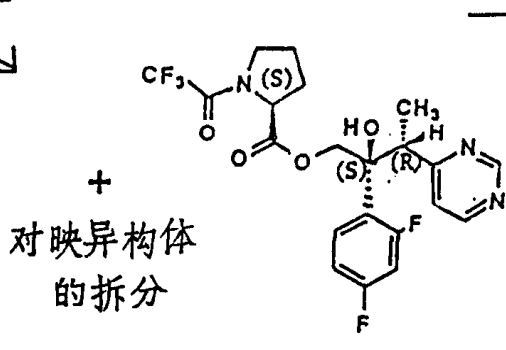
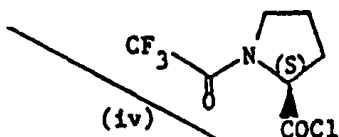
按实施例 3 所述方法，先用正丁基锂 (188 ml, 1.6 M 己烷溶液)，再用 4-乙基嘧啶 (32.4 g) 处理二异丙胺 (30.3 g) 的无水四氢呋喃 (400 ml) 溶液。在 -40 °C 至 -50 °C，搅拌下，用 0.58 小时，加入部分 (i) 产物 (64.0 g) 的无



对映异构体非对映异构对
 $(2S, 3R)/(2R, 3S): (2S, 3S)/$
 $(2R, 3R)$ 约 4 : 1 的混合物



$(2S, 3R)/(2R, 3S)$
对映异构对



水四氢呋喃 (400 ml) 溶液, 然后加入乙酸 (30 ml), 并使该溶液温热至室温, 加入醚 (1000 ml) 和水 (1000 ml), 振摇该混合物, 分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 蒸除溶剂, 残留物经硅胶层析, 用醚/己烷 (1:4) 洗脱, 得到起始原料酮, 用醚/己烷 (1:1) 进一步洗脱, 并逐渐降低己烷的比例, 直到采用纯醚为止, 得到一由题目化合物的 (±) 对映异构体混合物及对映异构体的 (2R, 3R) - 和 (2S, 3S) - 非对映异构对组成的半固体. 加入醚, 直到得到一澄清溶液, 然后加入己烷 (20% 体积). 将该混合物冷却, 滤出所生成的固体; 用己烷洗涤, 干燥, 得到题目化合物的 (±) 对映异构体混合物 (23.3 g), m. p. 102 - 103.5 °C.

元素分析 C₁₆H₁₆F₂N₂O₃:

实测值: C, 59.68; H, 5.09; N, 8.55;

计算值: C, 59.62; H, 5.00; N, 8.69%.

(iii) (±) - (2R, 3S) 和 (2S, 3R) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (嘧啶 - 4 - 基) 丁二醇 - 1, 2.

搅拌下, 用 0.25 小时, 将 2N 氢氧化钠溶液 (40 ml) 加到部分 (iii) 产物 (23.3 g) 的甲醇 (80 ml) 溶液中, 再连续搅拌 0.25 小时, 加入水 (150 ml), 将该混合物冷却, 滤出固体, 用水洗涤, 干燥, 得到题目化合物 (17.4 g), m. p. 148.5 - 150.5 °C.

元素分析 C₁₄H₁₄F₂N₂O₂:

实测值: C, 59.80; H, 5.09; N, 10.12;

计算值: C, 60.00; H, 5.04; N, 10.00%.

(iv) (-) - (2R, 3S) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (嘧啶 - 4 - 基) 丁二醇 - 1, 2.

将部分 (i i i) 产物 (16.7 g) 和吡啶 (8.7 ml) 溶于无水二氯甲烷 (50 ml) 中, 冰冷却下, 用 0.5 小时, 滴加 (S) - N - (三氟乙酰基) 脯氨酸 (7.2 ml, 1.0 M 的二氯甲烷溶液), 将该溶液搅拌 0.5 小时, 然后蒸掉二氯甲烷, 加入乙酸乙酯和水, 用 2 N 盐酸将该混合物酸化至 PH 3, 分离有机层, 依次用 0.1 N 盐酸和水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄), 蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析, 用己烷/醚/二乙胺 (65:30:5) 洗脱, 将初始含有产物的洗脱液合并, 蒸发, 残留物在二异丙醚中结晶, 得到题目化合物 (2R, 3S) - 对映体的 (S) - N - (三氟乙酰基) 脯氨酸酯, (4.78 g), m. p. 91 - 92 °C.

进一步洗脱该柱, 所得洗脱液含有以 (S) - N - (三氟乙酰基) 脯氨酸酯形式出现的上述 (2R, 3S) - 和 (2S, 3R) 对映体的混合物. 合并适宜的洗脱液, 蒸发, 将该处理与通过蒸发前述结晶母液而得的残留物合并, 将合并后的混合物溶于少许二异丙醚中, 该溶液用纯净的 (2R, 3S) - 产物的结晶接种, 冷却 4 小时, 过滤, 又得到 1.90 g 纯净 (2R, 3S) 对映体的 (S) - N - (三氟乙酰基) 脯氨酸酯.

通过 X - 光结晶图证实了该产物的绝对立体化学.

将题目化合物的上述酯 (6.0 g) 溶于甲醇 (28 ml) 中, 加入 2 N 氢氧化钠溶液 (14 ml), 0.25 小时后, 加入水 (100 ml), 将该混合物在冰中冷却 1 小时, 滤出固体, 用水洗涤, 干燥, 得到题目化合物, (2.5 g), m. p. 147.5 - 148.5 °C.

元素分析 C₁₄H₁₄F₂N₂O₂:

实测值: C, 59.94; H, 5.16; N, 9.97;

计算值: C, 60.00; H, 5.04; N, 10.00%.

(V) (-) - (2R, 3S) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 3 - (咪啉 - 4 - 基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁醇 - 2 .

将部分 (iv) 产物 (2.35) 和二异丙基乙胺 (2.38 g) 溶于无水四氢呋喃 (30 ml) 中, 在干燥的氮气氛下, 于 -10 至 -20 °C, 搅拌下, 加入甲磺酰氯 (1.15 g), 将该溶液在同一温度搅拌 1 小时, 加入无水碳酸钾 (7.0 g) 和无水 N, N 二甲基甲酰胺 (25 ml), 将该混合物在室温搅拌 1.5 小时, 然后在水和醚之间分配, 分离有机层, 用水洗涤, 干燥 (Na₂S₂O₄), 蒸除溶剂, 将所得到的油立即溶于甲醇 (50 ml), 加入 1H - 1, 2, 4 - 三唑 (6.0 g) 和无水碳酸钾 (6.0 g), 将该混合物在 60 °C 加热搅拌 40 小时, 然后蒸发, 残留物在乙酸乙酯 / 醚 (1 : 1) 和水之间分配, 分离有机层, 用水洗涤, 干燥 (Na₂S₂O₄), 蒸除溶剂, 残留物经硅胶层析, 先用乙酸乙酯洗脱得到含杂质的洗脱液, 继之, 再用乙酸乙酯 / 甲醇 (20 : 1) 洗脱, 经合并, 蒸发适宜的洗脱液后, 得到题目化合物, (0.87 g), m. p. 55 - 58 °C, [α]_D²⁵ = -65.1° (用甲醇结晶, 55%).

N.M.R. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1.13 (d, 3H, J = 7.12 Hz, CH₃), 3.68 (q, 1H, J = 7.12 Hz, CHCH₃), 4.16 和 4.78 (d, 1H, J = 14.1 Hz, CH₂), 6.60 (s, 1H, OH), 6.82 (m, 2H, H_{arom}), 7.44 (d, 1H, J = 5.0 Hz, 咪啉 H-5), 7.57 (m, 1H, H_{arom}), 7.61 和 7.96 (s, 1H, 三唑 H), 8.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz, 咪啉 H-6), 9.17 (s, 1H, 咪啉 H-2) p.p.m.

在上述实施例中分离非对映异构对 B 时，它是 (2 R, 3 S) 和 (2 S, 3 R) 非对映异构体的混合物。