

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 3 月 13 日 (13.03.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/036897 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 233/72 (2006.01) A61K 31/4166 (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)
C07D 233/86 (2006.01) A61P 5/28 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/082273

(22) 国际申请日: 2013 年 8 月 26 日 (26.08.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210323870.3 2012 年 9 月 4 日 (04.09.2012) CN

(71) 申请人: 上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 吕贺军 (LU, Hejun); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。孙飘扬 (SUN, Piaoyang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。费洪博 (FEI, Hongbo); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。蒋宏健 (JIANG, Hongjian); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。王浩蔚 (WANG, Haowei); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。董庆 (DONG,

Qing); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

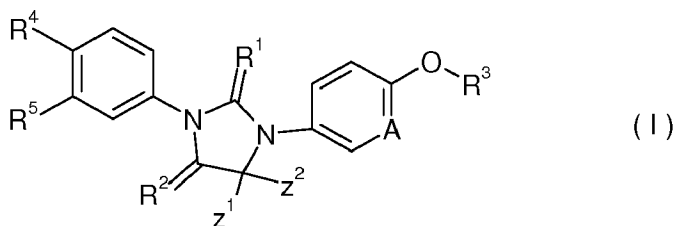
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: IMIDAZOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS THEREOF, AND THEIR APPLICATIONS IN MEDICINE

(54) 发明名称: 咪唑啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: New imidazoline derivatives represented by formula (I), preparation methods thereof, pharmaceutical compositions comprising such derivatives, and applications of such derivatives in preparing androgen receptor antagonists and medicaments for treating diseases such as prostate cancer.

(57) 摘要: 一种如通式 (I) 所示的新的咪唑啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。

咪唑啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

5 本发明涉及一类新的咪唑啉类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为雄激素受体拮抗剂和制备治疗和预防前列腺癌等疾病的药物中的用途。

背景技术

10 前列腺癌是西方男性最常见的癌症，过高的发生率使其成为第三大癌症致死的病因。根据全球癌症统计，2008 年男性中前列腺癌的发生率高达 90 多万例，仅次于肺癌及支气管癌(1,095,200)，死亡率近 26 万例，约占癌症总死亡率的 6%。当癌症被局限在原位、可治愈的早期阶段时，可以通过 PSA (prostate specific antigen, 前列腺特异性抗原)的检测而得到诊断并通过手术切除或放射治疗而治愈。多数前列腺癌患者在一定时期内对雄激素阻断治疗(androgen deprivation therapy, ADT)有效，其主要机理在于降低雄激素的水平，可以阻断或降低前列腺癌的雄激素受体(15 androgen receptor, AR)的活性，从而抑制雄激素依赖的信号通路的激活。然而几乎所有的患者病情都发展为“雄激素抵抗型前列腺癌”(castration-resistant prostate cancer, CRPC)。

20 AR 信号在前列腺癌的发生发展过程中是必需的，雄激素迟钝综合征和脊髓延髓肌肉萎缩症患者缺乏 AR 信号通路或 AR 信号微弱，会导致前列腺发育不良，不会发生癌症。从雄激素敏感型前列腺癌发展到激素抵抗型前列腺癌(HRPC)，AR 的表达及其信号通路仍保持完整不变。遗传和后生遗传变异显示前列腺肿瘤的 AR 生长信号依然活跃，因此，他们仍是“激素”治疗的目标。新的治疗策略和新的药物更加有效地阻滞 AR 信号，产生极为有效的临床效果。

25 AR 基因位于染色体 Xq11-12，属于配体激活的核转录因子超家族中类固醇受体家族。AR 包含 4 个功能区：N 端转录激活区(AF-1 位点)，DNA 结合区(含两个锌指结构)，铰链区(含核定位信号)和 C 端配体结合区(AF-2 位点)。正常情况下，AR 在胞浆中，与热休克蛋白(HSPs)90、70、56 和 23 结合，形成稳定的适于雄激素结合的三级结构。当雄激素和 AR 结合，HSPs 从 AR 解离，游离的 AR 二聚化，30 继而酪氨酸激酶磷酸化，AR 入核，与雄激素反应元件结合，位于靶基因启动子和增强子位点的雄激素反应元件招募共调控蛋白并形成有活性的转录复合物。共调控蛋白在 AR、起始前复合物、RNA 聚合酶间形成桥梁。共激活剂可以招募蛋白复合物到 DNA 上，改变染色体结构，形成一个转录活化的构象，促进基因转录。而共抑制剂介导染色体的压缩并使转录沉默。

35 有 25%-30%的 HRPC 患者发生 AR 基因扩增，而初期前列腺癌患者的 AR 基因扩增率很低(1%-2%)，提示 AR 基因扩增与 HRPC 的发展相关。AR 基因扩增突

出了在雄激素剥夺的环境下肿瘤发展过程中持续的 AR 信号的强烈的选择压力,并为更加有效的 AR 信号抑制的发展提供了动力。AR 点突变会改变配体的特异性,比如突变的 AR 蛋白可以被非雄激素配体如抗雄激素因素激活。

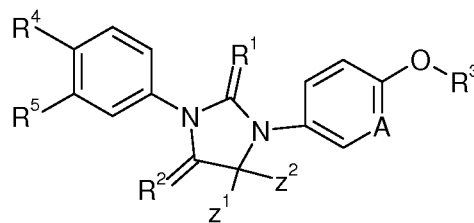
比卡鲁胺(商标名:康士德)是最常用的抗雄激素物质,尽管它对激素敏感性前列腺癌中的 AR 具有抑制作用,但当癌症变成激素抵抗性时,比卡鲁胺不能有效地抑制 AR 的活性。而 Medibation 公司开发的新型雄激素受体拮抗剂 MDV-3100 可以有效地抑制雄激素与 AR 蛋白结合,阻断 AR 的入核作用和配体-受体复合物的共激活剂的招募。同时,目前未发现其在 AR 过表达的肿瘤中会转变为激动剂反而促进肿瘤的生长。2012 年 5 月 21 号,MDV-3100 进入预注册阶段。

目前公开了一系列的雄激素受体拮抗剂的专利申请,其中包括 WO2010092371、WO2011008543、WO2012011840 或 WO2012015723 等。

尽管目前已公开了一系列的治疗前列腺癌的雄激素受体拮抗剂,但仍需要开发新的具有更好的药效的化合物,经过不断努力,本发明设计具有通式(I)所示的结构化合物,并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物,以及它们的互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式和可药用的盐,以及代谢产物和代谢前体或前药。



(I)

其中:

A 为-CR'或 N;

R'为氢原子、卤素、烷基、环烷基或杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、烷基、烷氧基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;

Z¹或 Z²各自独立地为烷基;或者,Z¹和 Z²与其相连接的 C 原子一起形成一个环烷基或杂环基;

R¹或 R²各自独立地选自 S 或 O;

R³选自烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-S(O)_mR⁶,其中所述烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳

基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；其中所述烷基进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；

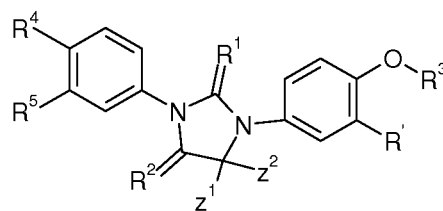
R^4 或 R^5 各自独立地选自氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟基、卤素、烷氧基或卤代烷氧基；

R^6 为氢原子、烷基、烯基、炔基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

m 为 0、1 或 2。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(II) ;

其中 R' 为氢原子或卤素， Z^1 、 Z^2 、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 的定义如通式(I)中所述。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 A 为 N。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 A 为 -CR'；R' 为卤素。

5 在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R¹ 为 S。

10 在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R² 为 O。

15 在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 Z¹ 或 Z² 各自独立地为甲基。

20 在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R⁴ 为氰基。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R⁵ 为卤代烷基。

25 在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R⁵ 为三氟甲基。

30 在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R³ 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氨基、烷基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-C(O)R⁶ 或 -C(O)OR⁶ 的取代基所取代；其中所述的烷基进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶ 或 -C(O)OR⁶ 的取代基所取代，其中所述环
35 烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；

R^6 、 R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基的取代基所取代；且

5 m 为 2。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为烷基，所述的烷基进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；

R^6 、 R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基的取代基所取代；且

15 m 为 2。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为烷基，所述的烷基进一步被一个或多个羟基所取代。

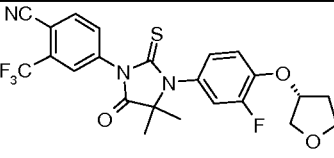
20

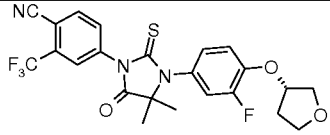
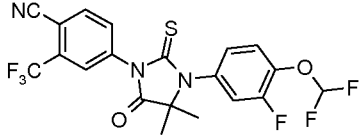
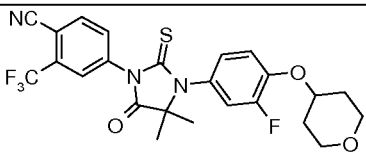
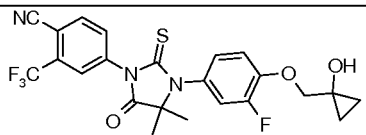
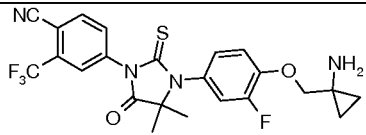
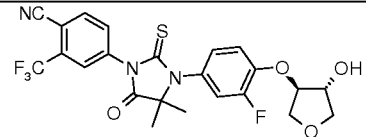
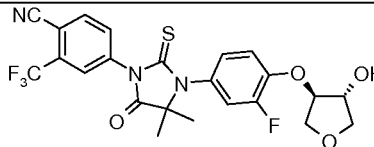
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为杂环基，所述杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、氨基、烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；

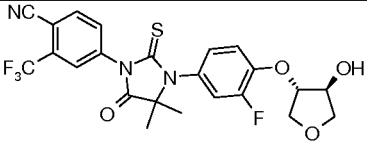
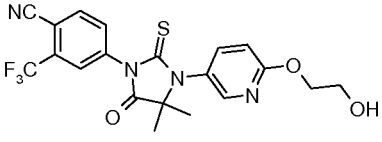
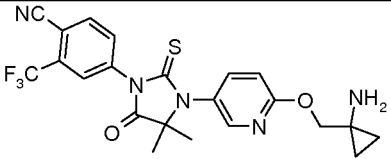
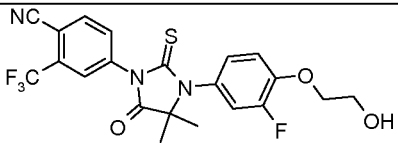
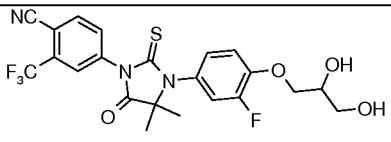
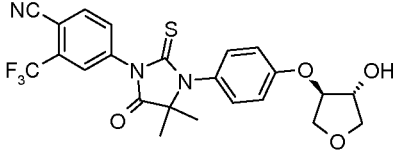
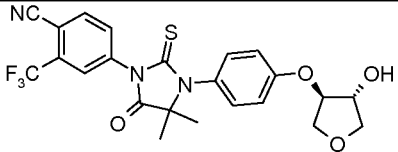
25 R^6 、 R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基；且

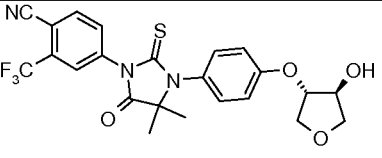
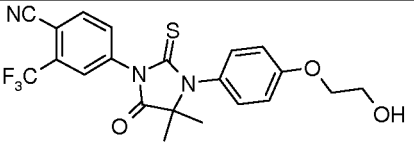
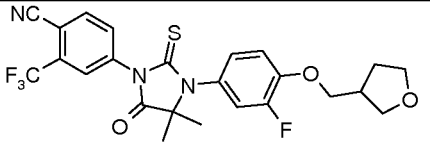
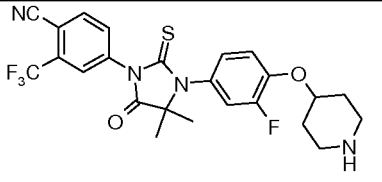
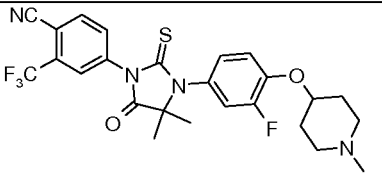
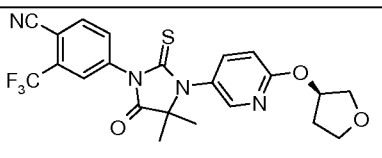
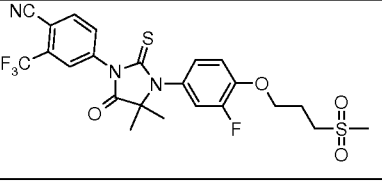
m 为 2。

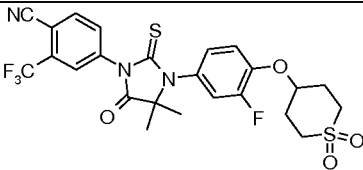
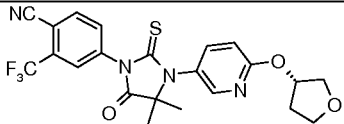
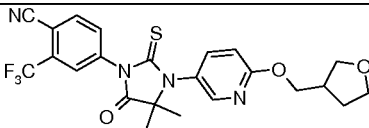
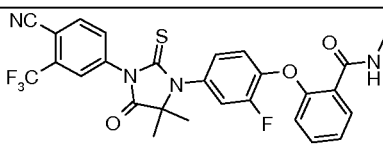
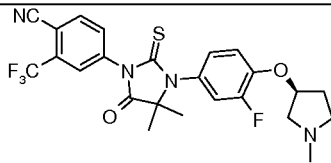
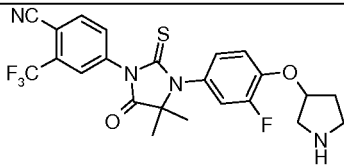
本发明的典型化合物包括，但不限于：

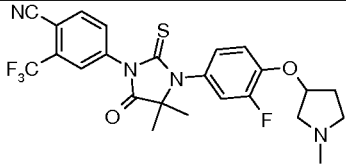
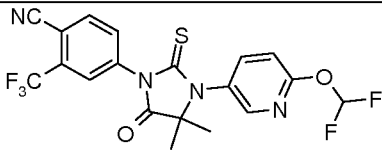
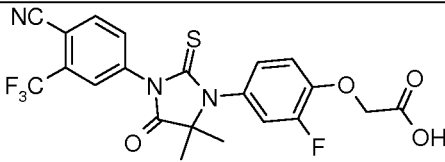
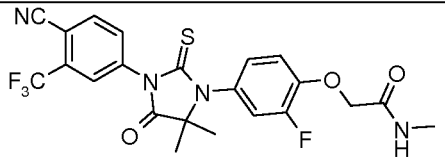
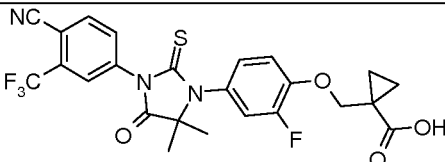
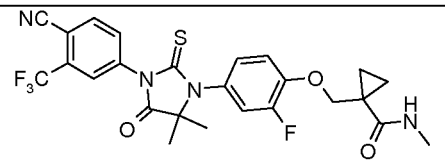
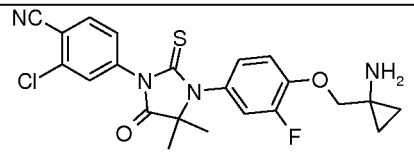
实施例编号	化合物结构与命名
1	
	(R)-4-(3-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

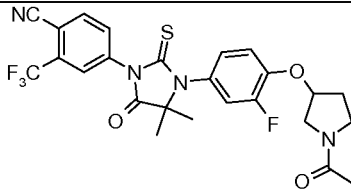
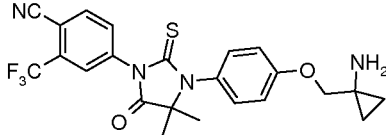
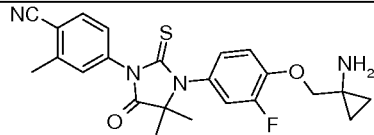
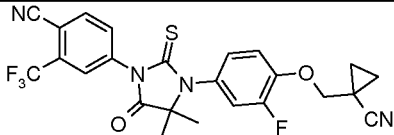
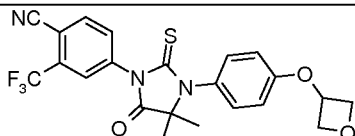
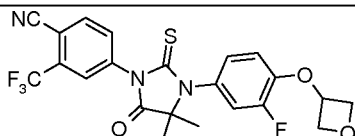
2	 <i>(S)</i> -4-(3-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
3	 4-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
4	 4-(3-(3-氟 4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
5	 4-(3-(3-氟 4-((1-羟基环丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
6	 4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
7	 4-(3-(3-氟-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> /3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
8	 4-(3-(3-氟-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

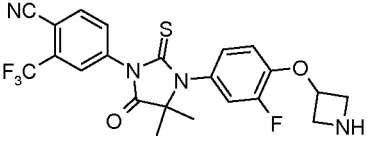
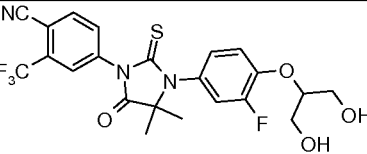
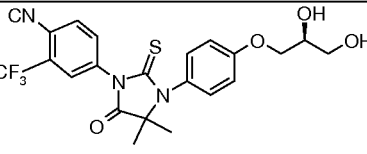
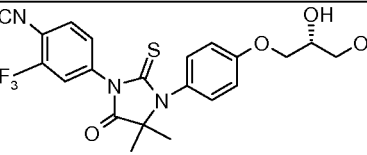
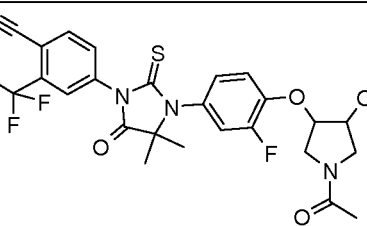
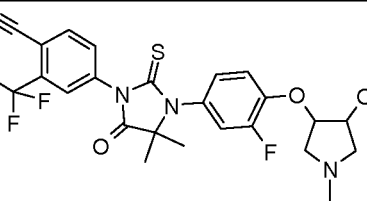
9	
	4-(3-(3-氟-4-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
10	
	4-(3-(6-(2-羟乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
11	
	4-(3-(6-((1-氨基环丙基)甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
12	
	4-(3-(3-氟-4-(2-羟乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
13	
	4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
14	
	4-(3-(4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> /3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
15	
	4-(3-(4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

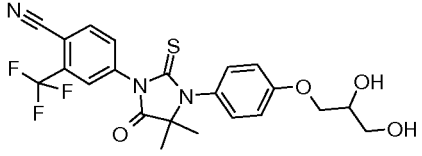
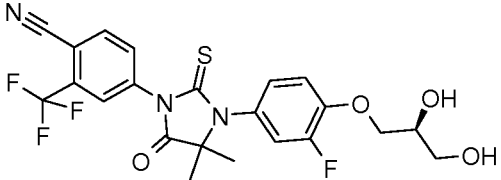
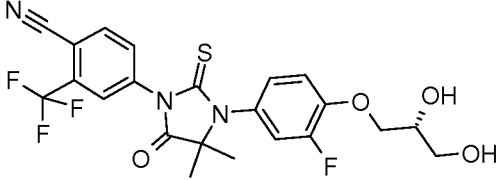
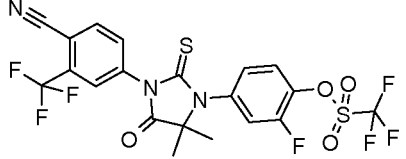
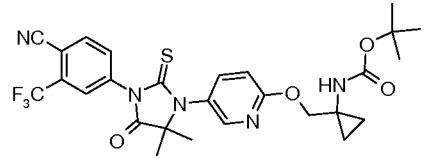
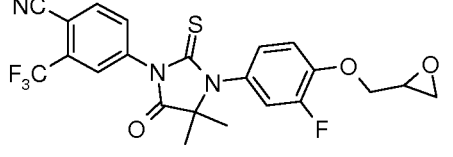
16	
	4-(3-(4-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
17	
	4-(3-(4-(2-羟乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
18	
	4-(3-(3-氟-4-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
19	
	4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
20	
	4-(3-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
21	
	(<i>R</i>)-4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
22	

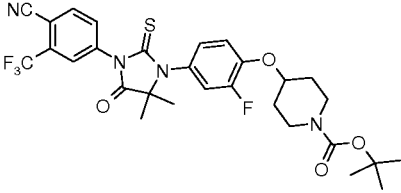
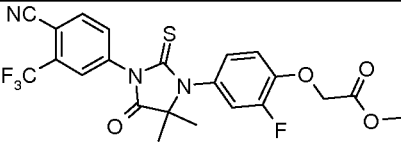
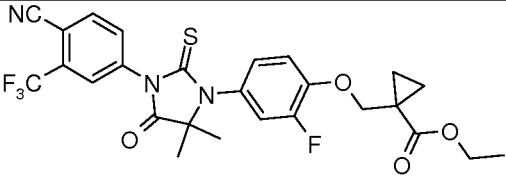
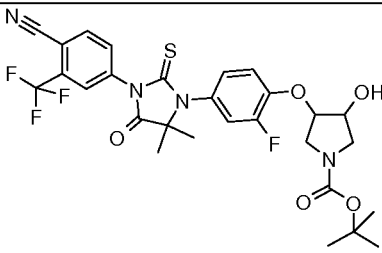
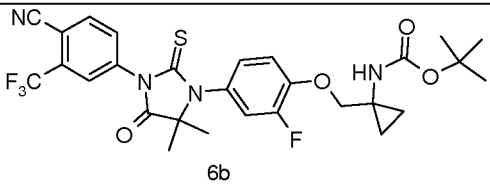
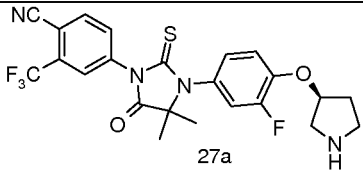
	4-(3-(3-氟-4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
23	
	4-(3-(3-氟-4-(4-二氧代噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
24	
	(S)-4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
25	
	4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
26	
	2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基苯甲酰胺
27	
	(S)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
28	
	4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

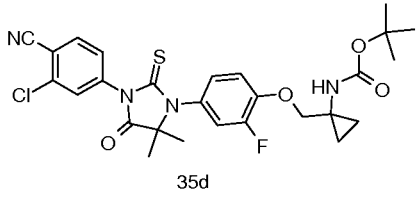
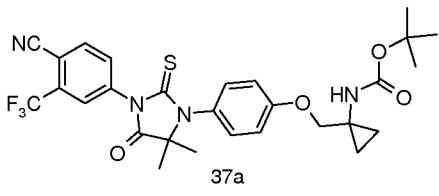
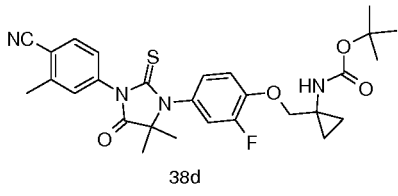
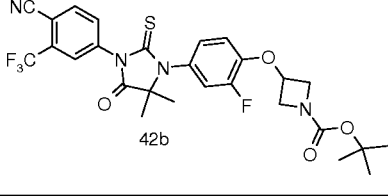
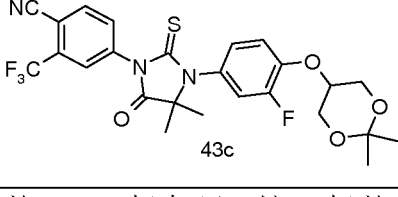
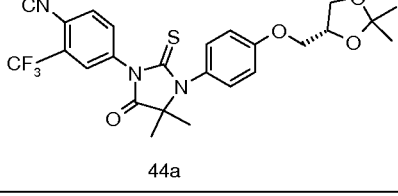
29	 4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
30	 4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
31	 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸
32	 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基乙酰胺
33	 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙甲酸
34	 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)-N-甲基环丙甲酰胺
35	

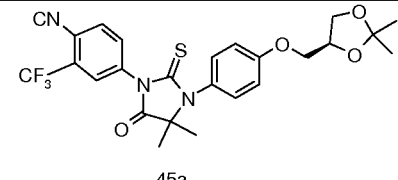
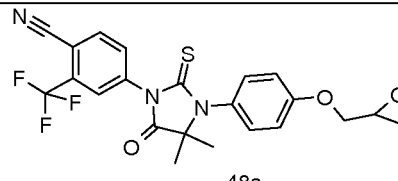
	4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈
36	
	4-(3-(4-(1-乙酰基四氢吡咯-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
37	
	4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
38	
	4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈
39	
	4-(3-(4-((1-氰基环丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
40	
	4-(4,4-二甲基-3-(4-(氧杂环丁烷-3-氧基)苯基)-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
41	
	4-(3-(3-氟-4-(氧杂环丁烷-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

42	 4-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
43	 4-(3-(4-(1,3-二羟基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
44	 (S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
45	 (R)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
46	 4-(3-(4-((1-乙酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
47	 4-(3-(3-氟-4-((4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

48	 4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
49	 (<i>S</i>)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
50	 (<i>R</i>)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
51	 4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯基 三氟甲磺酸酯
11a	 1-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)环丙基氨基甲酸叔丁酯
13a	 4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

19b	 4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸叔丁酯
31a	 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯
33b	 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙甲酸乙酯
46b	 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
6b	 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯
27a	 (S)-4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

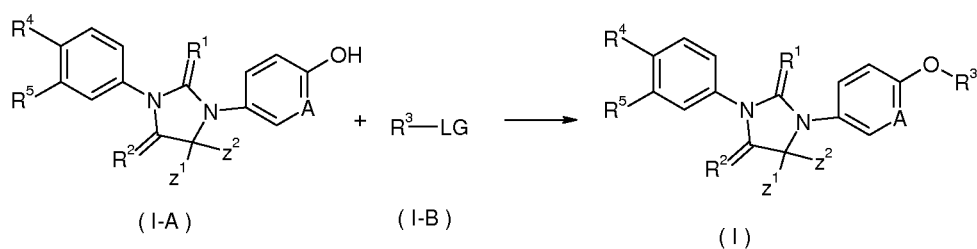
35d	 35d 1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯
37a	 37a 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯
38d	 38d 1-((4-(3-(4-氰基-3-甲基苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯
42b	 42b 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
43c	 43c 4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
44a	 44a (R)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

45a	 45a
	(S)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基) 苯腈
48a	 48a
	4-(4,4-二甲基-3-(4-(环氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐。

本发明还提供合成化合物的中间体，如上所述的化合物 11a, 13a, 19b, 31a, 33b, 46b, 6b、27a、35d、37a、38d、42b、43c、44a、45a、48a，可以做为合成相应化合物的中间体。例如 11a 可以做为合成化合物 11 的中间体，13a 可以做为合成化合物 13 的中间体，其它类推。

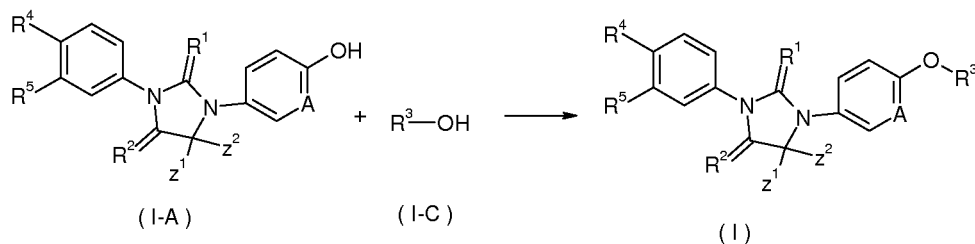
本发明涉及一种制备如上所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在碱性条件下反应，得到通式(I)化合物；

其中：LG 为离去基团，优选卤素或对甲苯磺酰氧基；A、Z¹、Z²、R¹~R⁵ 的定义如通式(I)中所述。

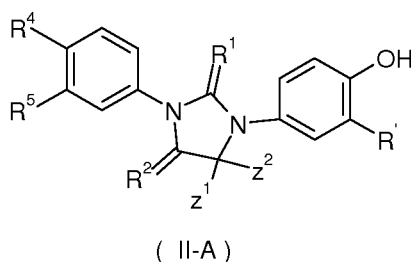
本发明涉及一种制备如上所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-C)化合物在三苯基膦或三正丁基膦、偶氮二甲酸酯(优选 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二甲酸二异丙酯)存在下, 发生缩和反应得到通式(I)化合物;

5 其中: A、Z¹、Z²、R¹~R⁵的定义如通式(I)中所述。

本发明涉及一种通式(IIA)所示的化合物:



可作为合成通式(II)所示的化合物的中间体, 其中:

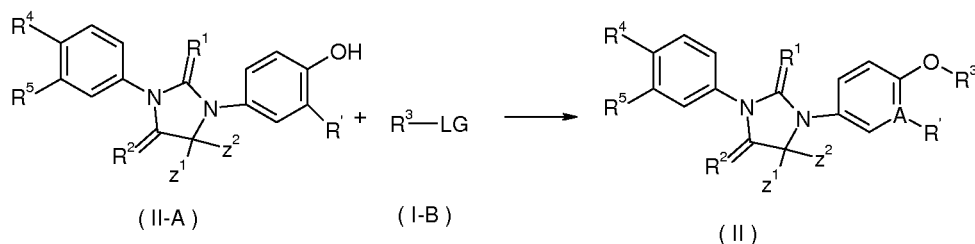
10 R'为氢原子、卤素、烷基、环烷基或杂环基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、烷基、烷氧基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代; R'优选氢原子或卤素;

Z¹或Z²各自独立地为烷基; 或者, Z¹和Z²与其相连接的C原子一起形成一个环烷基或杂环基;

15 R¹或R²各自独立地选自S或O; 且

R⁴或R⁵各自独立地选自氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟基、卤素、烷氧基或卤代烷氧基。

本发明涉及一种制备如上所述的通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法, 该方法包括以下步骤:

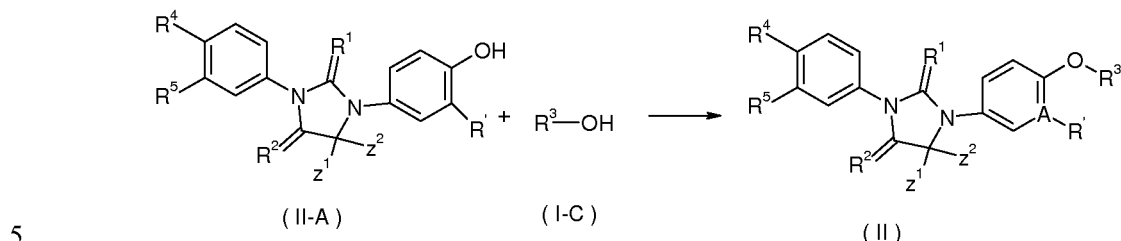


通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在碱性条件下反应, 得到通式(II)化合物;

其中: LG 为离去基团, 优选卤素或对甲苯磺酰氧基; A、Z¹、Z²、R'、R¹~

25 R⁵的定义如通式(I)中所述。

本发明涉及一种制备如上所述的通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-C)化合物在三苯基膦或三正丁基膦、偶氮二甲酸酯(优选 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二甲酸二异丙酯)存在下，发生缩和反应得到通式(II)化合物；

其中：A、Z¹、Z²、R'、R¹~R⁵的定义如通式(I)中所述。

10

进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的如通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐和其可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

15

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备雄激素受体调节剂中的用途。

20

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备雄激素受体拮抗剂中的用途。

25

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为调节雄激素受体活性的药物；优选作为拮抗雄激素受体活性的药物。

30

本发明的另一方面涉及一种调节雄激素受体活性的方法，优选拮抗雄激素受体活性的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外

消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗或预防由雄激素受体介导的病症的药物中的用途，其中由雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、艾滋病或恶病质的病症，优选为乳腺癌或前列腺癌，更优选为前列腺癌，最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防由雄激素受体介导的病症的方法，其中由雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、艾滋病或恶病质的病症，优选为乳腺癌或前列腺癌，更优选为前列腺癌，最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为治疗或预防由雄激素受体介导的病症的药物，其中由雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、艾滋病或恶病质的病症，优选为乳腺癌或前列腺癌，更优选为前列腺癌，最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于男性避孕的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为男性避孕的药物。

本发明的另一方面涉及一种使男性避孕的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

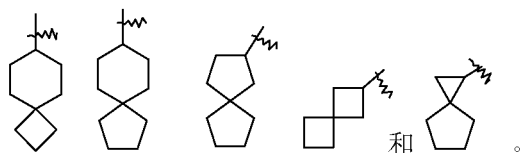
发明的详细说明

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选

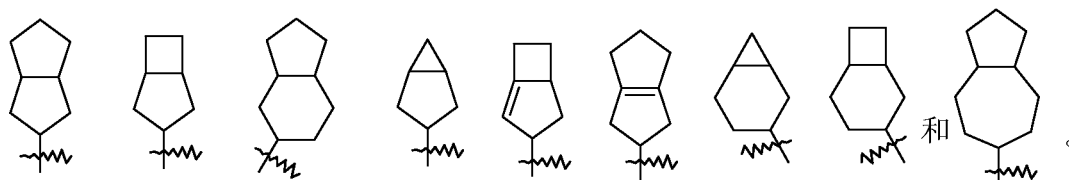
含有 1 至 10 个碳原子的烷基, 更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基, 及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基, 非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基可以在任何可使用的连接点上被取代, 优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 其包括 3 至 20 个碳原子, 优选包括 3 至 12 个碳原子, 更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子, 最优选环烷基环包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

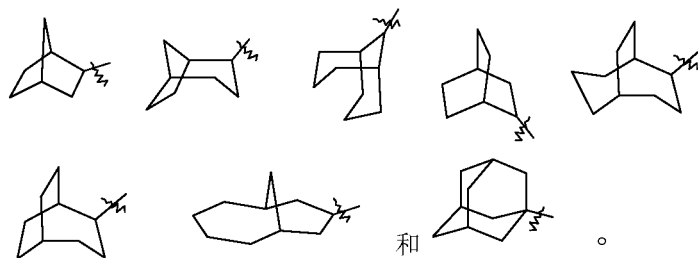
“螺环烷基”指 5 至 20 元, 单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基, 优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含



“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含



“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含



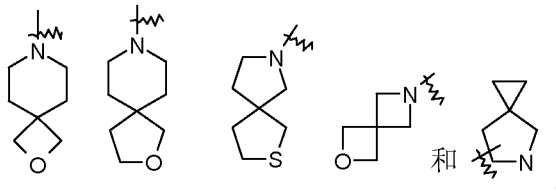
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

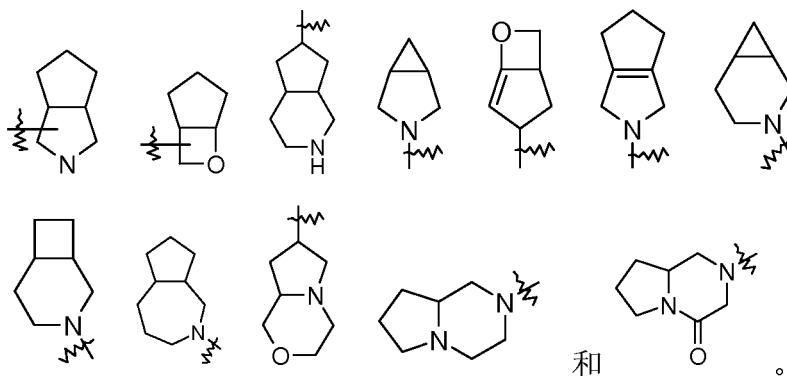
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $\text{S}(\text{O})_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$ 或 $-\text{S}-\text{S}-$ 的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选杂环烷基环包含 3 至 10 个环原子，最优选杂环烷基环包含 4 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢呋喃基、1,1-二氧代-四氢噻喃基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，

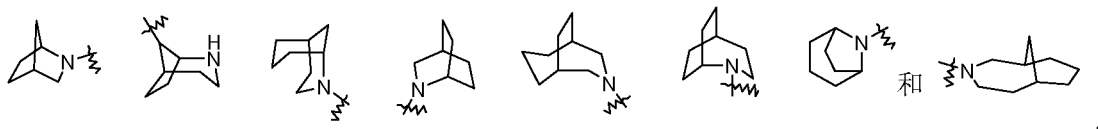
- 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实施例包含



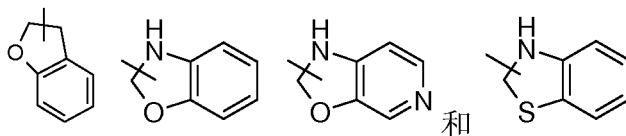
- “稠杂环基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含



- “桥杂环基”指 5 至 14 元, 任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实施例包含:

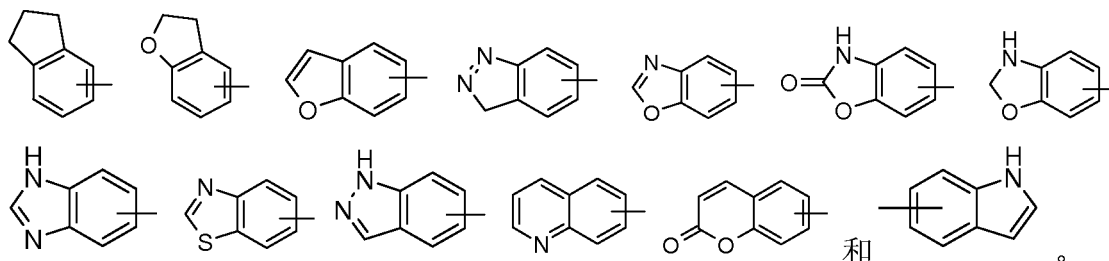


- 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂环基, 非限制性实施例包含:



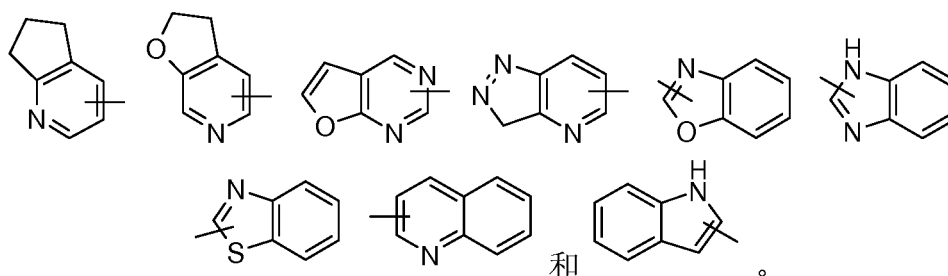
等。杂环基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元的芳基,更优选苯基和萘基,最优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,非限制性实施例包含:



芳基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的5至14元全碳单环或稠合多环基团,进一步包含1至4个杂原子的,其中杂原子选自一个或多个氧、硫或氮。优选为5至10元的杂芳基,更优选为5元至6元的杂芳基,甚至更优选呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,非限制性实施例包含:



杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、

巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，优选 C_{2-6} 烯基，更优选 C_{2-4} 烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

术语“炔基”指至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，优选 C_{2-6} 炔基，更优选 C_{2-4} 炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“羟烷基”指-(烷基)-OH，其中烷基的定义如上所述

“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基的定义如上所述。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“氧代”指=O。

“羧基”指-C(O)OH。

“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或(环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包

括该事件或环境发生或不发生地场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多 5 个,更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

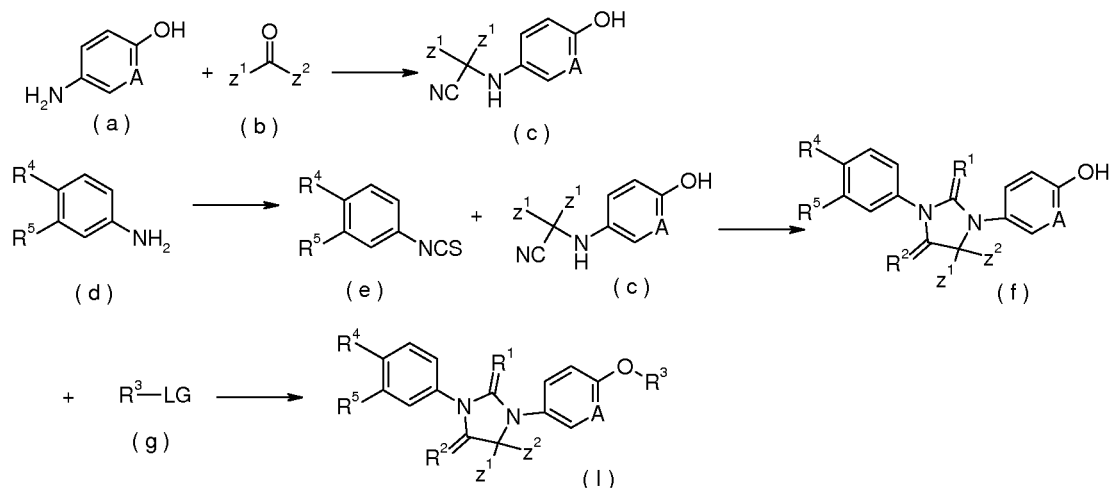
m 和 R⁶~R⁸ 的定义如通式(I)化合物中所述。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

本发明通式(I)所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用盐的制备方法,该方法包括以下步骤:

方案一:



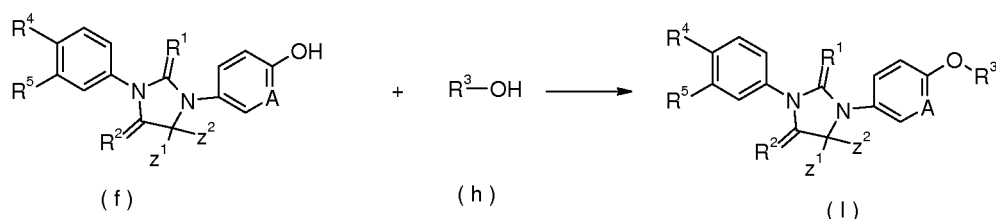
氨基化合物(a)在溶剂中与酮(b)、三甲基氰硅烷在三氟甲磺酸三甲基硅酯存在下反应得到氰基化合物(c); 苯胺化合物(d)在溶剂中与硫光气反应得到异硫氰基苯环化合物(e); 异硫氰基苯环化合物(e)在溶剂中与氰基化合物(c)进行环合反应,并在酸性条件下水解得到硫代咪唑啉化合物(f); 硫代咪唑啉化合物(f)在碱性条件下溶剂中与 LG 取代的 R³ 化合物(g)反应得到通式(I)化合物。其中 LG 为离去基团,优选卤素或对甲苯磺酰氧基; A、Z¹、Z²、R¹~R⁵ 的定义如通式(I)中所述。

酸性条件的试剂包括但不限于三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸或甲磺酸,优选为盐酸。

碱性的条件包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾或四丁基溴化铵;所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯,优选为碳酸铯,碳酸钾或氢氧化钾。

- 5 所用溶剂包括但不限于醋酸、乙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、正己烷、丙酮、甲醇、水,乙腈、二氯甲烷、甲苯, N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺。

方案二:



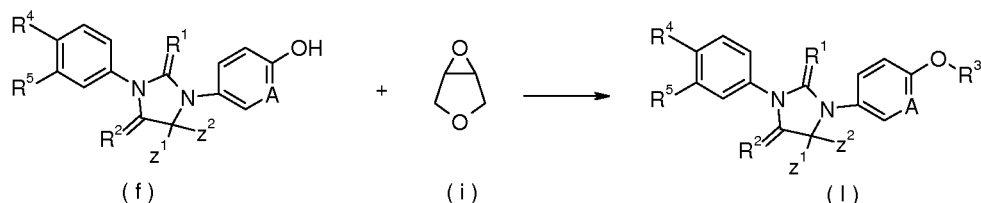
10

硫代咪唑啉化合物(f)与羟基取代的 R^3 化合物(h)在溶剂中、在三苯基膦或三正丁基膦、偶氮二甲酸衍生物(优选 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二甲酸二异丙酯)存在下,发生缩和反应得到通式(I)化合物。其中 A、 Z^1 、 Z^2 、 $R^1 \sim R^5$ 的定义如通式(I)中所述。

- 15 碱性的条件包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾或四丁基溴化铵;所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯,优选为碳酸铯,碳酸钾或氢氧化钾。

- 20 所用溶剂包括但不限于醋酸、乙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、正己烷、丙酮、甲醇、水,乙腈、二氯甲烷、甲苯, N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺。

进一步,本发明的方案三:



- 25 硫代咪唑啉化合物(f)在碱性条件下溶剂中与 3,4-环氧四氢呋喃(i)反应得到通式(I)化合物。其中 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 的定义如通式(I)中所述, R^3 为 4-羟基-四氢呋喃。

- 30 碱性的条件包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾或四丁基溴化铵;所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、

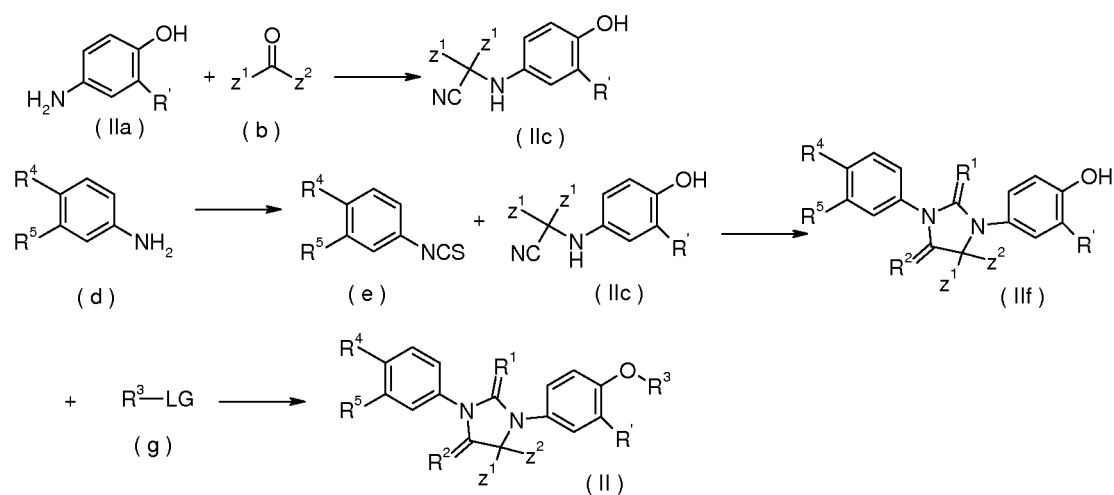
碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯, 优选为碳酸铯, 碳酸钾或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于醋酸、乙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、正己烷、丙酮、甲醇、水, 乙腈、二氯甲烷、甲苯, *N,N*-二甲基甲酰胺或 *N,N*-二甲基乙酰胺。

5

本发明通式(II)所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用盐的制备方法, 该方法包括以下步骤:

方案四:



10

氨基化合物(IIa)在溶剂中与酮(b)、三甲基氰硅烷在三氟甲磺酸三甲基硅酯存在下反应得到氰基化合物(IIc); 苯胺化合物(d)在溶剂中与硫光气反应得到异硫氰基苯环化合物(e); 异硫氰基苯环化合物(e)在溶剂中与氰基化合物(IIc)进行环合反应, 并在酸性条件下水解得到硫代咪唑啉化合物(IIf); 硫代咪唑啉化合物(IIf)在碱性条件下溶剂中与 LG 取代的 R^3 化合物(g)反应得到通式(II)化合物。其中 LG 为离去基团, 优选卤素或对甲苯磺酰氧基; Z^1 、 Z^2 、 R' 、 $R^1 \sim R^5$ 的定义如通式(II)中所述。

15

酸性条件的试剂包括但不限于三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸或甲磺酸, 优选为盐酸。

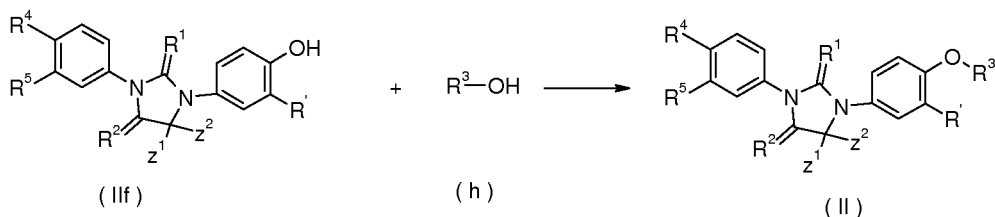
20

碱性的条件包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、*N,N*-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾或四丁基溴化铵; 所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯, 优选为碳酸铯, 碳酸钾或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于醋酸、乙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、正己烷、丙酮、甲醇、水, 乙腈、二氯甲烷、甲苯, *N,N*-二甲基甲酰胺或 *N,N*-二甲基乙酰胺。

25

方案五:

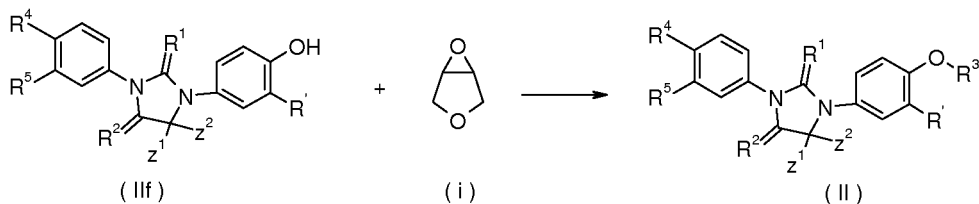


硫代咪唑啉化合物(IIf)与羟基取代的 R^3 化合物(h)在溶剂中、在三苯基磷或三正丁基磷、偶氮二甲酸衍生物(优选 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二甲酸二异丙酯)存在下,发生缩和反应得到通式(II)化合物。其中 Z^1 、 Z^2 、 R' 、 $R^1 \sim R^5$ 的定义如通式(II)中所述。

碱性的条件包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾或四丁基溴化铵;所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯,优选为碳酸铯,碳酸钾或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于醋酸、乙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、正己烷、丙酮、甲醇、水,乙腈、二氯甲烷、甲苯, N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺。

进一步,本发明的方案六:



硫代咪唑啉化合物(IIf)在碱性条件下溶剂中与 3,4-环氧四氢呋喃(i)反应得到通式(II)化合物。其中 Z^1 、 Z^2 、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 的定义如通式(II)中所述, R^3 为 4-羟基-四氢呋喃。

碱性的条件包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾或四丁基溴化铵;所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯,优选为碳酸铯,碳酸钾或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于醋酸、乙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、正己烷、丙酮、甲醇、水,乙腈、二氯甲烷、甲苯, N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照原

料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

Oxone 试剂指 $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ 。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

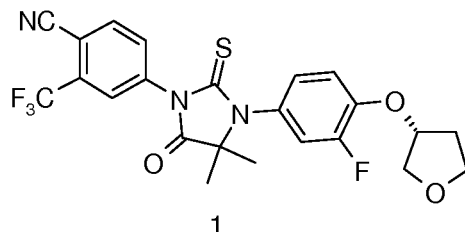
实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

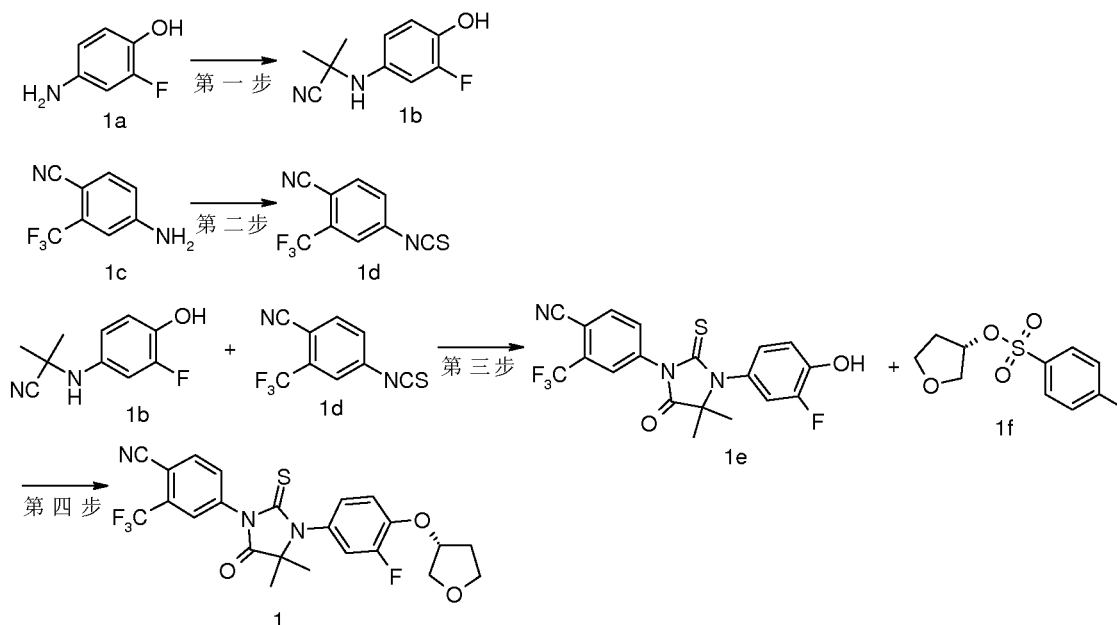
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：石油醚和乙酸乙酯体系，D：丙酮，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：二氯甲烷和丙酮体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节，D：正己烷和二氯甲烷体系，E：石油醚和乙酸乙酯体系。

实施例 1

(R)-4-(3-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



5



第一步

2-(3-氟-4-羟基苯胺)-2-甲基丙腈

将 4-氨基-2-氟苯酚 1a (6 g, 0.05 mol) 溶解于 90 mL 丙酮和二氯甲烷(V/V=1:2)混合溶剂中, 加入三甲基氰硅烷(9.4 mL, 0.07 mol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(0.4 mL, 2.30 mmol), 搅拌反应 2.5 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(3-氟-4-羟基苯胺)-2-甲基丙腈 1b (7.02 g, 棕色固体), 产率: 76.6%。

MS m/z (ESI): 194.4 [M+1]

15

第二步

4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-氨基-2-(三氟甲基)苯腈 1c (10 g, 0.05 mol) 溶解于 60 mL 正己烷和水 (V/V=1:1) 混合溶剂中, 冰浴 0~5℃ 下加入硫光气(4.6 mL, 0.06 mol), 加完后撤去冰浴, 升至室温反应 12 小时。补加硫光气(3.0 mL, 0.04 mol), 继续反应 24 小时。静置分层, 水层用正己烷和乙酸乙酯(V/V=10:1)混合溶剂(50 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题产物 4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈 1d (10 g, 浅棕色油状物), 产率: 80.8%。

第三步

4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

- 将 2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-甲基丙腈 1b (3 g, 15 mmol) 和 4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈 1d (4.20 g, 18 mmol) 溶解于 50 mL *N,N*-二甲基乙酰胺中, 搅拌反应 3 小时。加入 30 mL 甲醇和 30 mL 2 M 盐酸, 升至 70°C 反应 2 小时。冷却至室温, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (6 g, 白色固体), 产率: 91.7%。
- MS *m/z* (ESI): 424.3 [M+1]

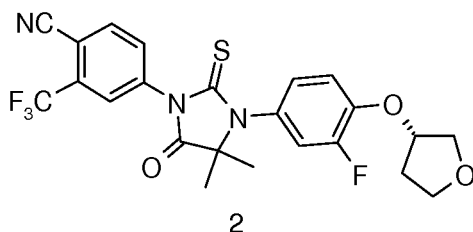
第四步

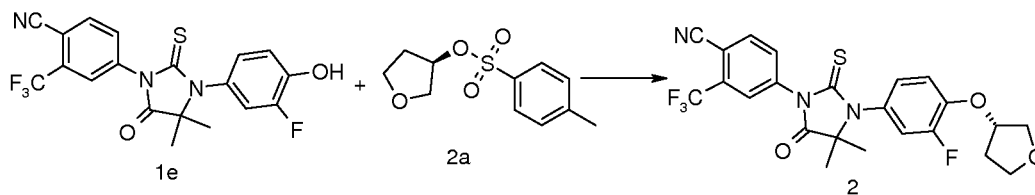
(*R*)-4-(3-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

- 将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (80 mg, 0.19 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入(*S*)-四氢呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 1f (92 mg, 0.38 mmol, 采用专利申请“US2003/153752 A1”公开的方法制备而得), 碳酸铯(186 mg, 0.57 mmol) 和 1 mL *N,N*-二甲基乙酰胺, 升至 50°C 反应 3 小时。冷却至室温, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*R*)-4-(3-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1 (63 mg, 白色固体), 产率: 67.6%。
- MS *m/z* (ESI): 494.4 [M+1]
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 3H), 5.00-5.03 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 2

(*S*)-4-(3-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (80 mg, 0.19 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 (*R*)-四氢呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 2a (92 mg, 0.38 mmol, 采用公知的方法文献“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 54(12), 4092-4108”制备而得), 碳酸铯 (186 mg, 0.57 mmol) 和 3 mL *N,N*-二甲基乙酰胺, 升至 60°C 反应 2 小时。冷却至室温, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (*S*)-4-(3-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 2 (73 mg, 浅黄色固体), 产率: 77.9%。

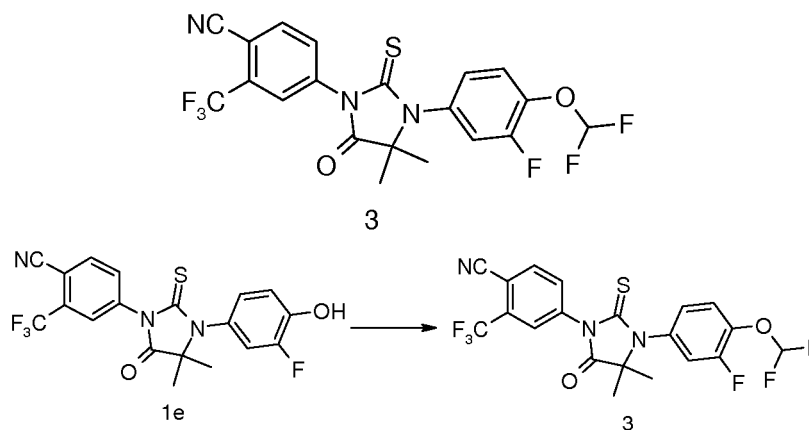
MS *m/z* (ESI): 494.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.06 (m, 2H), 7.84 (q, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04-7.03 (m, 2H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 4H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)

15

实施例 3

4-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (300 mg, 0.71 mmol) 溶解于 10 mL 乙腈和水 (V/V=1:1) 混合溶剂中, 冰浴 0°C 下依次加入氢氧化钾 (79 mg, 1.42 mmol) 和溴氟甲基膦酸二乙酯 (0.15 mL, 0.85 mmol), 升至室温反应 12 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 依次用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 和薄层色谱法以展开剂体系 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 3 (90 mg, 白色固体), 产率: 26.8%。

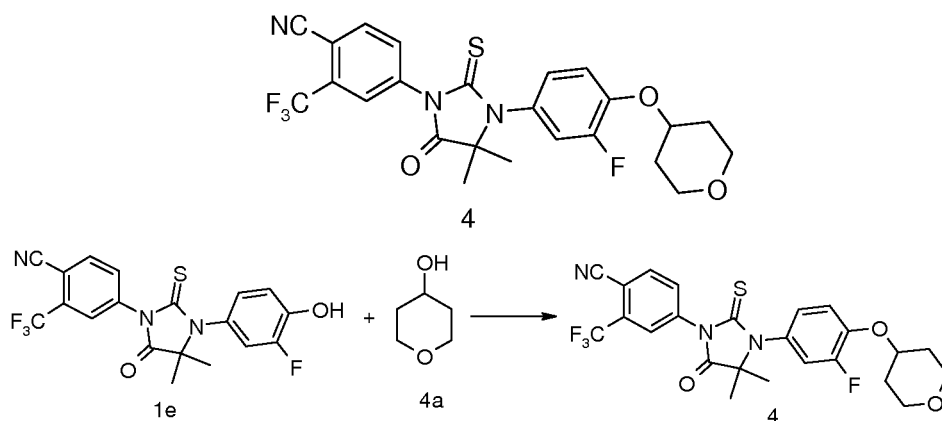
MS m/z (ESI): 474.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.66 (t, 1H), 1.62 (s, 6H)

5

实施例 4

4-(3-(3-氟 4-(四氢-2*H*-吡喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



10 将 4-(3-(3-氟 4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置于反应瓶中, 依次加入四氢-2*H*-吡喃-4-醇 4a (29 mg, 0.28 mmol, 采用专利申请“US2011/71196 A1”公开的方法制备而得), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 10 mL 甲苯, 加入三正丁基膦(94 μL , 0.38 mmol), 升至 50℃反应 3 小时。减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化
15 所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟 4-(四氢-2*H*-吡喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 4 (82 mg, 白色固体), 产率: 68.4%。

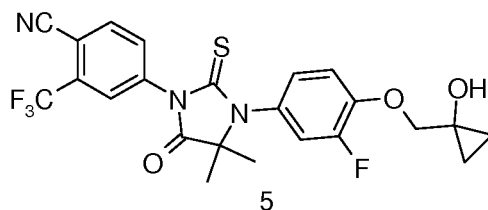
MS m/z (ESI): 508.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 4.58-4.59 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

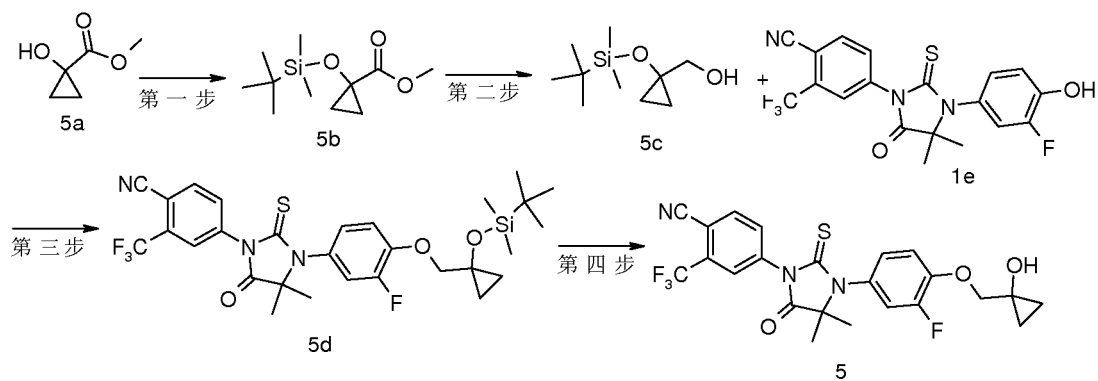
20

实施例 5

4-(3-(3-氟 4-((1-羟基环丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



25



第一步

1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙甲酸甲酯

将 1-羟基环丙甲酸甲酯 5a (350 mg, 3.02 mmol) 溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (495 mg, 3.30 mmol) 和咪唑 (306 mg, 4.49 mmol)。搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 二氯甲烷, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物粗品 1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙甲酸甲酯 5b (600 mg, 透明油状物), 产物不经纯化直接用于下步反应。

第二步

(1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙)甲醇

将粗品 1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙甲酸甲酯 5b (600 mg, 2.61 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, 干冰丙酮浴降至 -40℃, 加入二异丁基氢化铝 (7.8 mL, 7.80 mmol), 于 -40℃ 搅拌反应 3 小时。加入 20 mL 水, 升至室温搅拌 10 分钟淬灭反应。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物粗品 (1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙)甲醇 5c (500 mg, 透明油状物), 产物不经纯化直接用于下步反应。

第三步

4-(3-(4-((1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将粗品 (1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙)甲醇 5c (47 mg, 0.23 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (80 mg, 0.19 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶 (77 mg, 0.31 mmol) 和 5 mL 甲苯, 加入三正丁基膦 (61 mg, 0.31 mmol), 升至 50℃ 反应 2 小时。加入少量甲醇溶解, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-((1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 5d (73 mg, 黄色油状物), 产率: 63.3%。

第四步

4-(3-(3-氟-4-((1-羟基环丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(4-((1-(叔丁基二甲基硅氧基)环丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮

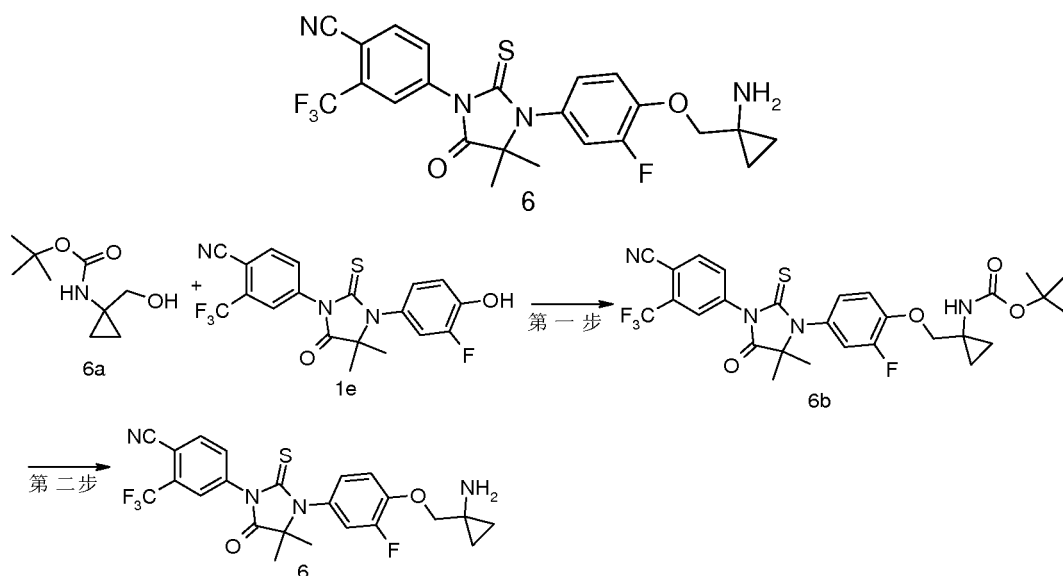
-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 5d (73 mg, 0.12 mmol)溶解于 7 mL 四氢呋喃中, 加入四丁基氟化铵(0.13 mL, 0.13 mmol), 搅拌反应 1 小时。减压浓缩, 加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-((1-羟基环丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 5 (50 mg, 白色固体), 产率: 84.4%。

MS m/z (ESI): 494.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)

实施例 6

4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯

将 1-(羟基甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 6a (53 mg, 0.28 mmol)置于反应瓶中, 依次加入 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 5 mL 甲苯, 加入三正丁基膦(76 mg, 0.38 mmol), 升至 50℃反应 2 小时。加入少量甲醇溶解, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 6b (115 mg, 白色固体), 产率: 82.3%。

第二步

4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三

氟甲基)苯腈

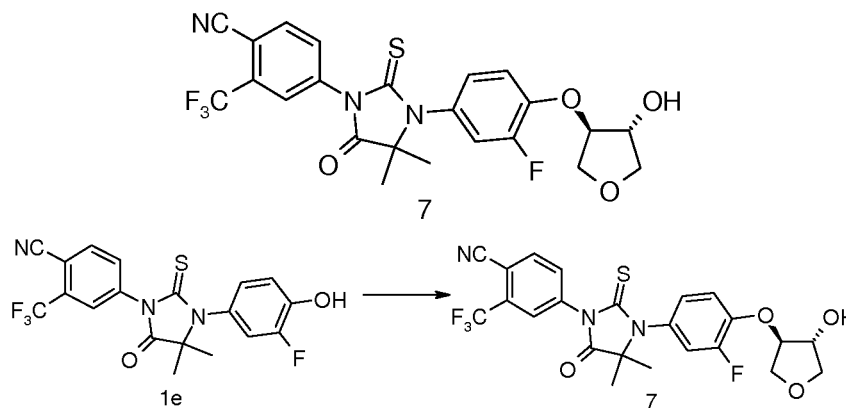
将 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 6b (115 mg, 0.19 mmol) 溶解于 4 mL 2 M 氯化氢的甲醇溶液, 搅拌反应 4 小时。加入 2 N 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至 7, 整除大部分甲醇, 用乙酸乙酯 30 mL 萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到标题产物 4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 6 (97 mg, 白色固体), 产率: 94.7%。

MS m/z (ESI): 493.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.41-8.39 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 2H)

实施例 7

4-(3-(3-氟-4-((3R,4R/3S,4S)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 3,4-环氧四氢呋喃(24 mg, 0.28 mmol), 碳酸铯(115 mg, 0.35 mmol)和 4 mL N,N-二甲基乙酰胺。升至 120°C 反应 1 小时, 补加 3,4-环氧四氢呋喃(100 mg, 1.16 mmol), 120°C 继续反应 1 小时。加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL), 合并有机相, 用水(15 mL×3)和饱和氯化钠溶液洗涤(15 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法先后以展开剂体系 B 和展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-((3R,4R/3S,4S)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 7 (40 mg, 白色固体), 产率: 33.3%。

MS m/z (ESI): 510.3 [M+1]

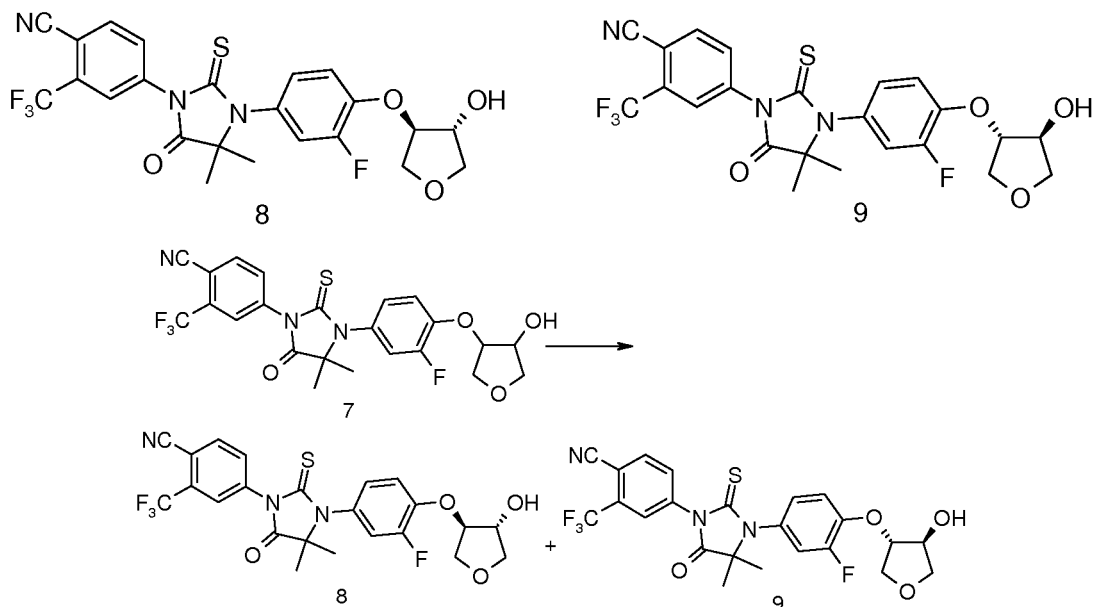
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.19-7.15 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)

实施例 8,9

4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

4-(3-(3-氟-4-((3*S*,4*S*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

5



将 4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 7 (320 mg, 0.63 mmol) 采用手性 HPLC 制备法进行分离(分离条件: 手性柱 CHIRALCEL IC, 流动相: 正己烷: 异丙醇=85: 15, 流速: 15 mL/分钟), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 8 (130 mg, 0.26 mmol) 和 4-(3-(3-氟-4-((3*S*,4*S*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 9 (130 mg, 0.26 mmol)。

10

15

8: MS m/z (ESI): 510.3 $[M+1]$, 保留时间 26.958 分钟, ee 值 >99.0%。

9: MS m/z (ESI): $[M+1]$, 保留时间 32.291 分钟, ee 值 >99.0%。

20

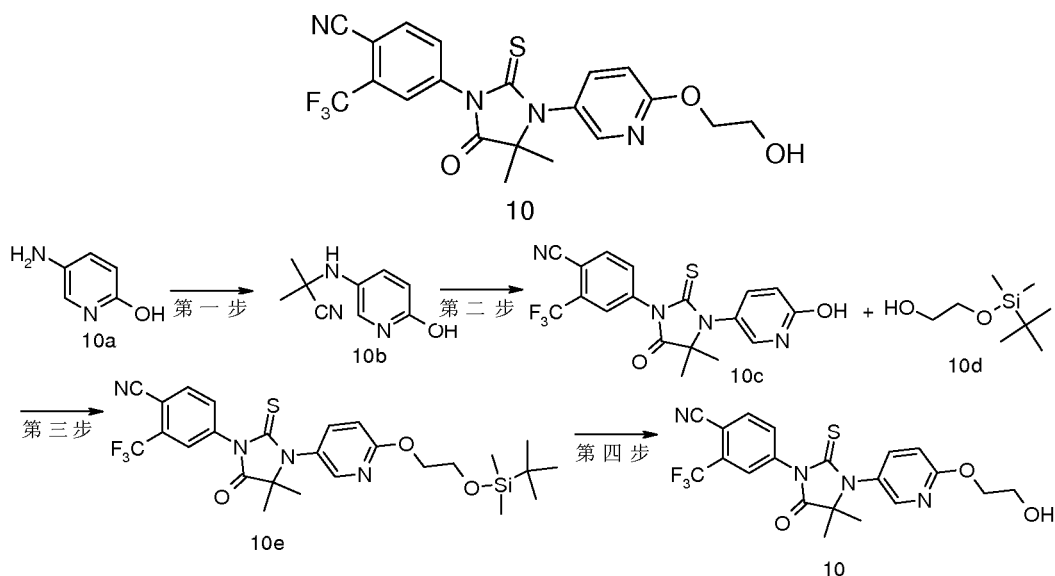
8: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.19-7.15 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)

9: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.19-7.15 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)

25

实施例 10

4-(3-(6-(2-羟乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

2-(6-羟基吡啶-3-氨基)-2-甲基丙腈

5 将 5-氨基吡啶-2-醇 10a (400 mg, 3.63 mmol)溶解于 9 mL 丙酮和二氯甲烷 (V/V=1:2)混合溶剂中, 加入三甲基氰硅烷(0.7 mL, 5.40 mmol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(33 μ L, 0.18 mmol), 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(6-羟基吡啶-3-氨基)-2-甲基丙腈 10b (507 mg, 棕色固体), 产率: 79.5%。

10 MS m/z (ESI): 178.2 [M+1]

第二步

4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

15 将 2-(6-羟基吡啶-3-氨基)-2-甲基丙腈 10b (167 mg, 0.94 mmol)和 4-氨基-2-(三氟甲基)苯腈 1c (175 mg, 0.94 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基乙酰胺中, 加入硫光气(72 μ L, 0.94 mmol), 升至 60 $^{\circ}$ C 反应 12 小时, 加入 4 mL 甲醇和 2 mL 浓盐酸。冷却至室温, 加入 5 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (200 mg, 灰色固体), 产率: 51.9%。

20

第三步

4-(3-(6-(2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

25 将 4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (55 mg, 0.14 mmol)置于反应瓶中, 依次加入 2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙醇 10d (48 mg, 0.27 mmol, 采用公知的方法文献“*Bioorganic & Medicinal chemistry*, 2006, 14(7), 2375-2385”制备而得), 三苯基膦(53 mg, 0.20 mmol)和 5 mL 二氯甲烷, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(41 mg, 0.20 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩,

用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产 4-(3-(6-(2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10e (28 mg, 白色固体), 产率: 18.4%。

MS m/z (ESI): 565.3 [M+1]

5

第四步

4-(3-(6-(2-羟乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(6-(2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10e (28 mg, 0.05 mmol) 溶解于 3 mL 四氢呋喃, 加入四丁基氟化铵 (54 μ L, 0.05 mmol), 搅拌反应 1 小时。减压浓缩, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法先后以展开剂体系 B 和展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(6-(2-羟乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10 (9 mg, 白色固体), 产率: 40.9%。

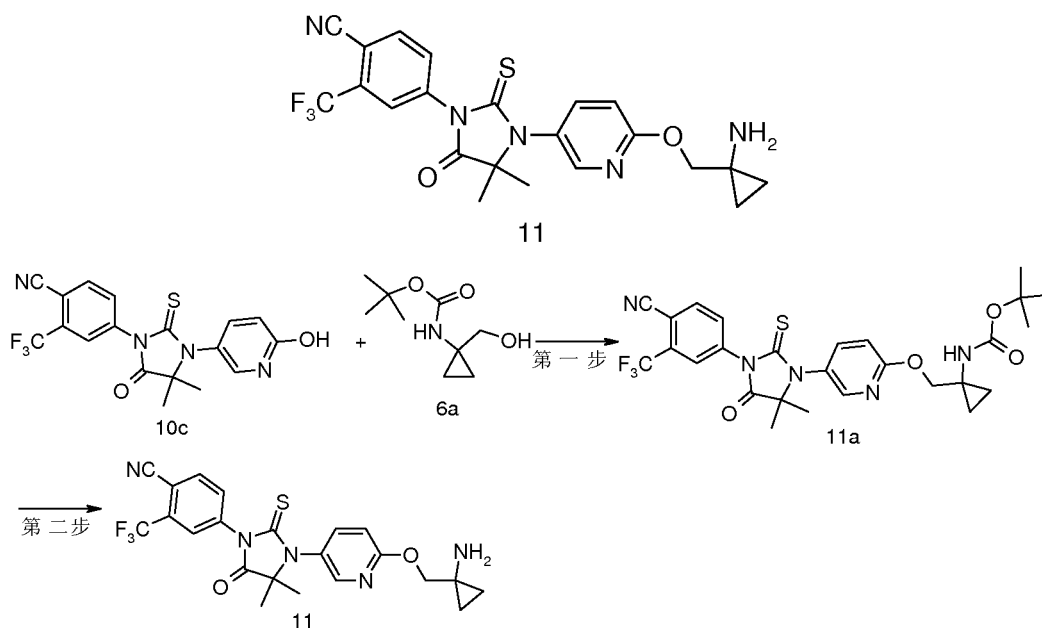
MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.09 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)

20

实施例 11

4-(3-(6-((1-氨基环丙基)甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



25

第一步

1-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯

将 1-(羟甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 6a (92 mg, 0.49 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (100 mg, 0.25 mmol), 三苯基膦 (97 mg, 0.37 mmol) 和 5 mL 二氯甲烷, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (75 mg, 0.37 mmol), 搅拌反应 2 小时。用薄层色谱法先后以展

开剂体系 A 和展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((5-(3-(4-氰基-3-(三

氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 11a (40 mg, 白色固体), 产率: 28.4%。

MS m/z (ESI): 576.2 [M+1]

第二步

4-(3-(6-((1-氨基环丙基)甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

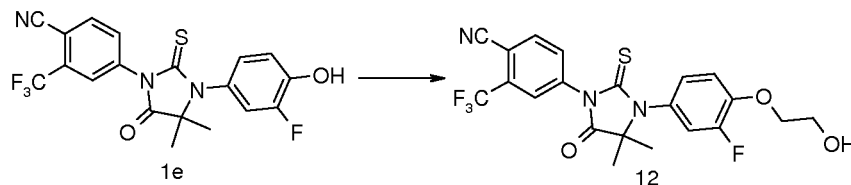
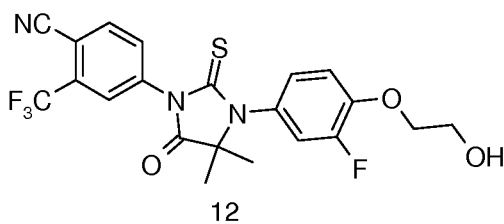
将 1-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 11a (40 mg, 0.07 mmol) 溶解于 5 mL 2 M 氯化氢的甲醇溶液, 搅拌反应 1 小时。加入 2 N 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至 7, 整除大部分甲醇, 用乙酸乙酯 20 mL 萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题产物 4-(3-(6-((1-氨基环丙基)甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 11 (35 mg, 黄色固体), 产率: 98.5%。

MS m/z (ESI): 476.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19-8.16 (m, 3H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.24-1.13 (m, 4H)

实施例 12

4-(3-(3-氟-4-(2-羟乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (50 mg, 0.12 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入碳酸钾 (33 mg, 0.24 mmol) 和 2 mL N,N -二甲基甲酰胺, 加入溴乙醇 (30 mg, 0.24 mmol), 升至 80°C 反应 12 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯

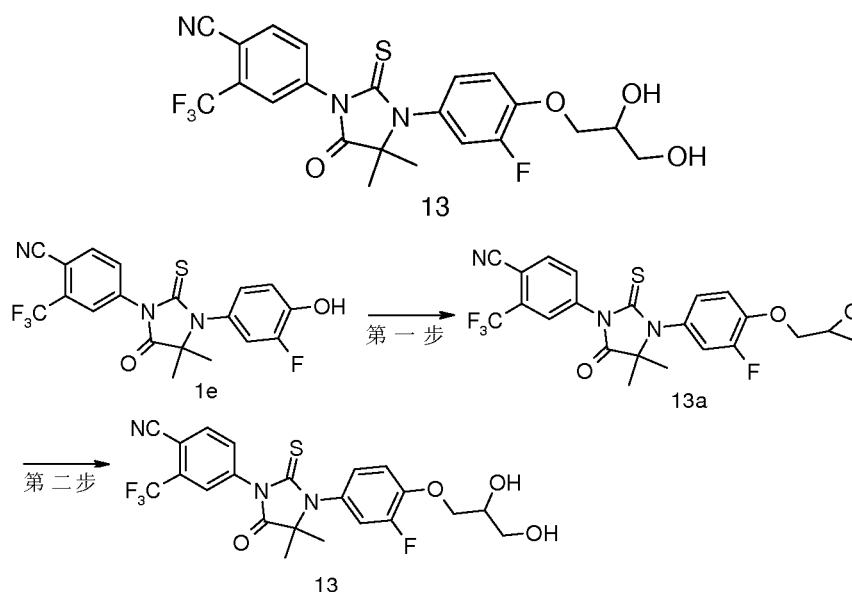
化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法先后以洗脱剂体系 B 和洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(4-(3-(3-氟-4-(2-羟乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 12 (25 mg, 白色固体), 产率: 45.3%。

5 MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.99 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 4.22 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 13

10 4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

15 4-(3-(3-氟-4-(环氧丙基-2-甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (500 mg, 1.18 mmol)溶解于 20 mL 乙腈中, 依次加入环氧氯丙烷(218 mg, 2.36 mmol)和碳酸钾(407 mg, 2.95 mmol), 升至 80℃回流反应 12 小时。冷却至室温, 将反应液倒入 20 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(环氧丙基-2-甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13a (300 mg, 白色固体), 产率: 53.0%。

25 MS m/z (ESI): 480.2 [M+1]

第二步

4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟

甲基)苯腈

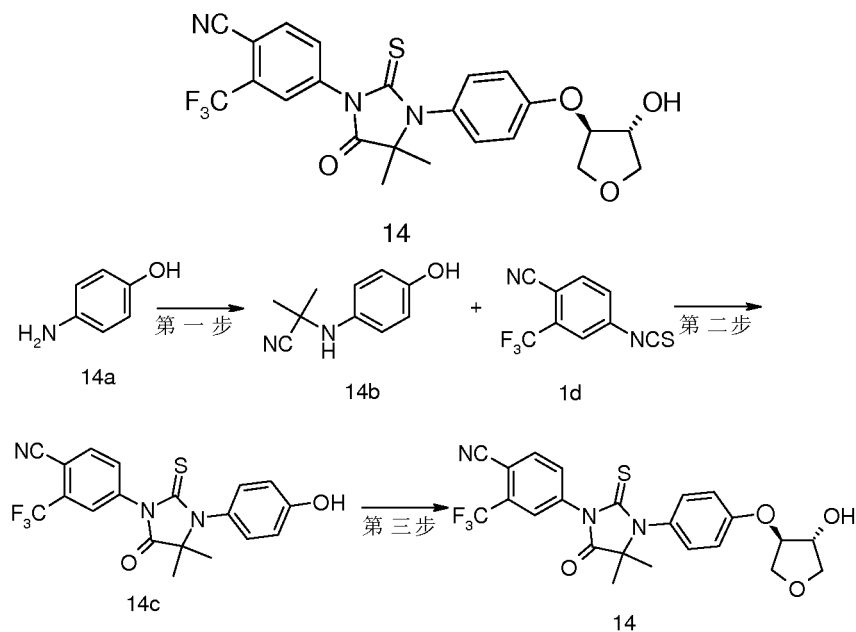
将 4-(3-(3-氟-4-(环氧丙基-2-甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13a (100 mg, 0.21 mmol) 溶解于 10 mL 水和四氢呋喃(V/V=1:1) 混合溶剂中, 加入 0.2 mL 浓硫酸, 升温至回流反应 4 小时。冷却至室温, 加入 10 mL 1 M 氢氧化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13 (40 mg, 白色固体), 产率: 40.0%。

MS m/z (ESI): 498.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 14

4-(3-(4-((3R,4R/3S,4S)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

2-(4-羟基苯胺)-2-甲基丙腈

将 4-氨基苯酚 14a (4 g, 36.65 mmol) 溶解于 72 mL 丙酮和二氯甲烷(V/V=1:2) 混合溶剂中, 加入三甲基氰硅烷(7.4 mL, 55.05 mmol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(0.3 mL, 1.84 mmol), 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-羟基苯胺)-2-甲基丙腈 14b (1.50 g, 白色固体), 产率: 23.2%。

第二步

4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 2-(4-羟基苯胺)-2-甲基丙腈 14b (1.50 g, 8.51 mmol) 和 4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈 1d (2.90 g, 12.75 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 60°C 反应 1.5 小时, 加入 20 mL 甲醇和 20 mL 浓盐酸。冷却至室温, 用乙酸乙酯萃取(50 mL), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (3.20 g, 淡黄色固体), 产率: 92.9%。

MS *m/z* (ESI): 406.2 [M+1]

第三步

10 4-(3-(4-(4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (2.38 g, 5.87 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入碳酸铯(2.86 g, 8.81 mmol) 和 20 mL *N,N*-二甲基乙酰胺, 加入 3,4-环氧四氢呋喃(0.61 g, 7.05 mmol), 升至 120°C 反应 0.5 小时。加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(100 mL), 合并有机相, 用水(30 mL×3)和饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到粗品产物, 用 HPLC 分离得到标题产物 4-(3-(4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-(4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14 (350 mg, 白色固体), 产率: 12.1%。

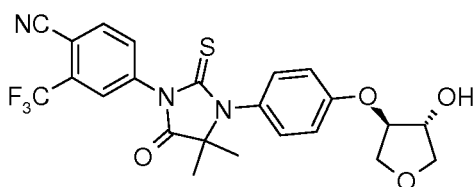
20 MS *m/z* (ESI): 492.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)

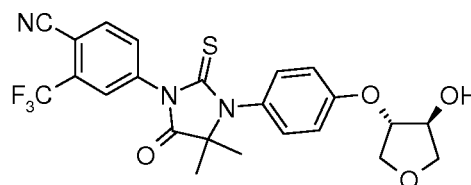
25 实施例 15,16

4-(3-(4-((3*R*,4*R*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

4-(3-(4-((3*S*,4*S*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

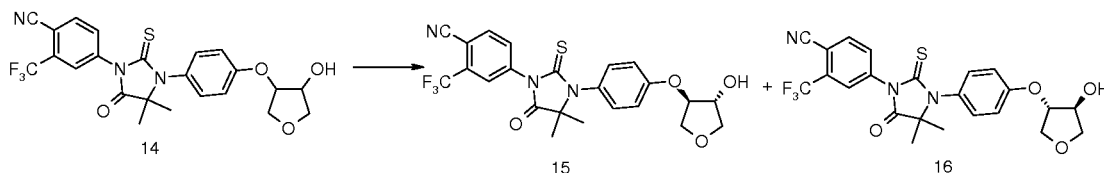


15



16

30



将 4-(3-(4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-(4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14 (350 mg, 0.71 mmol) 进行手性拆分, 采用 HPLC 法, 用制备设备和手性柱对手性异构体进行分离(分离条件: 手性柱 CHIRALCEL IA, 流动相: 正己烷: 乙醇: 二氯甲烷=80: 10: 10, 流速: 20 mL/分钟), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 得到标题产物 4-(3-(4-((3*R*,4*R*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 15 (150 mg, 0.31 mmol) 和 4-(3-(4-((3*S*,4*S*)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 16 (150 mg, 0.31 mmol)。

15: MS m/z (ESI): 492.3 $[M+1]$, 保留时间 6.136 分钟, ee 值 >99.0%。

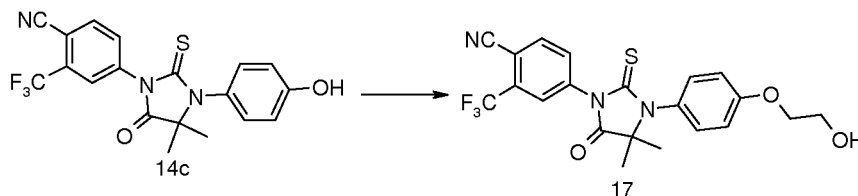
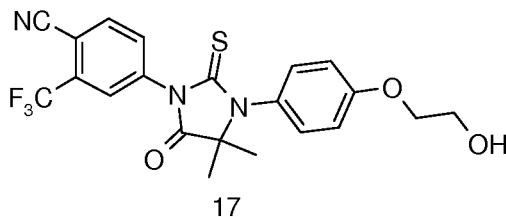
16: MS m/z (ESI): 492.3 $[M+1]$, 保留时间 7.139 分钟, ee 值 >99.0%。

15: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)

16: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)

实施例 17

4-(3-(4-(2-羟乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (100 mg, 0.25 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入碳酸钾 (69 mg, 0.50 mmol) 和 2 mL N,N -二甲基甲酰胺, 加入溴乙醇 (62 mg, 0.50 mmol), 升至 80°C 反应 12 小时。冷却至室温, 将反应液倒入 20 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-(2-羟乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 17。

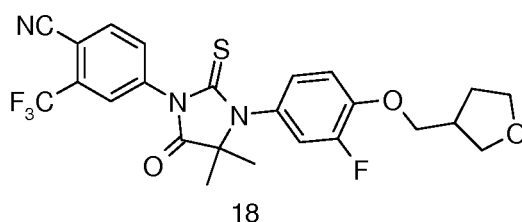
基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 17 (40 mg, 白色固体),
产率: 36.3%。

MS m/z (ESI): 450.3 [M+1]

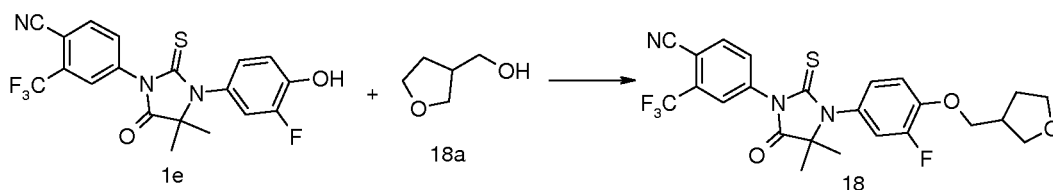
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 1.58 (s, 6H)

实施例 18

4-(3-(3-氟-4-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



10

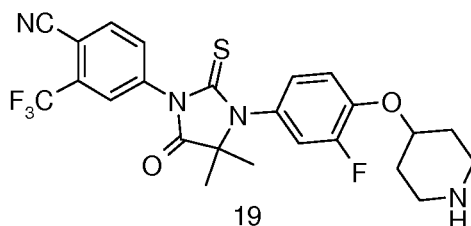


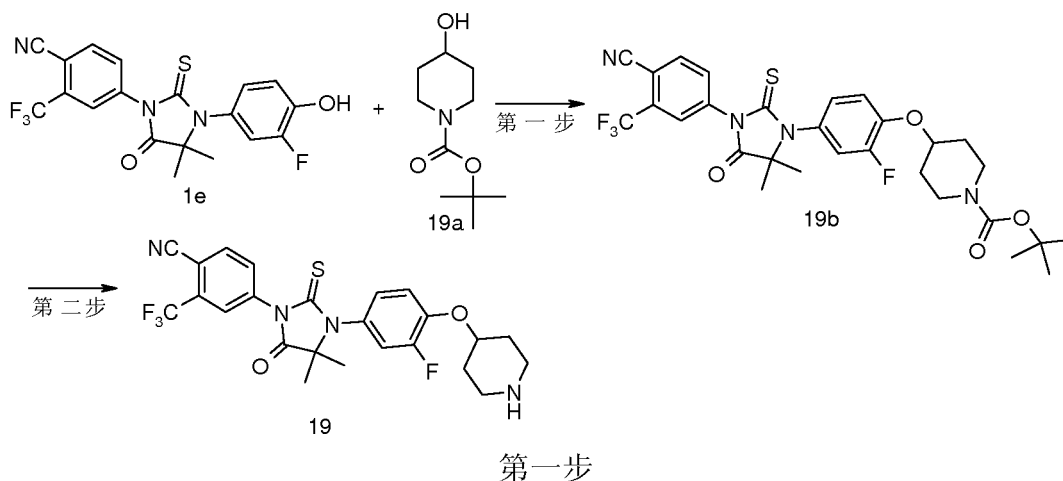
将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置于反应瓶中,依次加入(四氢呋喃-3-基)-甲醇 18a (29 mg, 0.28 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 5 mL 甲苯,加入三正丁基膦(76 mg, 0.38 mmol), 升至 50℃反应 2 小时。加入少量甲醇溶解,用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 18 (97 mg, 白色固体), 产率: 81.5%。

MS m/z (ESI): 508.4 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)

实施例 19

4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

- 5 将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (200 mg, 0.47 mmol)置于反应瓶中,依次加入 *N*-Boc-4-羟基哌啶 19a (114 mg, 0.57 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(191 mg, 0.76 mmol)和 10 mL 甲苯,加入三正丁基膦(153 mg, 0.76 mmol),升至 50℃反应 3 小时。减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物,得到标题产物 4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 19b (200 mg, 白色固体),产率: 69.8%。

MS *m/z* (ESI): 551.4 [M-56+1]

第二步

- 15 4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

- 20 将 4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 19b (180 mg, 0.30 mmol)溶解于 6 mL 2 *M* 氯化氢的甲醇溶液,搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 19 (160 mg, 白色固体),产率: 99.4%。

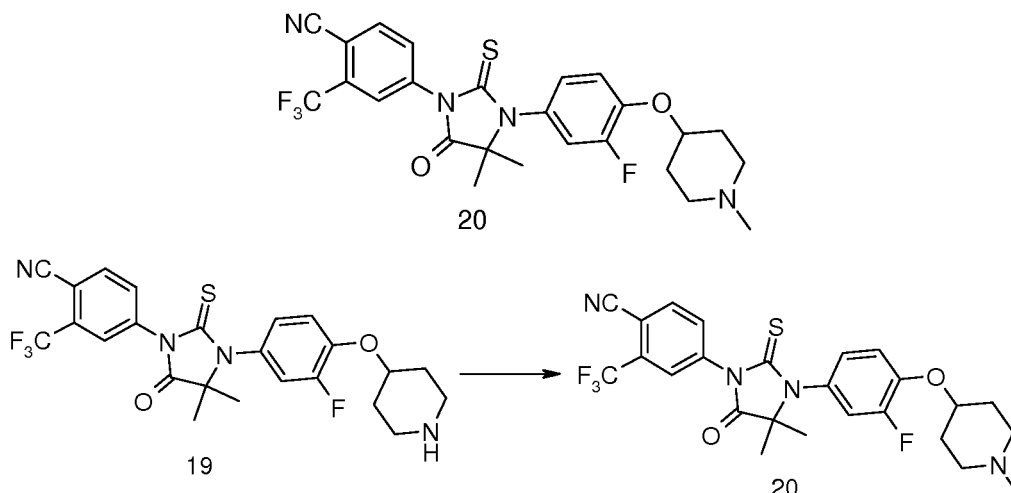
MS *m/z* (ESI): 507.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 3H), 4.56-4.57 (m, 1H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), , 1.59 (s, 6H)

25

实施例 20

4-(3-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



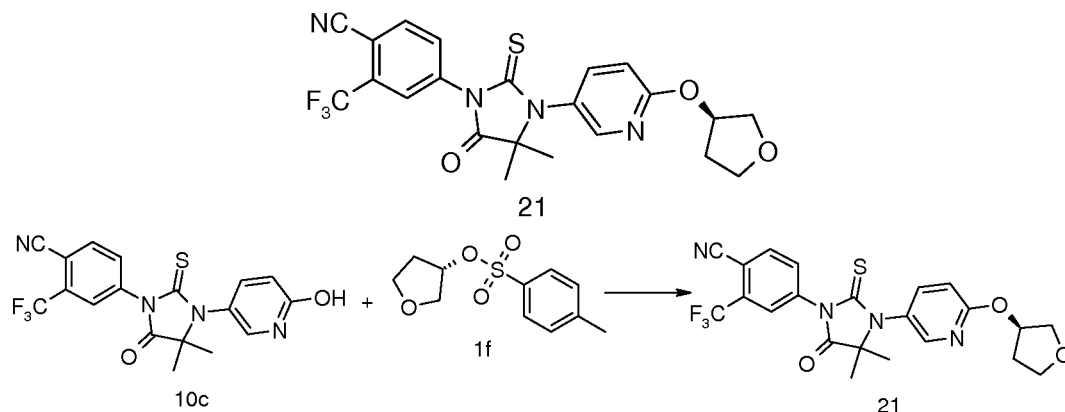
将 4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 19 (150 mg, 0.28 mmol) 溶解于 1.5 mL 甲醇中, 依次加入 1 mL 40% 甲醛溶液和 1 mL 0.3 M 氰基硼氢化钠的饱和氯化锌甲醇溶液, 搅拌反应 3 小时。加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL × 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 20 (90 mg, 白色固体), 产率: 62.6%。

MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 3H), 4.56-4.57 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 21

(R)-4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将 4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (100 mg, 0.24 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 (S)-四氢呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 1f (116 mg, 0.48 mmol), 碳酸铯 (235 mg, 0.72 mmol) 和 3 mL *N,N*-二甲基乙酰胺, 升至 60°C 反应 2 小时。冷却至室温, 加入 5 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯

萃取(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 21 (46 mg, 黄色固体), 产率: 40.3%。

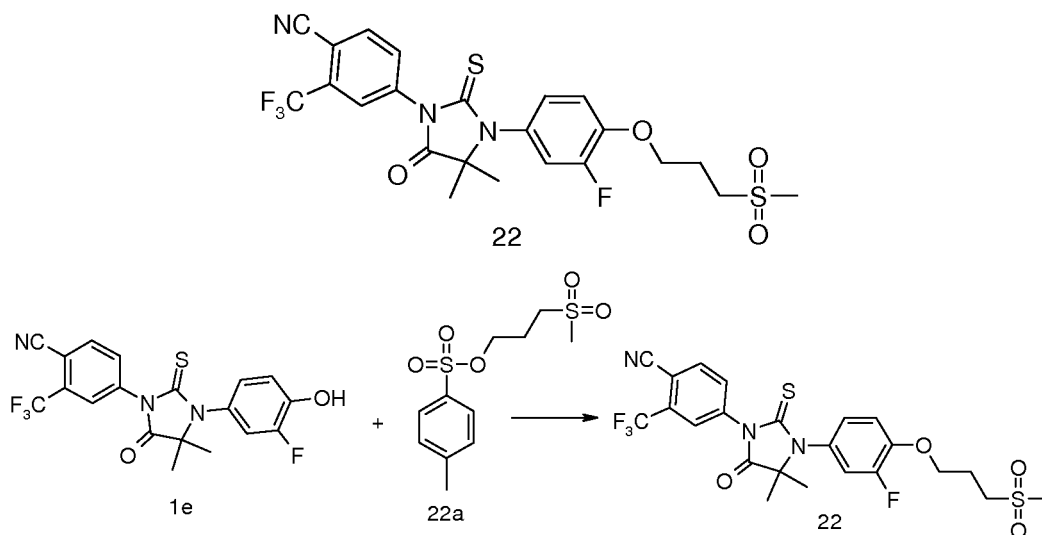
5 MS m/z (ESI): 477.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09-8.08 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.76-5.60 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 4H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)

10

实施例 22

4-(3-(3-氟-4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



15

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置于反应瓶中, 依次加入 3-(甲磺酰基)丙基-4-甲苯磺酸酯 22a (138 mg, 0.47 mmol, 采用专利申请“WO2008/1931 A2”公开的方法制备而得), 碳酸铯(231 mg, 0.71 mmol)和 2 mL *N,N*-二甲基乙酰胺, 升至 70℃反应 3 小时。冷却至室温, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法先后以展开剂体系 B 和展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 22 (50 mg, 白色固体), 产率: 63.8%。

20

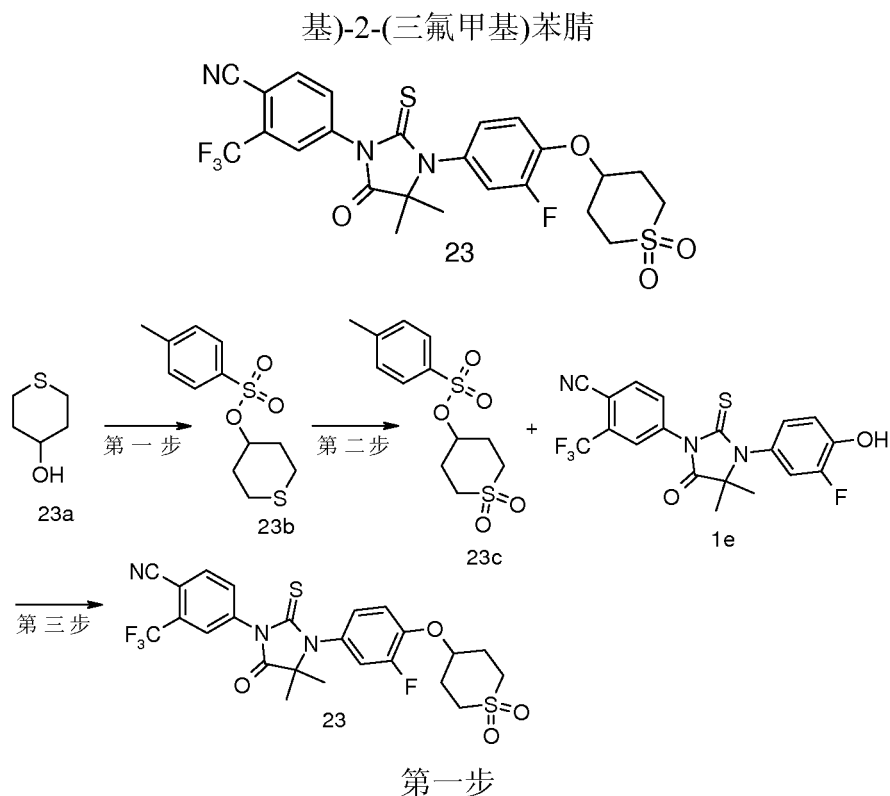
MS m/z (ESI): 544.2 [M+1]

25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 4.26-4.29 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 23

4-(3-(3-氟-4-(四氢-4-二氧代噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-



5

四氢-2H-噻喃-4-基-4-甲苯磺酸酯

将四氢-2H-噻喃-4-醇 23a (350 mg, 2.97 mmol, 采用专利申请“EP1466898 A1”公开的方法制备而得)置于反应瓶中,依次加入三乙胺(606 mg, 5.94 mmol), 4-二甲氨基吡啶(36 mg, 0.30 mmol) 和 20 mL 二氯甲烷,加入对甲苯磺酰氯(848 mg, 4.45 mmol),搅拌反应 12 小时。加入 30 mL 水,静置分层,水层用二氯甲烷萃取(10 mL×2),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物,得到标题产物四氢-2H-噻喃-4-基-4-甲苯磺酸酯 23b (556 mg, 白色固体),产率: 68.9%。

第二步

四氢-4-二氧代噻喃-4-甲苯磺酸酯

将四氢-2H-噻喃-4-基-4-甲苯磺酸酯 23b (280 mg, 1.03 mmol)溶解于 6 mL 二氯甲烷和甲醇(V/V=1:1)混合溶剂中,依次加入 0.6 mL 水和 Oxone 试剂(1.58 g, 2.57 mmol),搅拌反应 3 小时。反应液滤液减压浓缩,加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯,静置分层,水层用乙酸乙酯萃取(10 mL×2),合并有机相,用饱和亚硫酸钠溶液(10 mL×2)和饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到标题产物四氢-4-二氧代噻喃-4-甲苯磺酸酯 23c (279 mg, 白色固体),产率: 89.1%。

第三步

4-(3-(3-氟-4-(四氢-4-二氧代噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

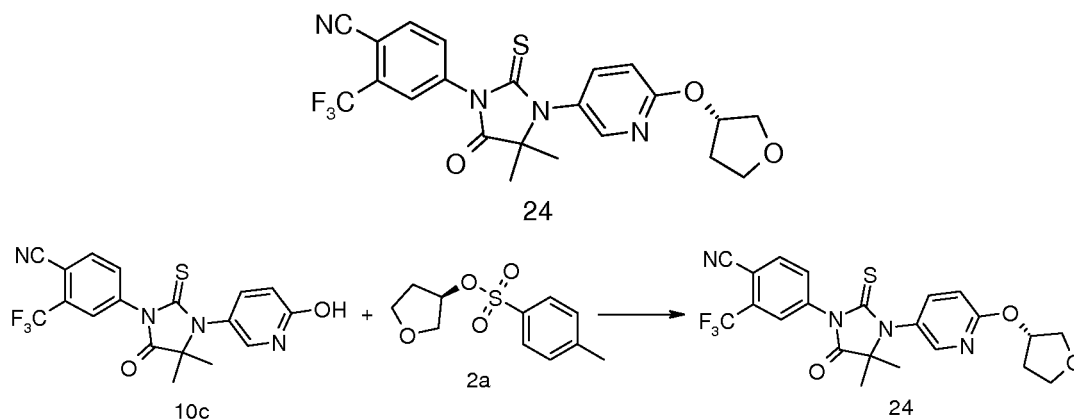
腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置于反应瓶中, 依次加入四氢-4-二氧代噻喃-4-甲苯磺酸酯 23c (144 mg, 0.47 mmol), 碳酸铯(231 mg, 0.71 mmol)和 1 mL *N,N*-二甲基乙酰胺, 升至 70℃反应 3 小时。冷却至室温, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法先后以展开剂体系 B 和展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(四氢-4-二氧代噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 23 (70 mg, 白色固体), 产率: 72.4%。

MS *m/z* (ESI): 556.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-8.00 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.06-7.12 (m, 3H), 4.70-4.71 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)

实施例 24

(*S*)-4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



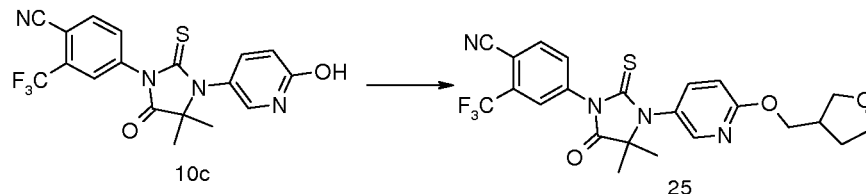
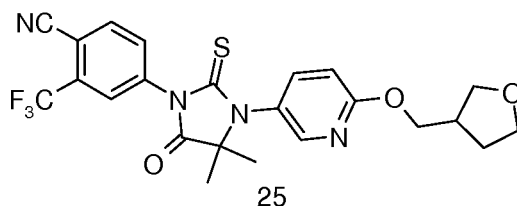
将 4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (100 mg, 0.24 mmol)置于反应瓶中, 依次加入(*R*)-四氢呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 2a (116 mg, 0.48 mmol), 碳酸铯(235 mg, 0.72 mmol)和 3 mL *N,N*-二甲基乙酰胺, 升至 60℃反应 2 小时。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 24 (60 mg, 白色固体), 产率: 52.6%。

MS *m/z* (ESI): 477.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09-8.08 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.63-5.60 (m, 1H), 4.14-3.91 (m, 4H), 2.35-2.16 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)

实施例 25

4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



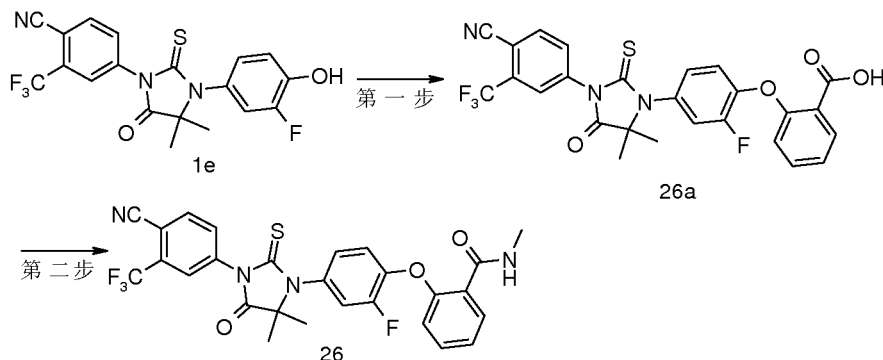
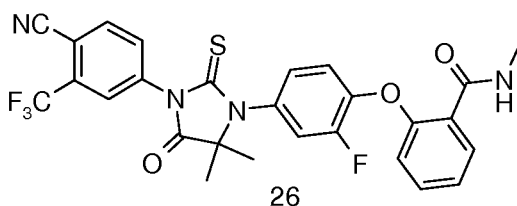
- 5 将 4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (80 mg, 0.20 mmol)置于反应瓶中,依次加入(四氢呋喃-3-基)-甲醇 18a (24 mg, 0.24 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(80 mg, 0.32 mmol)和 5 mL 甲苯, 加入三正丁基膦(64 mg, 0.32 mmol), 升至 50℃反应 2 小时。加入少量甲醇溶解, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(4,4-二甲基-5-酮-3-(6-((四
- 10 氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 25 (40 mg, 黄色固体), 产率: 41.4%。

MS m/z (ESI): 491.2 [M+1]

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.09 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H),
- 15 3.84-3.70 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)

实施例 26

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基苯甲酰胺



第一步

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)苯甲酸

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 2-碘苯甲酸(70 mg, 0.28 mmol), 碘化亚铜(14 mg, 0.07 mmol), 邻菲罗啉(13 mg, 0.07 mmol), 碳酸铯(192 mg, 0.59 mmol) 和 4 mL 甲苯, 升至 120℃ 反应 12 小时。冷却至室温, 滴加 2 M 盐酸至反应液 pH 为 2。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)苯甲酸 26a (32 mg, 黄色固体), 产率: 24.9%。

MS m/z (ESI): 544.2 [M+1]

第二步

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基苯甲酰胺

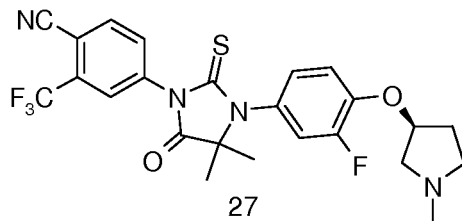
将 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)苯甲酸 26a (30 mg, 0.06 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 2 M 甲胺四氢呋喃溶液(33 μL, 0.07 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(25 mg, 0.07 mmol), 三乙胺(23 μL, 0.17 mmol) 和 2 mL 二氯甲烷, 搅拌反应 48 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基苯甲酰胺 26 (10 mg, 白色固体), 产率: 32.7%。

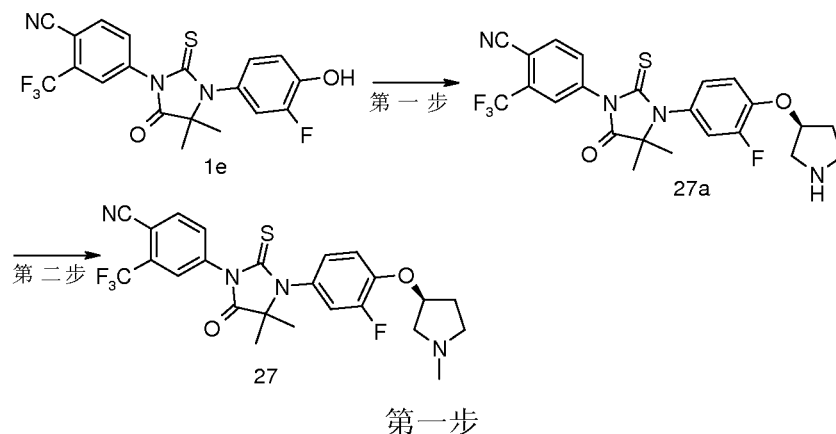
MS m/z (ESI): 557.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.01 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 3H), 6.56-6.57 (m, 1H), 2.99 (d, 3H), 1.60 (s, 6H)

实施例 27

(S)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





(S)-4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

- 5 将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (200 mg, 0.47 mmol)置于反应瓶中, 依次加入(R)-四氢吡咯-3-醇(50 mg, 0.58 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(192 mg, 0.76 mmol)和 20 mL 甲苯, 加入三正丁基膦(154 mg, 0.76 mmol), 升至 50℃反应 1 小时。减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(S)-4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 27a (100 mg, 白色固体), 产率: 43.1%。

第二步

(S)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

- 15 将(S)-4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 27a (100 mg, 0.20 mmol)溶解于 1.5 mL 甲醇中, 依次加入 1 mL 40%甲醛溶液和 1 mL 0.3 M 氰基硼氢化钠的饱和氯化锌甲醇溶液, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(S)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 27 (50 mg, 白色固体), 产率: 49.0%。

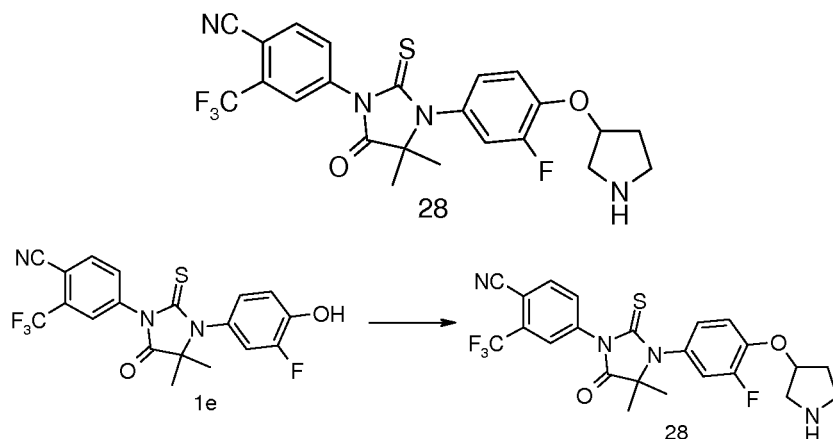
MS m/z (ESI): 507.2 [M+1]

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.76-2.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)

实施例 28

4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

30



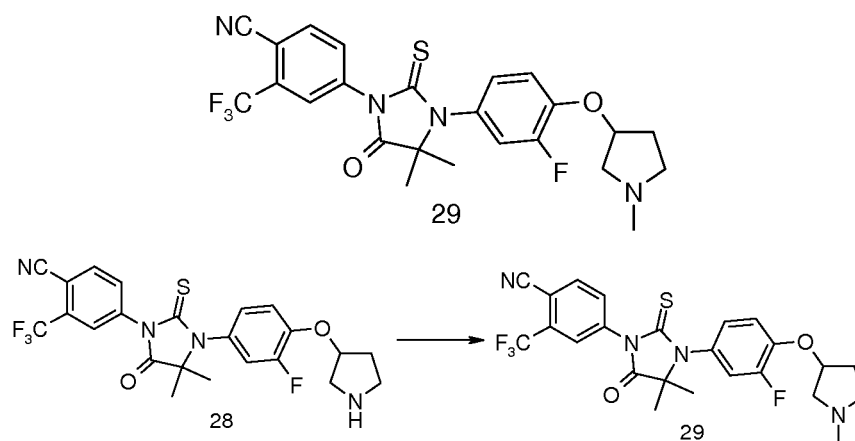
将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (50 mg, 0.12 mmol)置于反应瓶中,依次加入四氢吡咯-3-醇(12 mg, 0.14 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(47 mg, 0.19 mmol)和 5 mL 甲苯,加入三正丁基磷(38 mg, 0.19 mmol),升至 50℃反应 1 小时。减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 28 (45 mg, 白色固体),产率: 77.6%。

MS m/z (ESI): 493.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 3.54-3.35 (m, 5H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)

实施例 29

4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将 4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 28 (80 mg, 0.16 mmol)溶解于 1.5 mL 甲醇中,依次加入 1 mL 40%甲醛溶液和 1 mL 0.3 M 氰基硼氢化钠的饱和氯化锌甲醇溶液,搅拌反应 12 小时。加入 50 mL 水,用乙酸乙酯萃取(50 mL),有机相用水(30 mL×3)和饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用薄层色谱法以展

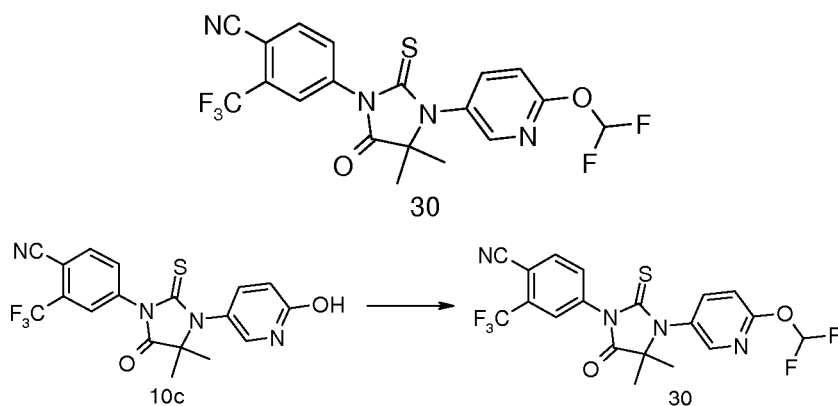
开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 29 (50 mg, 白色固体), 产率: 60.9%。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 3.34-3.33 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 30

- 10 4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



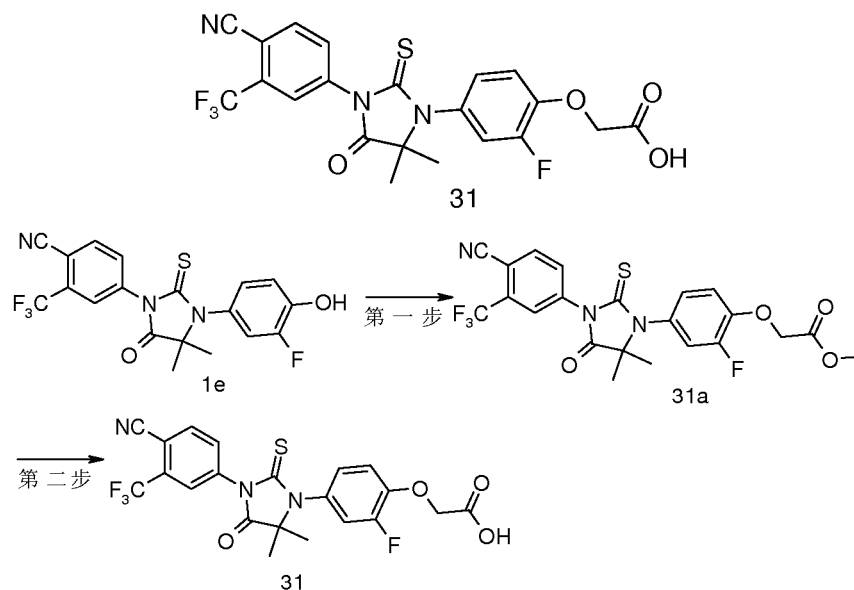
- 15 将 4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (50 mg, 0.12 mmol) 溶解于 2 mL 乙腈中, 依次加入无水硫酸钠 (2 mg, 0.01 mmol) 和 2-氟磺酰基二氟乙酸 (26 mg, 0.15 mmol), 搅拌反应 12 小时。补加 2-氟磺酰基二氟乙酸 (26 mg, 0.15 mmol) 和少量无水硫酸钠, 升至 60°C 反应 2 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法先后以展
- 20 开剂体系 B 和展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 30 (20 mg, 黄色固体), 产率: 35.7%。

MS m/z (ESI): 457.3 [M+1]

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18-8.17 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)

实施例 31

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸



第一步

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯

5

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入乙醇酸甲酯(42 mg, 0.47 mmol), 三苯基膦(93 mg, 0.35 mmol)和 5 mL 二氯甲烷, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(72 mg, 0.35 mmol), 搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯 31a (104 mg, 白色固体), 产率: 89.7%。
MS m/z (ESI): 496.2 [M+1]

10

第二步

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸

15

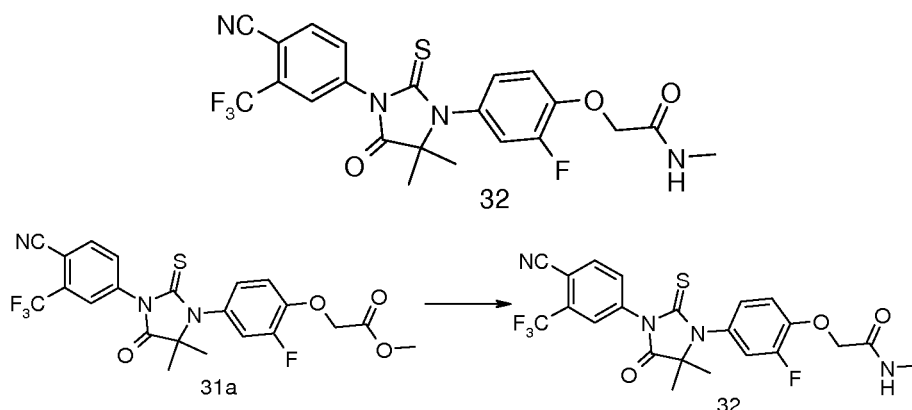
将 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯 31a (60 mg, 0.12 mmol) 溶解于 4 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V=1:1)混合溶剂中, 加入 1 mL 氢氧化钠(48 mg, 1.20 mmol)溶液, 搅拌反应 10 分钟。反应液减压浓缩, 加入 5 mL 乙酸乙酯, 滴加 1 M 盐酸至 pH 为 2~3, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸 31 (58 mg, 白色固体), 产率: 99.5%。
MS m/z (ESI): 482.1 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 1.60 (s, 6H)

25

实施例 32

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)

基)-N-甲基乙酰胺



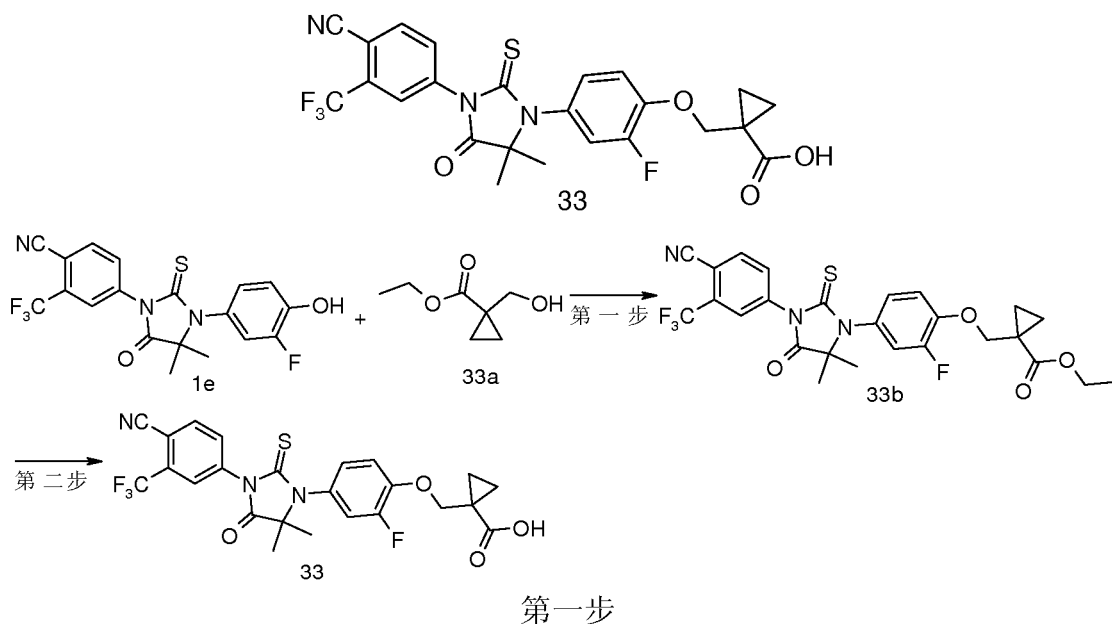
将 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟
 5 苯氧基)乙酸甲酯 31a (44 mg, 0.09 mmol)溶解于 2 mL 四氢呋喃, 加入 5 mL 甲胺醇
 溶液, 搅拌反应 2 小时后升至 60℃ 反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法
 以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-
 5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基乙酰胺 32 (30 mg, 白
 色固体), 产率: 68.2%。

10 MS m/z (ESI): 495.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.15-7.08 (m,
 3H), 4.61 (s, 2H), 2.98 (d, 3H), 1.60 (s, 6H)

实施例 33

15 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)
 基)甲基)环丙甲酸



第一步

20 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)
 基)甲基)环丙甲酸乙酯

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (50 mg, 0.12 mmol) 置于反应瓶中, 冰浴 0℃ 下依次加入 1-(羟甲基)环丙甲酸乙酯 33a (20 mg, 0.14 mmol, 采用专利申请“US2012/110702 A1”公开的方法制备而得), 三苯基膦 (46 mg, 0.18 mmol) 和 8 mL 二氯甲烷, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (36 mg, 0.18 mmol), 搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙甲酸乙酯 33b (80 mg, 黄色液体), 产率: >100%。

第二步

10 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙甲酸

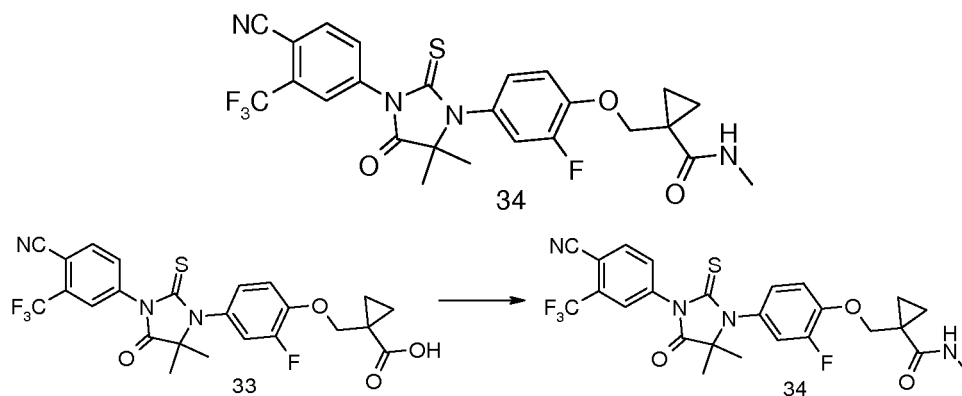
将 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙甲酸乙酯 33b (70 mg, 0.13 mmol) 溶解于 8 mL 四氢呋喃和甲醇 (V/V=1:1) 混合溶剂中, 加入 1 mL 氢氧化钠 (51 mg, 1.28 mmol) 溶液, 升至 50℃ 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 滴加 1 M 盐酸调节至 pH 为 3~4, 分液, 乙酸乙酯层用水 (10 mL×3) 和饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙甲酸 33 (40 mg, 白色固体), 产率: 60.6%。

20 MS m/z (ESI): 522.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.95 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.19-1.18 (m, 2H)

实施例 34

25 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)-N-甲基环丙甲酰胺



30 将 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙甲酸 33 (20 mg, 0.04 mmol) 溶解于 6 mL 四氢呋喃和二氯甲烷 (V/V=2:1) 混合溶剂中, 依次加入 2 M 甲胺四氢呋喃溶液 (38 μL, 0.08 mmol), 2-(7-

偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(22 mg, 0.06 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(10 mg, 0.08 mmol), 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)-*N*-甲基环丙甲酰胺 34 (15 mg, 白色固体), 产率: 25.0%。

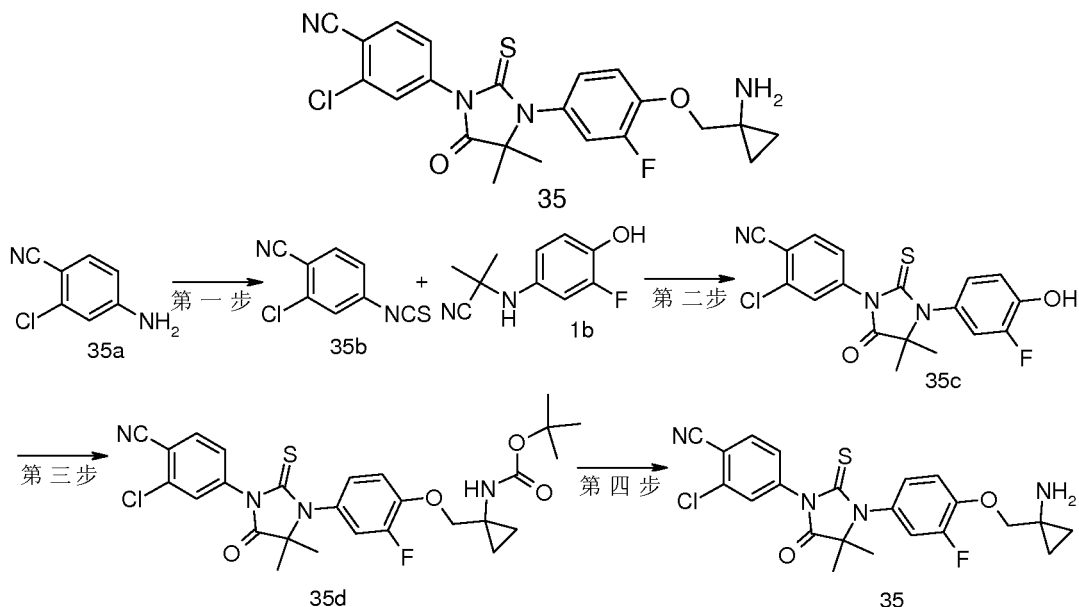
MS *m/z* (ESI): 535.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 2.88 (d, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.42-1.41 (m, 2H), 0.84-0.83 (m, 2H)

10

实施例 35

4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈



15

第一步

4-异硫氰基-2-氯苯腈

将 4-氨基-2-氯苯腈 35a (12 g, 0.08 mol)溶解于 30 mL 1,2-二氯乙烷中, 加入硫光气(13.60 g, 0.12 mol), 升至 60℃ 反应 12 小时。冷却至室温, 将反应液倒入 100 mL 水中, 水层用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-异硫氰基-2-氯苯腈 35b (8.50 g, 黄色固体), 产率: 56.7%。

20

第二步

2-氯-4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)苯腈

25

将 4-异硫氰基-2-氯苯腈 35b (2.20 g, 11.30 mmol)溶解于 20 mL *N,N*-二甲基乙酰胺中, 加入 2-(3-氟-4-羟基苯胺)-2-甲基丙腈 1b (2 g, 10.30 mmol), 升至 60℃ 反应 12 小时。加入 20 mL 甲醇和 20 mL 2 M 盐酸, 升至 75℃ 反应 2 小时。冷却至室温,

加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-氯-4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)苯腈 35c (2.20 g, 白色固体), 产率: 45.9%。

5

第三步

1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯

将 2-氯-4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)苯腈 35c (100 mg, 0.26 mmol) 溶解于 5 mL 甲苯中, 依次加入 1-(羟甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 6a (49 mg, 0.26 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(106 mg, 0.42 mmol)和三正丁基膦 (85 mg, 0.42 mmol), 升至 50℃ 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 35d (80 mg, 白色固体), 产率: 55.9%。

15

第四步

4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈

将 1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 35d (70 mg, 0.13 mmol) 溶解于 3 mL 2 M 氯化氢的甲醇溶液, 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 残余物用乙醚洗涤(10 mL), 干燥, 得到标题产物 4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈 35 (60 mg, 黄色固体), 产率: 96.7%。

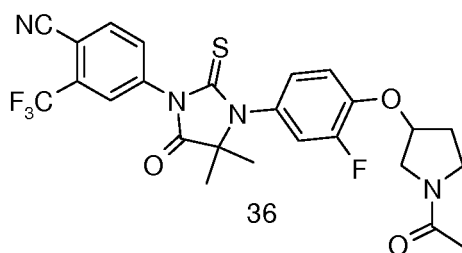
MS m/z (ESI): 459.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.16-1.13 (m, 4H)

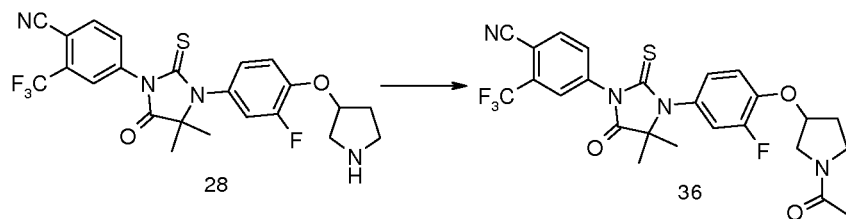
25

实施例 36

4-(3-(4-(1-乙酰基四氢吡咯-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



30



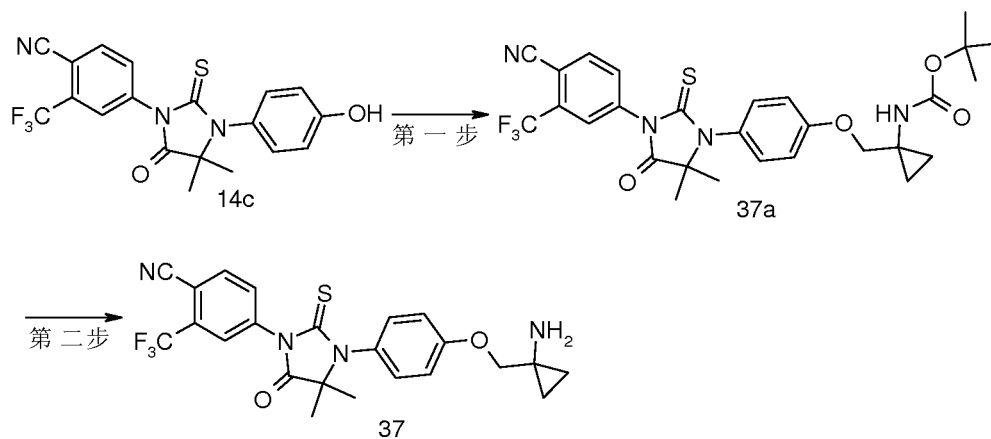
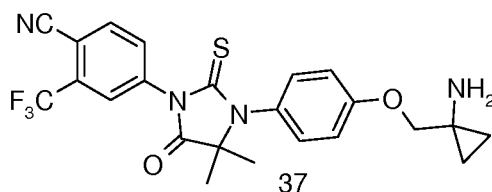
将 4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 28 (50 mg, 0.10 mmol) 溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0℃, 加入三乙胺(20 mg, 0.20 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(12 mg, 0.10 mmol), 滴加乙酰氯 (16 mg, 0.20 mmol), 0℃ 反应 30 分钟。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-(1-乙酰基四氢吡咯-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 36 (20 mg, 白色固体), 产率: 37.0%。

MS m/z (ESI): 535.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 4H), 2.42-2.27 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)

实施例 37

4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯

将 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (100 mg, 0.25 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 1-(羟甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 6a (93 mg, 0.49 mmol), 三苯基膦(97 mg, 0.37 mmol)和 5 mL 二氯甲烷, 加入偶氮二甲酸

二异丙酯(75 mg, 0.37 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 37a (50 mg, 白色固体), 产率: 35.2%。

5 MS m/z (ESI): 519.3 [M-56+1]

第二步

4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

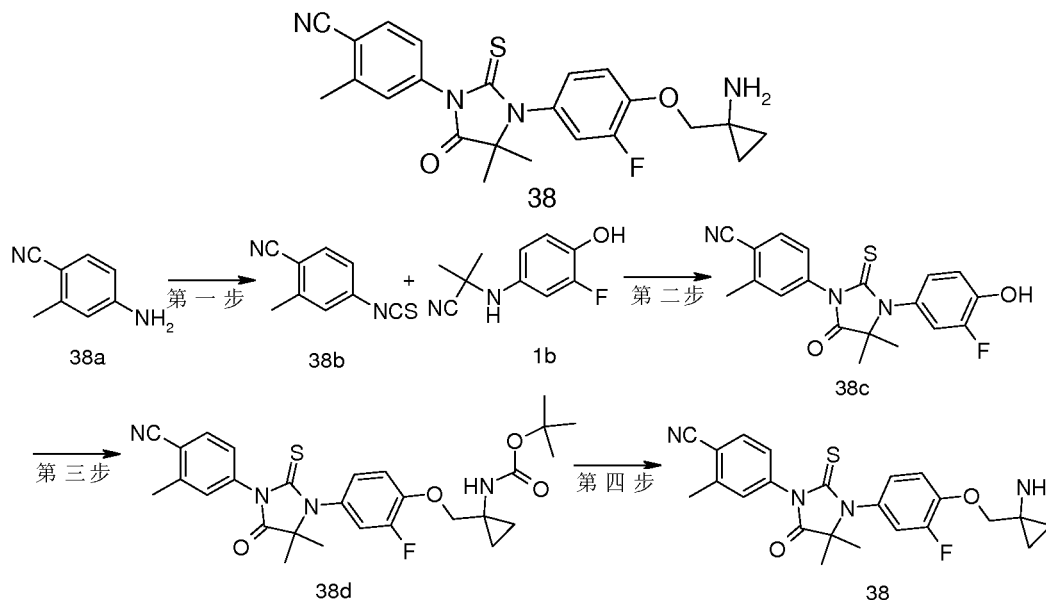
10 将 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 37a (50 mg, 0.09 mmol) 溶解于 5 mL 2 M 氯化氢的甲醇溶液, 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩得到标题产物 4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 37 (50 mg, 黄色固体), 产率: >100%。

MS m/z (ESI): 475.3 [M+1]

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40-8.38 (m, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H)

实施例 38

20 4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈



第一步

25 4-异硫氰基-2-甲基苯腈

将 4-氨基-2-甲基苯腈 38a (110 mg, 0.83 mmol) 溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 冷却至 0°C, 加入硫光气(115 mg, 0.99 mmol), 0°C 反应 1 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙

酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 4-异硫氰基-2-甲基苯腈 38b (130 mg, 黄色固体), 产率: 89.7%。

第二步

5 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈

将 4-异硫氰基-2-甲基苯腈 38b (110 mg, 0.63 mmol) 溶解于 3 mL *N,N*-二甲基乙酰胺中, 加入 2-(3-氟-4-羟基苯胺)-2-甲基丙腈 1b (98 mg, 0.50 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 1.5 mL 甲醇和 1.5 mL 2 M 盐酸, 升至 80℃ 反应 2 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤
10 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈 38c (20 mg, 黄色固体), 产率: 10.7%。

MS *m/z* (ESI): 370.1 [M+1]

第三步

15 1-((4-(3-(4-氰基-3-甲基苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈 38c (22 mg, 0.06 mmol) 置于反应瓶中, 依次加入 1-(羟甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 6a (12 mg, 0.07 mmol), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(24 mg, 0.10 mmol)和 5 mL 甲苯, 加入三
20 正丁基膦(19 mg, 0.10 mmol), 升至 50℃ 反应 24 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((4-(3-(4-氰基-3-甲基苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 38d (17 mg, 白色固体), 产率: 52.9%。

MS *m/z* (ESI): 483.3 [M-56+1]

25 第四步

4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈

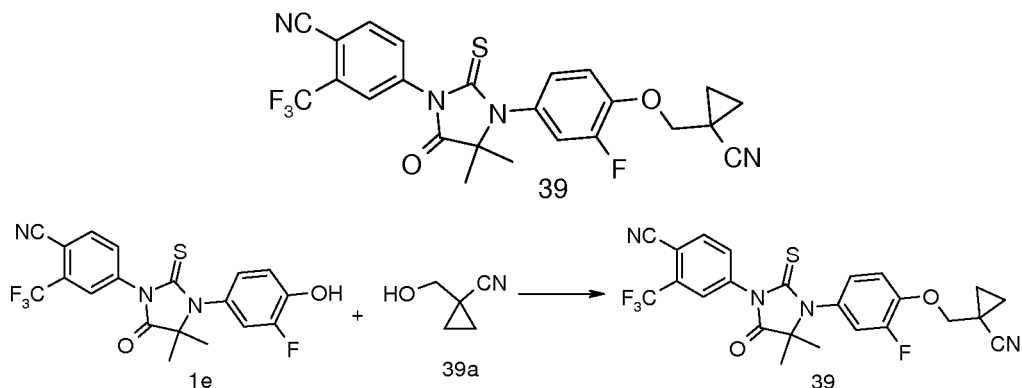
将 1-((4-(3-(4-氰基-3-甲基苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙氨基甲酸叔丁酯 38d (16 mg, 0.03 mmol) 溶解于 2 mL 4 M 氯化氢的甲醇
30 溶液, 搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩, 得到标题产物 4-(3-(4-((1-环丙氨基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈 38 (14 mg, 白色固体), 产率: 99.3%。

MS *m/z* (ESI): 439.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (t, 2H),
35 7.18 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.12-1.17 (m, 4H)

实施例 39

4-(3-(4-((1-氰基环丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
基)-2-(三氟甲基)苯腈



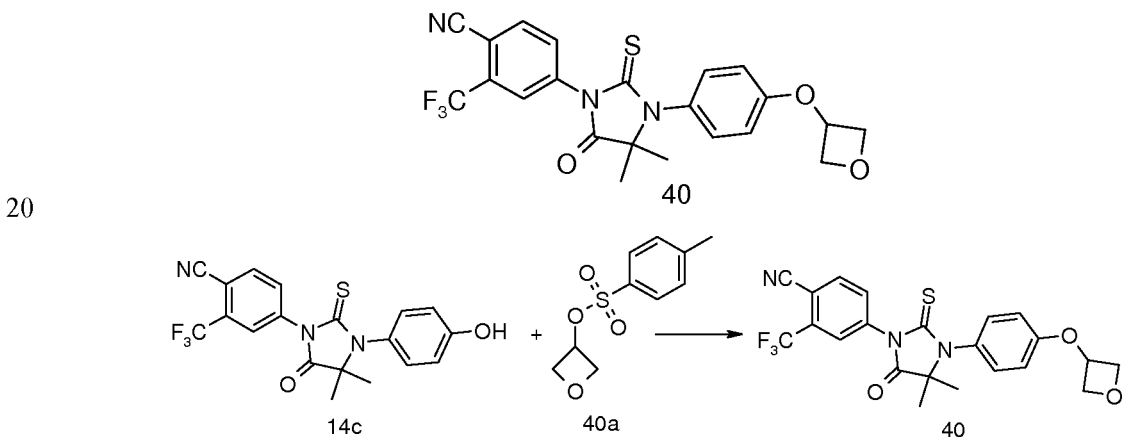
- 5 将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置于反应瓶中,依次加入 1-(羟甲基)环丙甲腈 39a (28 mg, 0.28 mmol), 采用公知的方法文献“*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(6), 1797-1801”制备而得), 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 10 mL 甲苯, 加入三正丁基膦(76 mg, 0.38 mmol), 升至 50℃反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-((1-氰基环丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 39 (110 mg, 白色固体), 产率: 93.2%。

MS m/z (ESI): 503.3 [M+1]

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.45 (t, 2H), 1.18 (t, 2H)

实施例 40

4-(4,4-二甲基-3-(4-(氧杂环丁烷-3-氧基)苯基)-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (100 mg, 0.25 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中,依次加入氧杂环丁烷-3-基-4-甲苯磺酸酯 40a (114 mg, 0.50 mmol, 采用公知的方法文献“*Organic Letters*, 2008,

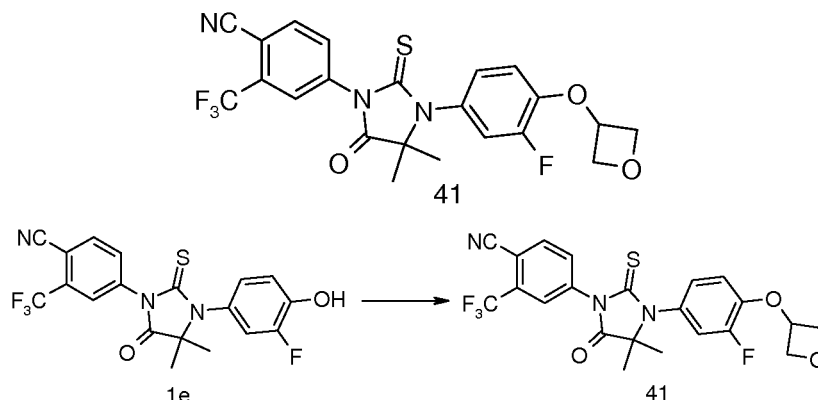
10(15), 3259-3262”制备而得)和碳酸钾(103 mg, 0.75 mmol), 升至 80℃ 反应 12 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(4,4-二甲基-3-(4-(氧杂环丁烷-3-氧基)苯基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 40 (20 mg, 黄色固体), 产率: 17.7%。

MS m/z (ESI): 462.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.23-7.20(m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.27-5.24 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.83-4.80 (m, 2H), 1.58 (s, 6H)

实施例 41

4-(3-(3-氟-4-(氧杂环丁烷-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



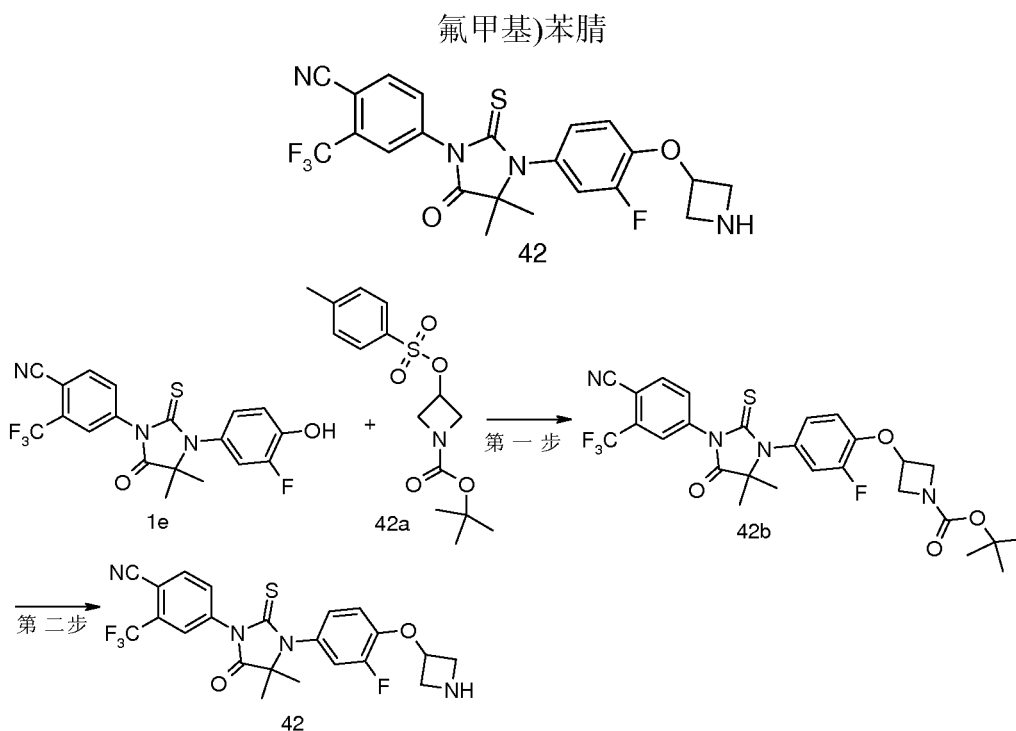
将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 依次加入氧杂环丁烷-3-基-4-甲苯磺酸酯 40a (110 mg, 0.48 mmol)和碳酸钾(100 mg, 0.72 mmol), 升至 80℃ 反应 4 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-(氧杂环丁烷-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 41 (30 mg, 白色固体), 产率: 26.5%。

MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.12-7.09(m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.89-4.86 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 42

4-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三



第一步

5 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基乙酰胺中, 依次加入 3-(对甲苯磺酸酯)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 42a (157 mg, 0.48 mmol, 采用专利申请
 10 “WO2011/103196 A1” 公开的方法制备而得) 和碳酸钾 (100 mg, 0.72 mmol), 升至 90℃ 反应 4 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮杂环丁烷
 15 -1-甲酸叔丁酯 42b (70 mg, 白色固体), 产率: 51.4%。

第二步

4-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 42b (70 mg, 0.12 mmol) 溶解于 3 mL 4 M 氯化氢的甲醇溶液, 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 得到标题产物 4-(3-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 42
 20 (60 mg, 白色固体), 产率: 96.3%。

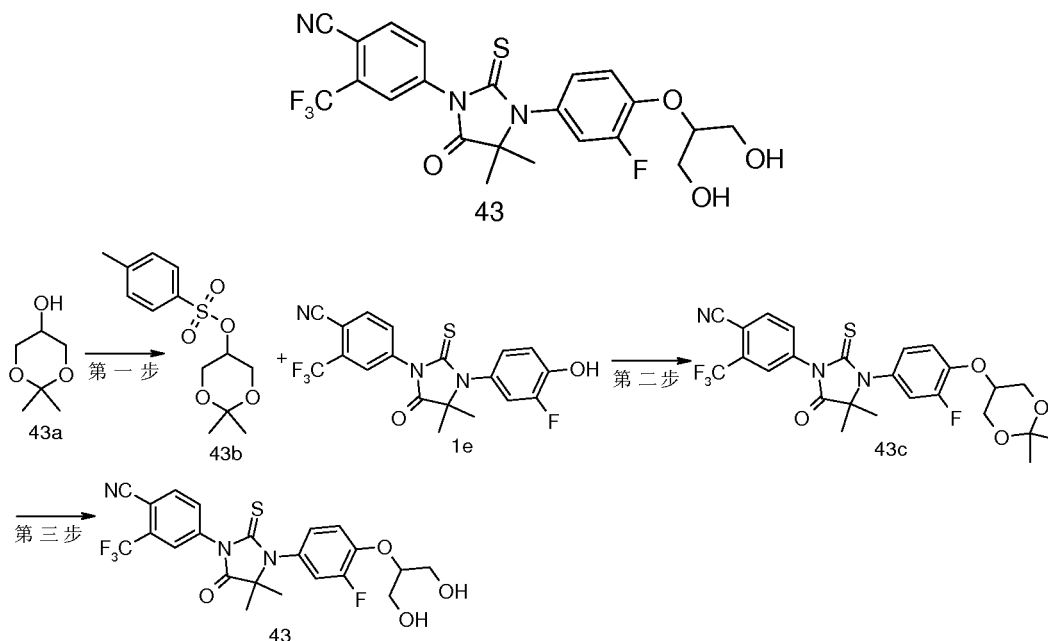
MS *m/z* (ESI): 479.3 [M+1]

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H),

8.06-8.03 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 1.50 (s, 6H)

实施例 43

5 4-(3-(4-(1,3-二羟基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

10 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-基-4-甲苯磺酸酯

将 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-醇 43a (200 mg, 1.51 mmol, 采用专利申请“US2007/10542 A1”公开的方法制备而得)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 依次加入对甲苯磺酰氯(420 mg, 2.20 mmol)和三乙胺(300 mg, 2.97 mmol), 搅拌反应 3 小时。反应液用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-基-4-甲苯磺酸酯 43b (100 mg, 透明油状物), 产率: 23.3%。

MS m/z (ESI): 287.2 [M+1]

第二步

20 4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (200 mg, 0.47 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 依次加入 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-基-4-甲苯磺酸酯 43b (200 mg, 0.71 mmol)和碳酸钾(130 mg, 0.94 mmol), 升至 60℃反应 6 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题

产物 4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 43c (170 mg, 白色固体), 产率: 67.1%。

MS m/z (ESI): 538.3 [M+1]

第三步

5 4-(3-(4-(1,3-二羟基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

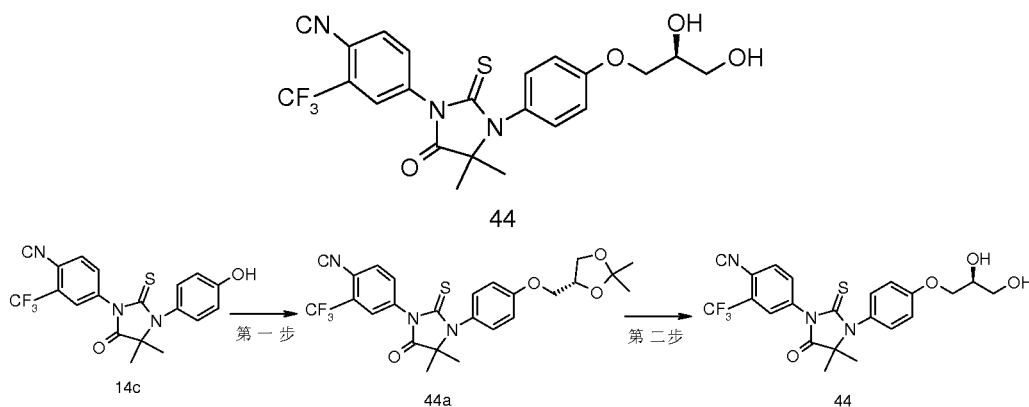
将 4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 43c (70 mg, 0.12 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入 1 mL 1 M 盐酸, 搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 水和 20 mL 饱和碳酸钾溶液, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-(1,3-二羟基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 43 (40 mg, 白色固体), 产率: 43.4%。

MS m/z (ESI): 498.3 [M+1]

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.978 (s, 4H), 1.59 (s, 6H)

实施例 44

20 (S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

25 (R)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (2.5g, 6.20 mmol) 溶解于 50 mL 甲苯中, 加入(R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲醇(819 mg, 6.20 mmol)和 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(2.5 g, 9.92 mmol), 氩气置换三次, 加入三正丁基膦(2 g, 9.92 mmol), 升温至 50℃ 搅拌反应 3 小时, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 E 纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代

咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基) 苯腈 44a (2.2 g, 黄色固体), 产率: 68.7%。

MS m/z (ESI): 520.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 77.12 (d, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H), 3.81-3.32 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

第二步

(*S*)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

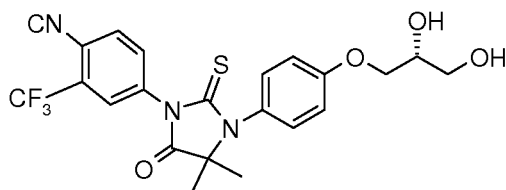
将化合物(*R*)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 44a (2.2 g, 4.20 mmol)溶解于 100 mL 乙酸中, 加入 50 mL 水, 升温至 70°C 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩除去乙酸, 加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯, 静置分层, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (100 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 44 (1.1 g, 白色固体), 产率: 55.0%。

MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

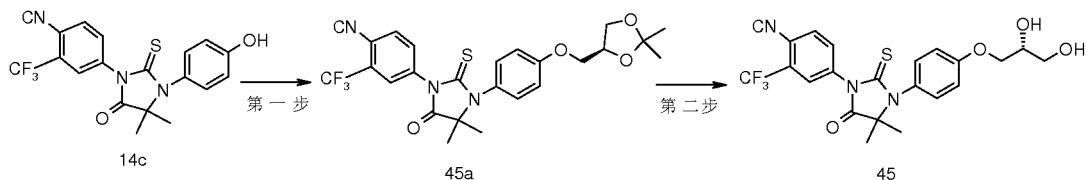
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02-8.00 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.61-2.60 (d, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.61 (s, 6H)

实施例 45

(*R*)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



45



第一步

(*S*)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (2.5g, 6.20 mmol)溶解于 50 mL 甲苯中, 加入(*S*)-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲醇(819 mg, 6.20 mmol)和 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(2.5 g, 9.92 mmol), 氮气置换三

次, 加入三正丁基膦(2 g, 9.92 mmol), 升温至 50℃搅拌反应 3 小时, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 E 纯化所得残余物, 得到标题产物 (S)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基) 苯腈 45a (2.5 g, 黄色固体), 产率: 78.1%。

5 MS m/z (ESI): 520.3 [M+1]

第二步

(R)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

10 将化合物(S)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 45a (2.5 g, 4.80 mmol)溶解于 100 mL 乙酸中, 加入 50 mL 水, 升温至 70℃搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩除去乙酸, 加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯, 静置分层, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 45 (1.32 g, 白色固体), 产率: 57.3%。

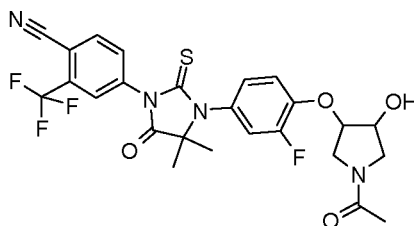
15 MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

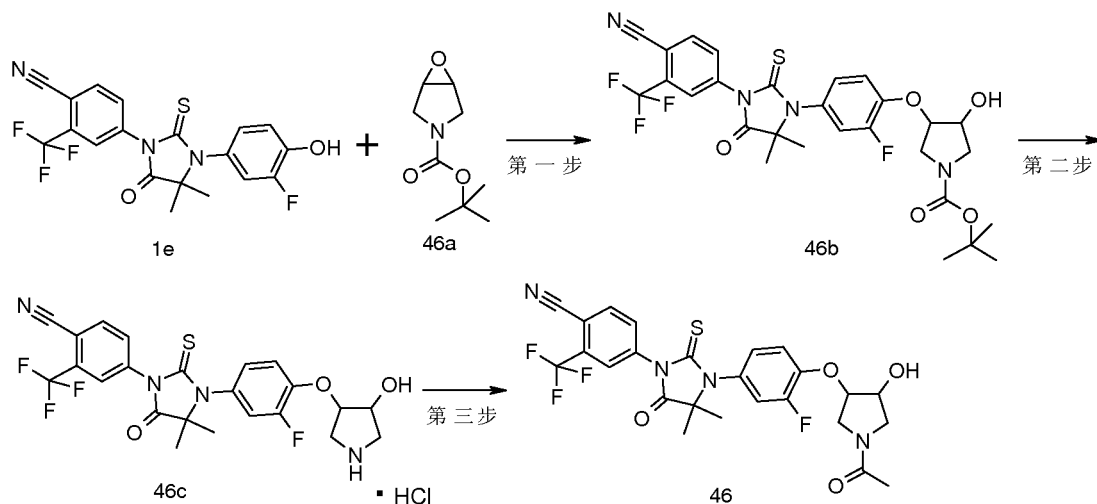
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 2.59-2.58 (d, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)

20

实施例 46

4-(3-(4-((1-乙酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





第一步

3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

- 5 将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (212 mg, 0.50 mmol) 置于反应瓶中, 加入 6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 46a (463 mg, 2.5 mmol) 和 0.5 mL 的 *N,N*-二异丙基乙胺, 加毕, 反应液加热至 100℃, 搅拌反应 16 小时。停止加热, 反应液温度自然降至室温, 向反应液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 46b (280 mg, 浅黄色固体), 产率: 92.1%。

MS *m/z* (ESI): 553.3 [M-56+1]

- 15 第二步

4-(3-(3-氟-4-((4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 盐酸盐

- 20 将 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 46b (280 mg, 0.46 mmol) 溶解于 50 mL 甲醇中, 加入盐酸的甲醇溶液(2%, 5 mL), 加毕, 搅拌反应 4 小时。反应液减压浓缩, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-((4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 盐酸盐 46c (230 mg, 浅黄色固体), 产率: 98.3%。

MS *m/z* (ESI): 509.3 [M+1]

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.62 (m, 2H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.51 (s, 6H)

第三步

4-(3-(4-((1-乙酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(3-(3-氟-4-((4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 盐酸盐 46c (80 mg, 0.16 mmol), 三乙胺(14 mg, 0.18 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(2 mg, 0.02 mmol)依次加入到 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌均匀后加入乙酰氯, 加毕, 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-((1-乙酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 46 (15 mg, 白色固体), 产率: 18.8%。

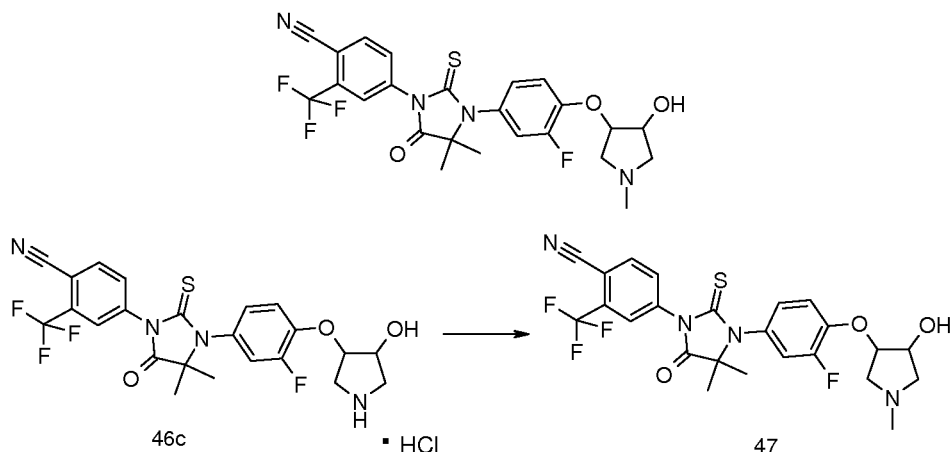
MS m/z (ESI): 551.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)

15

实施例 47

4-(3-(3-氟-4-((4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



将氰基硼氢化钠(35 mg, 0.55 mmol)和氯化锌(37 mg, 0.28 mmol)加入到 3 mL 甲醇中, 搅拌均匀, 加入 4-(3-(3-氟-4-((4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 盐酸盐 46c (100 mg, 0.18 mmol)和 1 mL 甲醛, 加毕, 搅拌反应 16 小时。向反应液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(3-氟-4-((4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 47 (35 mg, 白色固体), 产率: 36.5%。

MS m/z (ESI): 523.4 [M+1]

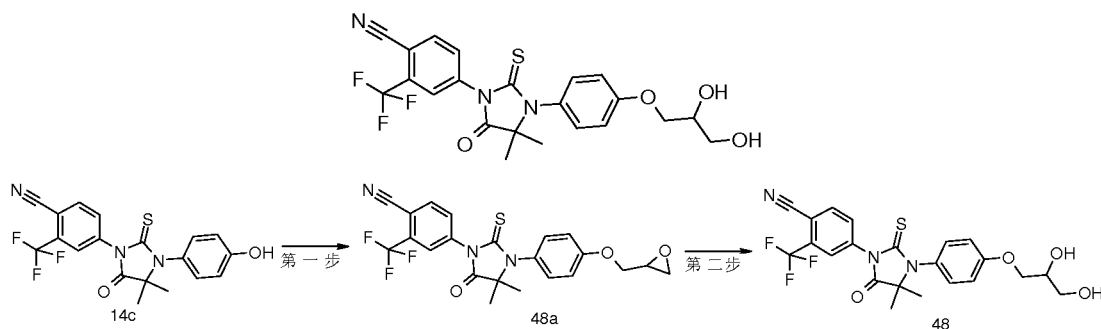
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.86-2.79 (m,

2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)

实施例 48

4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

5



第一步

4-(4,4-二甲基-3-(4-(环氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

10

将 4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (4.5 g, 11.1 mmol) 溶解于 50 mL 乙腈中, 依次加入环氧氯丙烷(2.05 g, 22.2 mmol) 和碳酸钾(3.8 g, 27.8 mmol), 升至 80℃ 回流, 搅拌反应 16 小时。停止加热, 反应液冷却至室温, 将反应液倒入 100 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(4,4-二甲基-3-(4-(环氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 48a (3.0 g, 无色油状物), 产率: 58.8%。

MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

20

第二步

4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

将 4-(4,4-二甲基-3-(4-(环氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 48a (2.9 g, 6.3 mmol) 溶解于 80 mL 水和四氢呋喃(V:V=1:1)混合溶剂中, 加入 2.0 mL 浓硫酸, 搅拌反应 4 小时。向反应液中加入盐酸(1M, 50 mL), 用乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 48 (1.1 g, 白色固体), 产率: 36.7%。

30

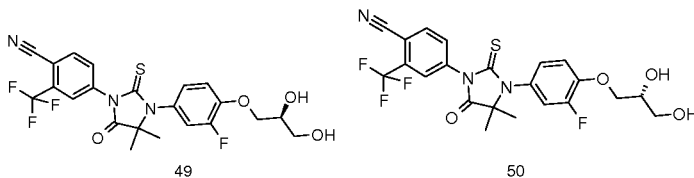
MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 3H), 3.87-3.78 (m, 2H), 1.58 (s, 6H)

实施例 49 和实施例 50

(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 49

5 (R)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 50



将消旋体 4-(3-(4-(2,3-二羟基丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13(1.6 g, 白色固体), 通过采用手性 HPLC 制备法, 用手性柱对手性异构体进行分离(分离条件: 手性柱 CHIRALPAK AD-H, 柱子大小: 3 cm I.D.× 25 cm L, 流动相: 正己烷:异丙醇=80:20(v/v), 流速: 25 mL/min), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 得到标题产物(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 49 (745 mg, 白色固体), 产率: 46.6%; (R)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 50 (796 mg, 白色固体), 产率: 49.8%。

49: MS m/z (ESI):498.3 [M+1]

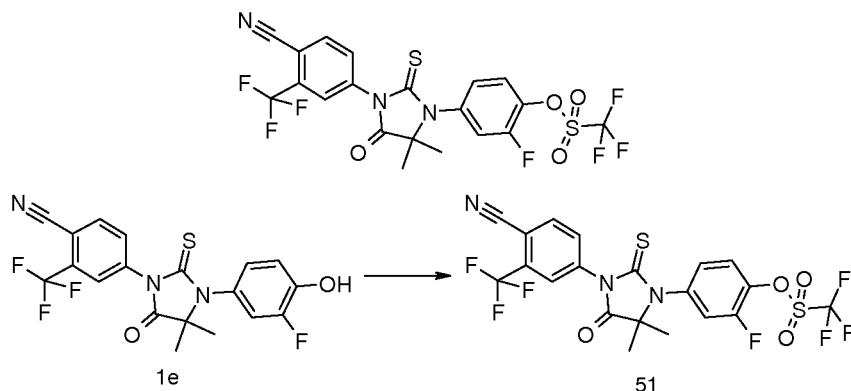
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

50: MS m/z (ESI):498.3 [M+1]

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

实施例 51

4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯基 三氟甲磺酸酯



将 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (200 mg, 0.47 mmol)加入到 4 mL 二氯甲烷中, 冰浴冷却, 加入三乙胺(0.2 mL,

1.42 mmol)和三氟甲磺酸酐(160 mg, 0.57 mmol), 加毕, 氩气置换三次, 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 20 mL 的二氯甲烷和水的混合溶液(V:V=1:1), 分液, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-氟苯基 三氟甲磺酸酯 51 (250 mg, 棕色固体), 产率: 95.3%。

MS m/z (ESI):614.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)

测试例:

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明, 但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

本发明测试例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂, 为市场购买的常规试剂。

测试例 1 对 LNCap 细胞分泌 PSA 抑制活性的生物学评价

下面的体外筛选试验是用来测定本发明化合物对 LNCap 细胞分泌 PSA 的抑制作用。

1、材料及仪器:

(1). RPMI 1640 培养基 (Hyclone, SH30809.01B)

(2). 胎牛血清, FBS (GIBCO, 10099)

(3). 青-链霉素 Pen Strep(GIBCO, 15140-122)

(4). 活性炭处理胎牛血清 CS-FBS(SERANA, 1090111)

(5). LNCap 细胞 (中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, TCHu173)

(6). 睾丸酮 (Dr.Ehrenstorfer GmbH, C 17322500, LOT: 10519)

(7). PSA 试剂盒(abnova, KA0208)

(8). NOVO Star 酶标仪

(9) 细胞培养液: RPMI 1640 培养基, 10%FBS, 1% Pen Strep,

(10) 活性炭培养液: RPMI 1640 培养基, 10%CS-FBS, 1% Pen Strep,

(11) 睾丸酮培养液: RPMI 1640 培养基, 10%CS-FBS, 1% Pen Strep, 1nM 睾丸酮

2、实验步骤

LNCap细胞用细胞培养液传代培养后, 重新悬浮于活性炭培养液, 密度为 5×10^4 细胞/ml, 接种于96孔板, 每孔100μl。

将药物用DMSO (二甲基亚砜) 配置成10mM的储存液。临用前用DMSO稀释

5倍后，再按3倍的梯度进行稀释，得到8个梯度浓度。再用睾丸酮培养液将各浓度的化合物稀释20倍。（以此保证各培养体系中DMSO浓度均为0.5%），待测。

取10 μ l稀释后的化合物加入细胞培养孔，轻轻振荡混匀。空白组加10 μ l用活性炭培养液稀释的5%的DMSO；对照组加入10 μ l用睾丸酮培养液稀释的5%DMSO；

5 37℃、5%CO₂培养箱中培养。

3、结果检测

培养4天后，取出60 μ l细胞培养上清，使用PSA试剂盒(abnova, KA0208)，在NOVO Star酶标仪上测定各孔OD450值。

化合物的IC₅₀值可通过不同浓度下的抑制率计算得出。

实施例编号	IC50(nM)
1	34
2	45
3	35
4	93
5	124
6	24
7	23
8	21
9	26
10	23
11	35
12	33
13	88
14	19
15	52
16	12
17	24
19	94
20	57
21	76
22	21
23	24
24	32
25	31
26	44
27	83
28	82
29	85
30	17
32	110
34	51
35	57
36	23
37	23
38	33

39	27
40	29
41	24
44	22
45	35
46	47
47	21
48	37
49	35
50	43

结论：实验证明，本发明优选化合物对睾丸酮刺激下的 LNCap 细胞 PSA 分泌具有明显的抑制活性。

测试例 2 LNCap 细胞增殖生物学评价

5 下面的体外筛选试验是用来测定本发明化合物对于 LNCap 细胞增殖的抑制作用。

1、实验材料及仪器：

(1). 细胞计数试剂 CCK-8 (DOJINDO, CK04)

(2). Victor3 酶标仪(Perkin Elmer, 1420)

10 2、实验步骤

实验步骤同测试例 1 的实验步骤。

3、结果检测

LNCap 细胞培养 3 天后，培养基、化合物和空白组、对照组均半换液。半换液 3 天后，加入 10 μ l 的 CCK-8，在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中孵育 2-3 小时，Victor3 酶标仪上，450nm，测定各孔 OD 值。

化合物的 IC₅₀ 值可通过不同浓度下的抑制率计算得出。

实施例编号	IC50(nM)
1	195
2	97
3	46
5	87
6	99
7	23
8	75
9	162
10	131
11	93
12	146
13	61
14	253
16	78
17	68
19	194

20	156
21	92
22	134
23	180
24	92
25	111
26	201
28	79
29	80
30	58
32	134
34	159
35	277
36	115
37	63
39	256
40	196
41	283
44	33
45	74
48	281
49	203
50	196

结论：本发明优选化合物对 LNCap 细胞增殖具有明显的抑制活性。

测试例 3 LNCap-AR 细胞的生物学评价

下面的体外筛选试验是用来测定本发明化合物在较高浓度时，对于 LNCap-AR
5 细胞（高浓度表达 AR 的 LNCap 细胞，通过逆转录病毒转染方法构建而得，简称 LNCap-AR 细胞）分泌 PSA 的激动活性作用。

1、细胞培养

LNCap-AR细胞用细胞培养液传代培养后，重新悬浮于活性炭培养液，密度为 5×10^4 细胞/ml，接种于96孔板，每孔100ul。

10 将药物用DMSO（二甲基亚砜）配置成10mM的储存液。临用前用DMSO稀释成2mM，0.6mM两个浓度。再用活性炭培养液将各浓度的化合物稀释20倍（以此保证各培养体系中DMSO浓度均为0.5%），备用。

取10 μ l稀释后的化合物加入细胞培养孔，轻轻振荡混匀。空白对照组加10 μ l用活性炭培养液稀释的5%的DMSO。

15 2、结果检测

培养 4 天后，取出 60 μ l 细胞培养上清，使用 PSA 试剂盒(abnova, KA0208)，在 NOVO Star 酶标仪上，450nm，测定各孔中 PSA 的 OD 值。

以待测化合物孔与空白对照孔测得 OD 值的百分比值，来评价化合物对于 LNCap-AR 细胞分泌 PSA 的激动活性。当百分比值>100 时，表明待测化合物与空

白对照相比, 对于 LNCap-AR 细胞分泌 PSA 有激动活性; 反之, 百分比值<100 时, 认为待测化合物没有激动活性。具体检测结果如下:

实施例	激动活性 (%)	
化合物浓度	3 μ M	10 μ M
空白对照	100	100
6	93.20	99.97
8	65.03	99.5
9	90.77	85.0
10	74.74	68.10
12	69.58	90.69
13	53.58	71.49
15	77.48	84.79
44	77.22	92.67

结论: 本发明化合物不具有刺激 LNCap-AR 分泌 PSA 的激动效应。

5

药代动力学评价

测试例 4、本发明化合物的药代动力学测试

1、摘要

以雄性大鼠为受试动物, 应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃给予实施例6化合物、实施例9化合物、实施例11化合物、实施例13化合物、实施例15化合物、实施
10 例16化合物、实施例17化合物、实施例44化合物和实施例45化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为, 评价其药代动力学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

15 实施例6化合物、实施例9化合物、实施例11化合物、实施例13化合物、实施例15化合物、实施例16化合物、实施例17化合物、实施例44化合物和实施例45化合物。

2.2 试验动物

20 健康成年雄性SD大鼠27只, 平均分成9组, 每组3只, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(沪)2008-0016。

2.3 药物配制

称取适量样品, 加入0.5% CMC-Na, 超声制成0.5 mg/ml混悬液。

2.4 给药

25 雄性SD大鼠27只, 平均分成9组, 禁食一夜后分别灌胃给药, 剂量为5.0 mg/kg, 给药体积10 ml/kg。

3、操作

大鼠灌胃给药实施例 6 化合物、实施例 9 化合物、实施例 11 化合物、实施例

13 化合物、实施例 15 化合物、实施例 16 化合物、实施例 17 化合物、实施例 44 化合物和实施例 45 化合物，于给药前及给药后 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0 小时采血 0.1 ml，置于肝素化试管中，3500 rpm 离心 5 min 分离血浆，于 20°C 保存。给药后 2 小时进食。

- 5 用 LC/MS/MS 法测定不同化合物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。方法的线性范围均为 1.00~2000 ng/ml；血浆样品经甲醇沉淀蛋白处理后进行分析。

4、药代动力学参数结果

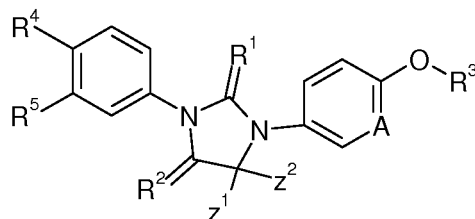
本发明化合物的药代动力学参数如下：

编号	药代实验(5 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL _z /F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
6	1200±330	16838±7483	13.1±4.6	17.8±6.2	5.75±2.44	6021±1685
9	772±83	18796±3296	11.8±1.1	18.3±1.9	4.52±0.77	4587±556
11	430±14	11450±1376	15.8±2.2/	23.2±2.9	7.35±0.87	9937±633
13	1550±197	26506±7385	8.10±0.65	13.1±1.5	3.35±1.10	2307±553
15	999±172	21406±4100	11.7±1.7	18.2±2.3	3.99±0.75	3968±341
16	971±147	23345±5898	11.3±1.3	18.4±2.6	3.71±0.84	3592±662
17	864±86	12246±1517	6.31±0.50	10.8±0.8	6.88±0.89	3759±591
44	1300±275	19297±4170	6.41±0.60	10.5±1.3	4.47±1.08	2450±376
45	980±173	13023±365	5.90±0.30	10.0±0.6	6.40±0.18	3271±261

结论：本发明化合物的药代吸收良好，具有明显的药代动力学优势。

权利要求书:

1、一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐:



(I)

其中:

A 为-CR'或 N;

R'为氢原子、卤素、烷基、环烷基或杂环基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、烷基、烷氧基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;

Z¹或 Z²各自独立地为烷基; 或者, Z¹和 Z²与其相连接的 C 原子一起形成一个环烷基或杂环基;

R¹或 R²各自独立地选自 S 或 O;

R³选自烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-S(O)_mR⁶, 其中所述烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)OR⁸或-C(O)OR⁶的取代基所取代; 其中所述烷基进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)OR⁸或-C(O)OR⁶的取代基所取代, 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)OR⁸或-C(O)OR⁶的取代基所取代;

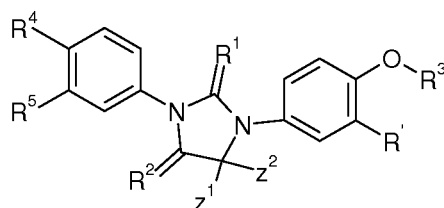
R⁴或 R⁵各自独立地选自氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟基、卤素、烷氧基或卤代烷氧基;

R⁶为氢原子、烷基、烯基、炔基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;

R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

5 m 为 0、1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(II)

;

其中 R' 为氢原子或卤素， Z^1 、 Z^2 、 $R^1 \sim R^5$ 的定义如权利要求 1 中所述。

3、根据权利要求 1~2 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为 S，且 R^2 为 O。

4、根据权利要求 1~3 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 Z^1 或 Z^2 各自独立地为甲基。

5、根据权利要求 1~4 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^4 为氰基，且 R^5 为卤代烷基。

25

6、根据权利要求 1~5 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氨基、烷基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；其中所述烷基进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代，其中所述环烷

30

基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；

- 5 R^6 、 R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基的取代基所取代；且

m 为 2。

- 7、根据权利要求 1~6 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为烷基，所述烷基进一步被一个或多个选自卤素、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；

- 15 R^6 、 R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基的取代基所取代；且

m 为 2。

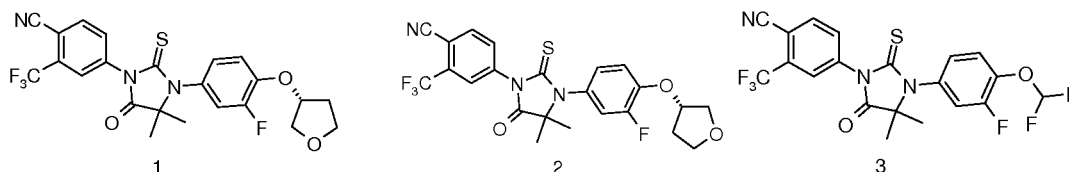
- 8、根据权利要求 1~7 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为烷基，所述的烷基进一步被一个或多个羟基所取代。

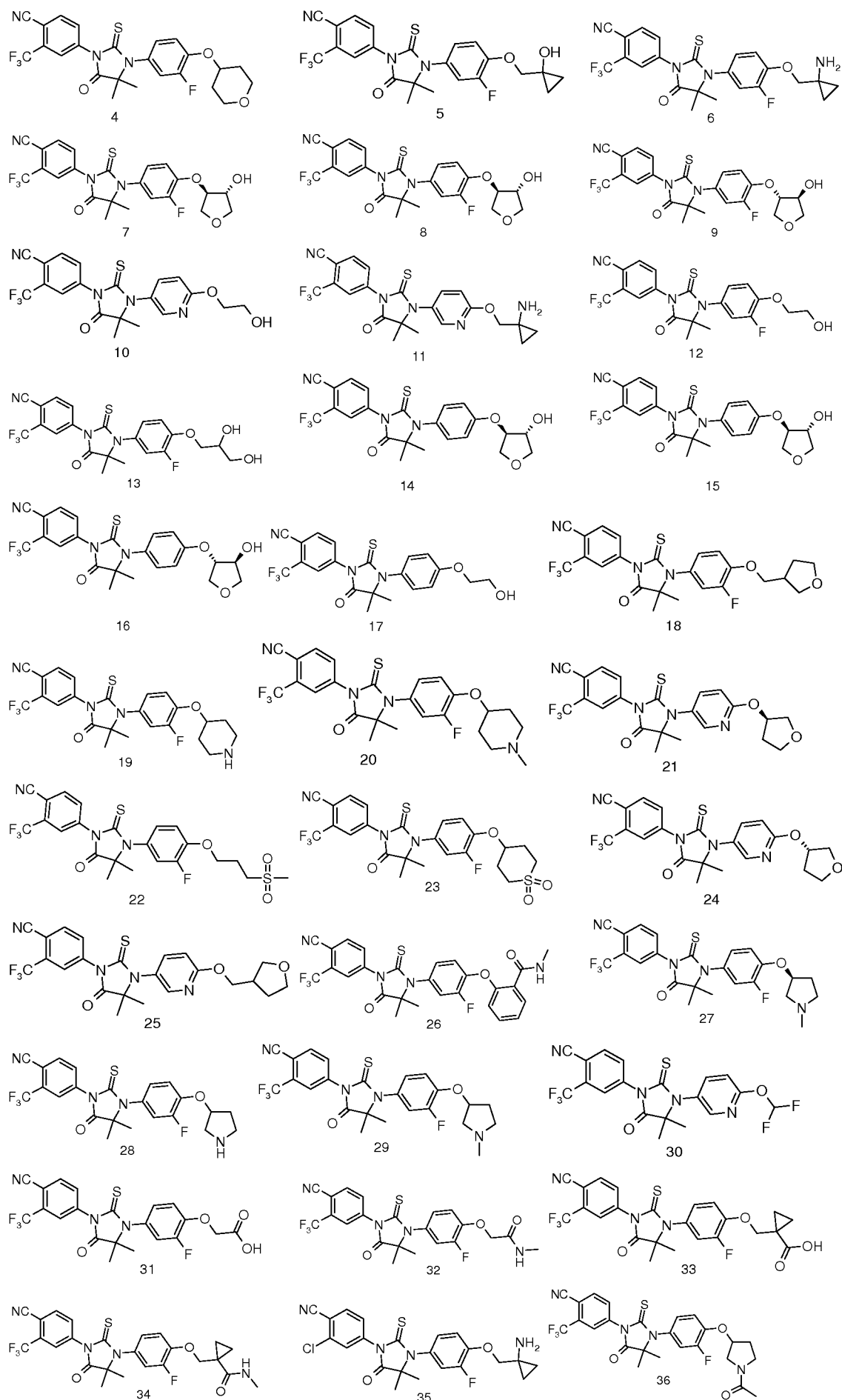
- 9、根据权利要求 1~6 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为杂环基，所述杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、氨基、烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 的取代基所取代；

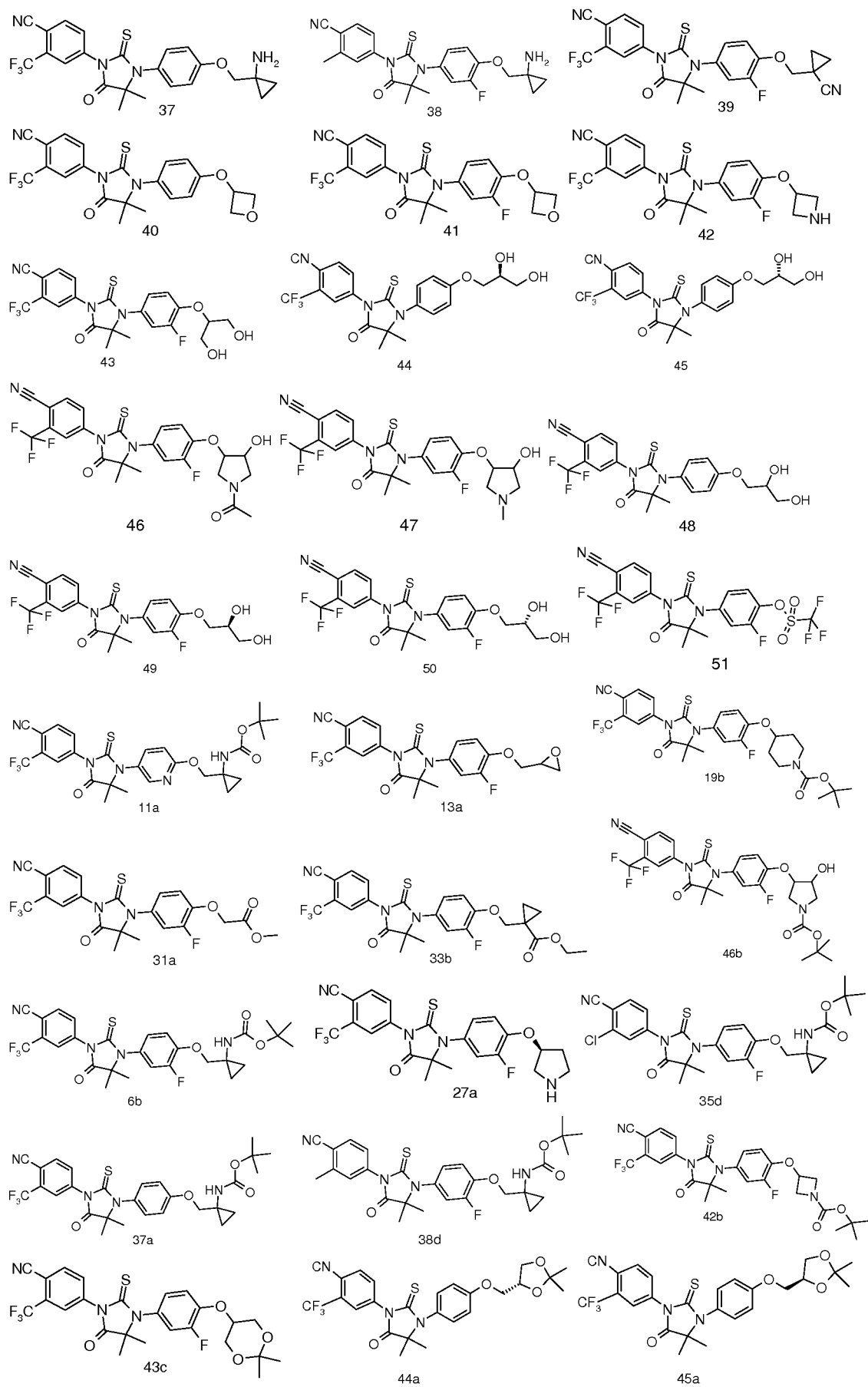
R^6 、 R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基；且

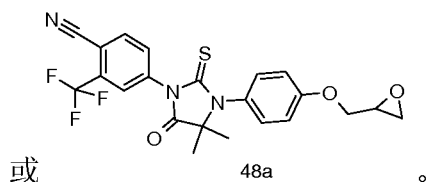
m 为 2。

- 30 10、根据权利要求 1~9 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中该化合物为：

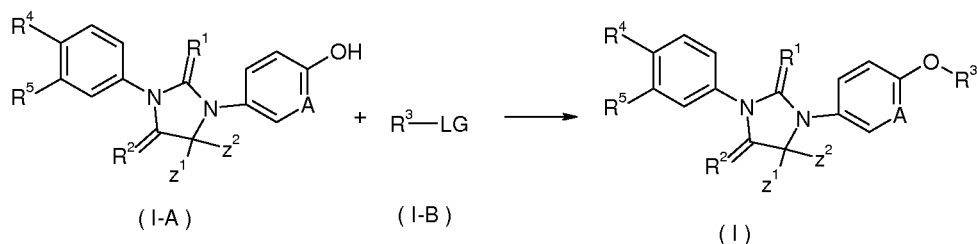








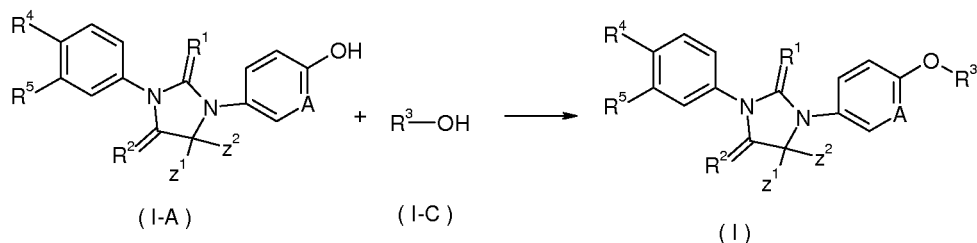
11、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在碱性条件下反应，得到通式(I)化合物；

其中：LG 为离去基团，优选卤素或对甲苯磺酰氧基；A、Z¹、Z²、R¹~R⁵ 的定义如权利要求 1 中所述。

12、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-C)化合物在三苯基膦或三正丁基膦、偶氮二甲酸酯(优选 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二甲酸二异丙酯)存在下，发生缩和反应得到通式(I)化合物；

其中：A、Z¹、Z²、R¹~R⁵ 的定义如权利要求 1 中所述。

13、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

14、根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物在制备雄激素受体调节剂，优

选雄激素受体拮抗剂中的用途。

15、根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物在制备治疗或预防由雄激素受体介导的病症的药物中的用途，其中由雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、艾滋病或恶病质的病症，优选为乳腺癌或前列腺癌，更优选为前列腺癌，最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

10

16、根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物，其作为调节雄激素受体活性的药物，优选作为拮抗雄激素受体活性的药物。

15

17、根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物，其作为治疗或预防由雄激素受体介导的病症的药物，其中由雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、艾滋病或恶病质的病症，优选为乳腺癌或前列腺癌，更优选为前列腺癌，最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

20

18、一种调节雄激素受体活性的方法，优选拮抗雄激素受体活性的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物。

25

19、一种治疗或预防由雄激素受体介导的病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中由雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、艾滋病或恶病质的病症，优选为乳腺癌或前列腺癌，更优选为前列腺癌，最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/082273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 233/-; A61K 31/-; A61P 5/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, VEN, CA, STN REGISTRY, STN CAPLUS: +imidazoli+, +dinone, androgen receptor, AR, prostate cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012050868 A1 (GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION et al.) 19 April 2012 (19.04.2012) see description, page 1, lines 17-21, page 4, line 24 to page 5, line 19, pages 6-9, page 17, lines 6-13 and pages 23-25, table 1	1-5, 11-19
PX	WO 2012119559 A1 (SUZHOU KINTOR PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 13 September 2012 (13.09.2012) see description, paragraphs [0006]-[0009], [0023]-[0025], [0034]-[0035], [0052] and [0103]-[0110]	1-8, 10-19
A	WO 2010118354 A1 (MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS, INC. et al.) 14 October 2010 (14.10.2010) see description, paragraphs [0010], [0040]-[0049] and pages 21 and 22, table 1	1-19
A	CN 101048381 A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 03 October 2007 (03.10.2007) see claims 1-3	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 November 2013 (08.11.2013)	Date of mailing of the international search report 05 December 2013 (05.12.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer FENG, Shuwen Telephone No. (86-10) 82246763

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2013/082273

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101817787 A (TONG, Youzhi) 01 September 2010 (01.09.2010) see description, paragraphs [0006] to [0045]	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/082273

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-19
Because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 18-19 relates to methods for treating diseases (PCT R39. 1(iv)), but the search has been carried out and based on the use of the compound in the manufacture of medicaments.
2. ☐ Claims Nos.:
Because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/082273

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012050868 A1	19.04.2012	None	
WO 2012119559 A1	13.09.2012	AU 2012225038 A	03.10.2013
WO 2010118354 A1	14.10.2010	IN DEL200900731 A	22.10.2010
		EP 2416657 A1	15.02.2012
		US 2012184580 A1	19.07.2012
CN 101048381 A	03.10.2007	WO 2006028226 A1	16.03.2006
		EP 1790640 A1	30.05.2007
		AU 2005280908 A1	16.03.2006
		JP WO2006028226 A1	08.05.2008
		KR 20070106969 A	06.11.2007
		TW 200621723 A	01.07.2006
		CN 101676270 A	24.03.2010
		US 2011306615 A1	15.12.2011
		JP 4989227 B2	01.08.2012
		CA 2579886 A	16.03.2006
CN 101817787 A	01.09.2010	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/082273

Continuation of : A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 233/72 (2006.01) i

C07D 233/84 (2006.01) i

C07D 233/86 (2006.01) i

A61K 31/4164 (2006.01) i

A61K 31/4166 (2006.01) i

A61K 31/4178 (2006.01) i

A61P 5/28 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/082273

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D 233/-, A61K 31/-, A61P 5/-, A61P 35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS; CNKI; VEN; CA; STN REGISTRY; STN CAPLUS; 咪唑啉, 咪唑啉酮, 雄激素受体, 前列腺癌, +imidazoli+, +dinone, androgen receptor, AR, prostate cancer

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2012050868 A1 (GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION et al.) 19. 4 月 2012 (19.04.2012), 参见说明书第 1 页第 17-21 行, 第 4 页第 24 行-第 5 页第 19 行, 第 6-9 页, 第 17 页第 6-13 行, 第 23-25 页表 1	1-5、11-19
PX	WO 2012119559 A1 (SUZHOU KINTOR PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 13. 9 月 2012 (13.09.2012), 参见说明书第 6-9、23-25、34-35、52、103-110 段	1-8、10-19
A	WO 2010118354 A1 (MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS, INC. et al.) 14. 10 月 2010 (14.10.2010), 参见说明书第 10、40-49 段, 第 21-22 页表 1	1-19
A	CN 101048381 A (中外制药株式会社) 03. 10 月 2007 (03.10.2007), 参见权利要求 1-30	1-19

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

08.11 月 2013 (08.11.2013)

国际检索报告邮寄日期

05.12 月 2013 (05.12.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

冯姝雯

电话号码: (86-10) **82246763**

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101817787 A (童友之) 01.9 月 2010 (01.09.2010), 参见说明书第 6-45 段	1-19

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：18-19

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求18-19的主题涉及疾病的治疗方法(PCT R39.1(iv))。

本检索报告是基于权利要求18-19的主题为“化合物在制备药物中的应用”作出的。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2013/082273

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2012050868 A1	19.04.2012	无	
WO 2012119559 A1	13.09.2012	AU2012225038A	03.10.2013
WO 2010118354 A1	14.10.2010	INDEL200900731A	22.10.2010
		EP2416657A1	15.02.2012
		US2012184580A1	19.07.2012
CN 101048381 A	03.10.2007	WO2006028226A1	16.03.2006
		EP1790640A1	30.05.2007
		AU2005280908A1	16.03.2006
		JPWO2006028226A1	08.05.2008
		KR20070106969A	06.11.2007
		TW200621723A	01.07.2006
		CN101676270A	24.03.2010
		US2011306615A1	15.12.2011
		JP4989227B2	01.08.2012
		CA2579886A	16.03.2006
CN 101817787 A	01.09.2010	无	

续：主题的分类

C07D 233/72 (2006.01) i

C07D 233/84 (2006.01) i

C07D 233/86 (2006.01) i

A61K 31/4164 (2006.01) i

A61K 31/4166 (2006.01) i

A61K 31/4178 (2006.01) i

A61P 5/28 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i