

(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5月22日 (22.05.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/075387 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/10 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
C07D 233/02 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/001386

(22) 国际申请日: 2013年11月14日 (14.11.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210457446.8 2012年11月14日 (14.11.2012) CN

(71) 申请人: 上海医药集团股份有限公司 (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江路92号, Shanghai 201203 (CN)。中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 段文虎 (DUAN, Wenhui); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。万惠新 (WAN, Huixin); 中国上海市浦东新区哈雷路898弄号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。夏广新

(XIA, Guangxin); 中国上海市浦东新区哈雷路898弄号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。梅德盛 (MEI, Desheng); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。林逸鹏 (LIN, Yipeng); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。刘学军 (LIU, Xuejun); 中国上海市浦东新区哈雷路898弄号4号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。沈竞康 (SHEN, Jingkang); 中国上海市浦东新区哈雷路898弄号4号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信立方知识产权代理有限公司 (KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (CN)。

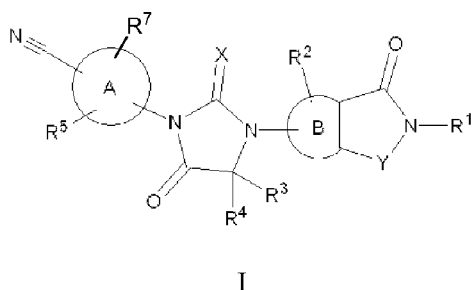
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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,

[见续页]

(54) Title: DIARYL HYDANTOIN DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类二芳基乙内酰脲衍生物、其制备方法、药物组合物和应用



(57) Abstract: Provided are a compound as represented by formula I, or pharmaceutically acceptable salt, solvate, precursor drug, stereoisomer, tautomer, polymorph or metabolite thereof, pharmaceutical composition containing same, and uses thereof in the preparation of drugs for treating androgen receptor related diseases.

(57) 摘要: 本发明提供了一种如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物, 包含它们的药物组合物, 以及它们在制备用于治疗雄性激素受体相关疾病的药物中的应用。

WO 2014/075387 A1



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))。

一类二芳基乙内酰胺衍生物、其制备方法、药物组合物和应用

技术领域

本发明属于医药化学领域，具体地涉及一类二芳基乙内酰胺衍生物、其制备方法、药物组合物以及在医药方面的用途。

背景技术

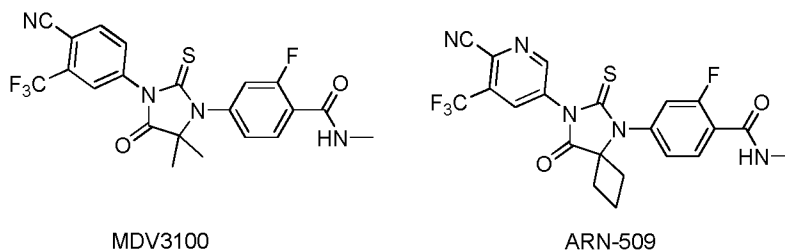
雄激素受体（androgen receptor, AR）是一种 11 万道尔顿（110KDa）的蛋白质，是类固醇受体（steroid receptor）的一个成员。和其它类固醇受体相似，AR 含有三个结构域：N-端结构域，位于中央的 DNA 结合位点和包含核转移信号的结构域，以及含有配体结合位点的 C-端结构域。N-端结构域含一个被称为激活活性 1（activation function 1）的转录功能位点，不需要其它结构区，这一转录位点本身就能激活目标基因的转录。C-端含有被称为激活活性 2（activation function 2）的转录位点，在其配体的激活下能激活其目标基因的转录。无配体结合的 AR 主要分布于细胞质中，和热休克蛋白形成复合物。当与雄激素（如睾酮和二氢睾酮等）结合后，AR 从热休克蛋白形成的复合体中被释放出来，进行磷酸化反应，形成二聚体，并转移到细胞核内，结合到与它相关的 DNA 片段上，从而刺激其目标基因的转录。配体结合所激活的雄激素受体的转录活性被认为是由一群被称为共活化子（coactivators）如 SRC-1、TIF-2 和 AIB-1 的蛋白质协调而完成。共活化子能修饰核染色体结构，有助于吸引和稳定转录子到目标基因上进行转录。而当与抑制剂结合时，共抑制子（corepressors）如 NCoR 或 SMRT 会被吸引来，导致转录受到抑制。

具有选择性的 AR 拮抗剂的主要作用是直接阻止睾酮或二氢睾酮与雄激素受体结合，阻断雄激素对细胞的作用，使得细胞产生“饥饿”现象，最终促使细胞凋亡。其可用于：1）预防和治疗前列腺癌（prostate cancer, PC）、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌等；2）治疗包括良性前列腺肿大、青春痘、秃顶和毛发增生等疾病；3）男性避孕；4）治疗一系列与男性荷尔蒙相关的失调如性欲过强和性欲失调；5）防止与雄激素减少相关的症状如去势后的发热；6）专门用于预防或抑制妇女在转性治疗过程中的肌肉增长。

治疗 PC 是 AR 拮抗剂在临床上的一个最重要的应用。PC 在男性恶性肿瘤中高居发病率第一死亡率第二，仅 2008 年美国就有 186320 个 PC 新增病例，另有 26660 病人死亡。中国的发病率虽低于西方，但随着生活节奏、生活水平和诊断水平的不断提高，PC 正呈不断上升的趋势。此癌是一种进展比较迅速的恶性肿瘤，若得不到早期诊治，从发现症状开始，平均存活期只有 3-5 年。早期 PC 能通过手术或化疗得到有效的控制。但对于晚期 PC，其一

般治疗策略是基于雄激素及其受体（AR）的抗雄激素疗法，即手术去势治疗（如双侧睾丸切除术等）和抗雄激素药物治疗。但绝大多数患者经此治疗后，在18-24周会出现病情恶化，出现去势耐受型前列腺癌（Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC）。此时，现有临床上所使用的抗雄激素药物不再对CRPC具有抑制作用，反而有些药物如氟他胺和比卡鲁胺对CRPC具有激动作用，有80%的患者最终因CRPC而死亡。进一步的研究表明，雄激素和它的结合的配体对CRPC的生长是必需的，表明雄激素受体仍是此疾病的重要靶点。但由于AR表达增加及AR突变等原因，导致现有的抗前列腺癌药物仅有弱的拮抗活性。因此，需要发展具有更高拮抗活性AR拮抗剂来治疗CRPC。

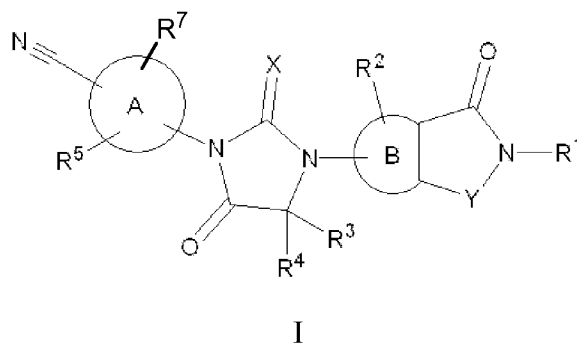
近几年来，对二芳基乙内酰脲类AR拮抗剂的研究取得了里程碑样的进展，如MDV3100（ $IC_{50} = 40$ nM, LNCaP cell）、ARN-509等。其中，MDV3100由Medivation公司和阿斯特拉制药公司共同开发，已于2012年8月被美国FDA批准用于治疗CRPC。在一项随机、双盲、安慰剂对照研究将1199名曾接受以多西紫杉醇为主的化学治疗方案的CRPC随机分为MDV3100治疗组和安慰剂组。结果显示：与安慰剂组相比，MDV3100治疗组患者总生存期中位数显著增加（18.4 vs 13.6 个月， $P < 0.0001$ ），死亡风险则较安慰剂组降低37 %。另MDV3100用于治疗乳腺癌目前处于I期临床。ARN-509由安进公司开发，用于治疗CRPC现处于I/II期临床。MDV3100和ARN-509的研究进展表明二芳基乙内酰脲类AR拮抗剂具有非常良好的发展前景。



发明内容

本发明提供了一种与现有技术完全不同的二芳基乙内酰脲类衍生物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，及其制备方法、中间体，包含它们的药物组合物，以及它们在制备用于治疗雄激素受体相关疾病、特别是前列腺癌的药物中的应用。本发明所制备的二芳基乙内酰脲类衍生物对雄激素受体具有较佳的抑制活性。

一方面，本发明提供了一种如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，



其中，

A 环为 6~10 元芳环；优选为 6~10 元芳环；进一步优选为苯环或萘环；更优选为苯环；

B 环为苯环或 6 元杂芳环；优选为苯环或吡啶环；进一步优选为苯环或 2,3,5-三取代吡啶环；更优选为苯环；

R^1 为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、 $-NH_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基、氘原子、苯基和 $-C(O)R^8$ 中的基团所取代，其中 R^8 选自 $-NH_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基或至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基，所述至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代；优选为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被 1 个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C4 烷氧基、二(C1~C4 烷基)氨基、氘原子、苯基和 $-C(O)R^8$ 中的基团所取代，其中 R^8 选自 $-NH_2$ 或至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基，所述至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代；再优选为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被 1 个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C4 烷氧基、二(C1~C4 烷基)氨基、氘原子、苯基和 $-C(O)R^8$ 中的基团所取代，其中 R^8 选自 $-NH_2$ 或至少含有 1 个氮原子的 6 元杂环基，所述至少含有 1 个氮原子的 6 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代；进一步优选为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自环丙基、环丁基、甲氧基、氘原子、苯基和 $-C(O)R^8$ 中的基团所取代，其中 R^8 选自氨基或 N-甲基哌嗪基；更优选为 H、甲基、乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、

苯基、苄基、2-(甲氧基)乙基、 $-CH_2C(O)NH_2$ 或  ；

R^2 为 H、卤素或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；

优选为 H、F、Cl、Br 或 C1~C3 烷基；再优选为 H 或卤素；更优选为 H 或 F；

R^3 和 R^4 各自独立地为 $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ ，其中 R^6 为 H、OH、羧基、苄氧基、C1~C4 烷氧基或卤代 C1~C2 烷基；优选 R^3 和 R^4 各自独立地为 $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ ，其中 R^6 为 H、C1~C4 烷氧基或卤代 C1~C2 烷基；更优选 R^3 和 R^4 各自独立地为 $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ ，其中 R^6 为 H、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ；

5 或者 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基；优选 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或含有 1 个氧原子的 4~6 元杂环基；其中所述的 3~6 元环烷基优选为环丙基、环丁基或环戊基，进一步优选为环丙基、环丁基或环戊基，更优选为环丁基或环戊基；所述的 4~6 元杂环基优选为氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、氧杂环己基、吡咯烷基、二氧六环基、哌啶基或 N-甲基哌啶基，进一步优选为氧杂环丁基、氮杂环丁基或氧杂环己基，更优选为氧杂环丁基或氧杂环己基；更优选 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成环丁基、环戊基或氧杂环己基；

R^5 为氰基、卤素、C1~C4 烷基或 C1~C4 烷氧基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；优选 R^5 为卤素、甲基、卤代甲基或 $-\text{OCH}_3$ ；更优选 R^5 为卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ ；

15 R^7 为 H 或卤素，优选为 H 或 F，更优选为 H；

X 为 S 或 O，优选为 S；

Y 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、O 或直接键，其中 $-(\text{CH}_2)_n-$ 非必须地被一个或多个氘原子或甲基取代，n 为 1 或 2；优选 Y 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或直接键，其中 $-(\text{CH}_2)_n-$ 非必须地被一个或多个甲基取代，n 为 1 或 2；更优选 Y 为 $-(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

20 在一个实施方式中，在通式 I 中，

A 环为 6~10 元芳环；优选为苯环；

B 环为苯环或 6 元杂芳环；优选为苯环；

R^1 为 H 或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基甲酰基、二(C1~C6 烷基)氨基甲酰基和氘原子中的基团所取代；优选为 H 或 C1~C3 烷基，所述 C1~C3 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C4 烷氧基、二(C1~C4 烷基)氨基、 $-\text{CONH}_2$ 和氘原子中的基团所取代；进一步优选为 H 或 C1~C2 烷基，所述 C1~C2 烷基非必须地被一个或多个选自环丙基、甲氧基、二乙基氨基、 $-\text{CONH}_2$ 和氘原子中的基团所取代；再优选为 H、甲基、乙基、环丙基甲基、2-(甲氧基)乙基、2-(二乙基氨基)乙基、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 或 $-\text{CD}_3$ ；更优选为 H、甲基或乙基；

30 R^2 为 H、卤素或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；

优选为 H、F、Cl、Br 或 C1~C3 烷基；再优选为 H 或卤素；更优选为 H 或 F；

R^3 和 R^4 各自独立地为 $-CH_2-R^6$ ，其中 R^6 为 H、OH、羧基、苄氧基或 C1~C4 烷氧基；优选为 H、OH 或 C1~C4 烷氧基；较佳地， R^3 和 R^4 中至少 1 个为甲基；更佳地， R^3 和 R^4 均为甲基；

5 或者 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基，其中所述的 3~6 元环烷基优选为环丙基、环丁基或环戊基，进一步优选为环丙基或环丁基，更优选为环丁基；所述的 4~6 元杂环基优选为氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、二氧六环基、哌啶基或 N-甲基哌啶基，进一步优选为氧杂环丁基或氮杂环丁基，更优选为氧杂环丁基；

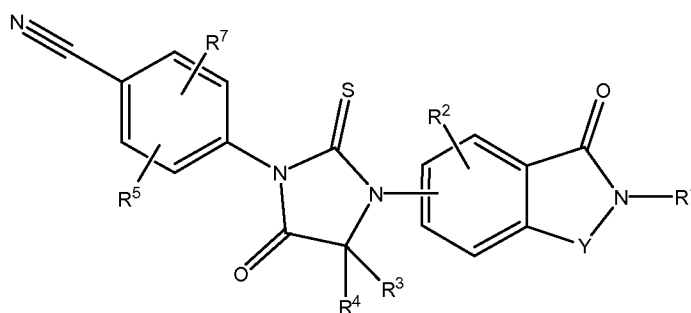
10 R^5 为氰基、卤素或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；优选为氰基、F、Cl、Br 或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 F、Cl 和 Br 中的原子取代；进一步优选为氰基、F、Cl 或 C1~C2 烷基，所述 C1~C2 烷基非必须地被一个或多个 F 原子取代；再优选为氰基、F、Cl 或 $-CF_3$ ；更优选为 $-CF_3$ ；

X 为 S 或 O，

15 Y 为 $-(CH_2)_n-$ 、O 或直接键，其中 $-(CH_2)_n-$ 非必须地被一个或多个氘原子取代，n 为 1 或 2；优选 Y 为 $-CH_2-$ ；

R^7 为 H。

在本发明的又一实施方式中，所述通式 I 的化合物优选为如式 II 所示的化合物，

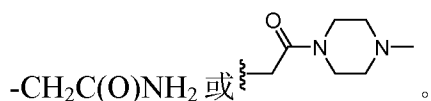


II

其中，

R^1 为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、苯基和 $-C(O)R^8$ 中的基团所取代，其中 R^8 选自氨基、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基或至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基，所述至少含有 1
25 个氮原子的 5~7 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代；优选 R^1 为 H、C1~C4 烷基或苯

基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、苯基和 -C(O)R⁸ 中的基团所取代, 其中 R⁸ 选自氨基或至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基, 所述至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代; 再优选 R¹ 为 H、C1~C4 烷基或苯基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、苯基和 -C(O)R⁸ 中的基团所取代, 其中 R⁸ 选自氨基或至少含有 1 个氮原子的 6 元杂环基, 所述至少含有 1 个氮原子的 6 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代; 进一步优选 R¹ 为 H、C1~C4 烷基或苯基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自环丙基、环丁基、甲氧基、苯基和 -C(O)R⁸ 中的基团所取代, 其中 R⁸ 选自氨基或 N-甲基哌嗪基; 更优选 R¹ 为 H、甲基、乙基、苯基、环丙基甲基、环丁基甲基、2-(甲氧基)乙基、苄基、



R² 为 H、卤素或 C1~C4 烷基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代; 优选 R² 为 H 或卤素; 更优选 R² 为 H 或 F;

R³ 和 R⁴ 各自独立地为 -CH₂-R⁶, 其中 R⁶ 为 H、C1~C4 烷氧基或卤代 C1~C2 烷基; 优选 R³ 和 R⁴ 各自独立地为 -CH₂-R⁶, 其中 R⁶ 为 H、-OCH₃ 或 -CH₂Cl;

15 或者 R³、R⁴ 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基; 优选 R³、R⁴ 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或含有 1 个氧原子的 4~6 元杂环基; 更优选 R³、R⁴ 和与它们相连的碳原子共同形成环丁基、环戊基或氧杂环己基;

R⁵ 为卤素、C1~C4 烷基或 C1~C4 烷氧基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代; 优选 R⁵ 为卤素、甲基、卤代甲基或 -OCH₃; 更优选 R⁵ 为卤素、-CH₃、-CF₃ 或 -OCH₃;

R⁷ 为 H 或卤素; 优选为 H;

Y 为 -(CH₂)_n-, 其中 -(CH₂)_n- 非必须地被一个或多个 C1~C4 烷基取代, n 为 1 或 2; 优选 Y 为 -(CH₂)_n-, 其中 -(CH₂)_n- 非必须地被一个或多个甲基取代, n 为 1 或 2; 更优选 Y 为 -(CH₂)₂- 或 -CH(CH₃)-。

25 在本发明的再一优选实施方式中, 当 Y 为 -(CH₂)₂- 时, R² 为 H。

在本发明的一个优选实施方式中, 提供了一种如上式 I 或 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物, 其中, A 环为苯环或喹啉环, B 环为苯环, 式 I 或 II 中其它取代基如上所定义和优选。

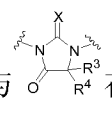
在本发明的一个进一步优选的实施方式中,提供了一种如上式 I 或 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢

产物,其中, A 环为苯环或喹啉环,与 A 环相连的羰基、 R^5 、 R^7 及  均位于 A 环中

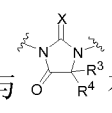
的苯环上,且羰基与  彼此呈对位取代, B 环为苯环,式 I 或 II 中其它取代基如上

5 所定义和优选。

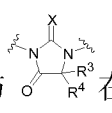
在本发明的一个再优选的实施方式中,提供了一种如上式 I 或 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物,

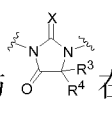
其中, A 环为苯环,与 A 环相连的羰基与  在 A 环上彼此呈对位取代, R^5 为三氟甲基或卤素, R^7 为 H 或卤素, B 环为苯环,式 I 或 II 中其它取代基如上所定义和优选。


10 在本发明的一个再进一步优选的实施方式中,提供了一种如上式 I 或 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代

谢产物,其中, A 环为苯环,与 A 环相连的羰基与  在 A 环上彼此呈对位取代, R^5 为三氟甲基, R^7 为 H, B 环为苯环,式 I 或 II 中其它取代基如上所定义和优选。

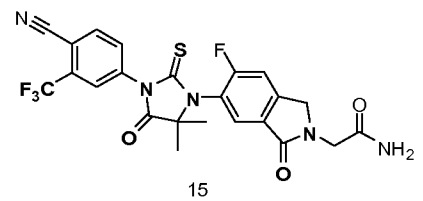
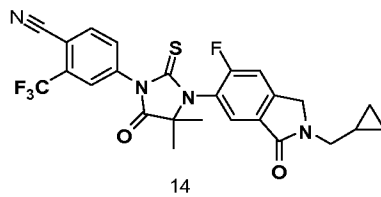
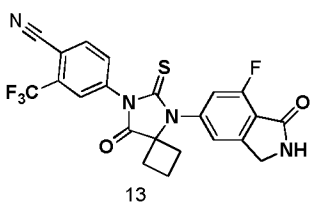
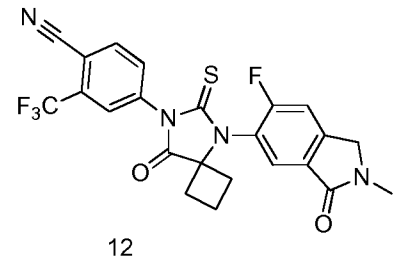
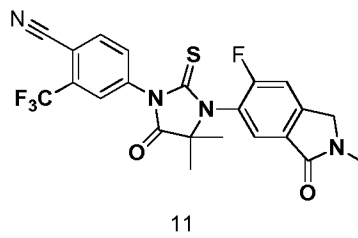
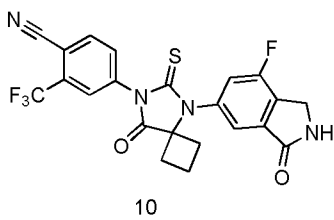
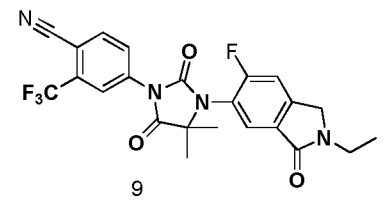
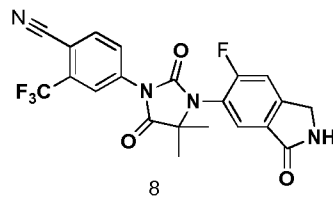
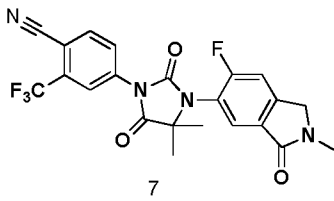
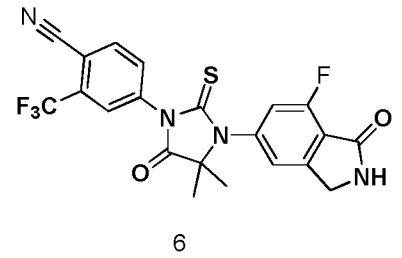
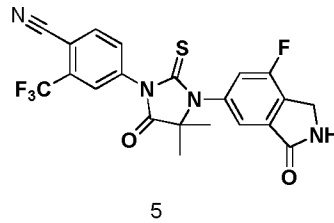
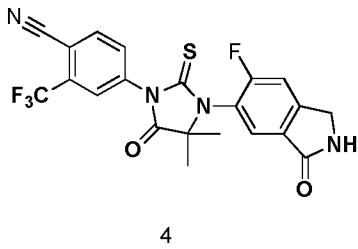
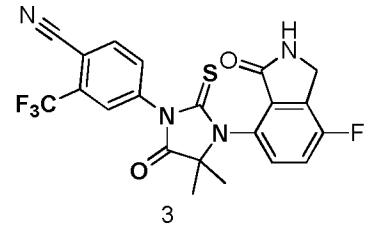
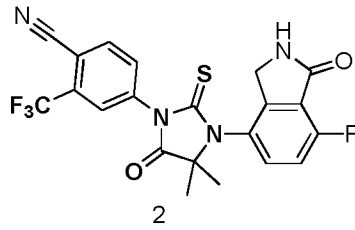
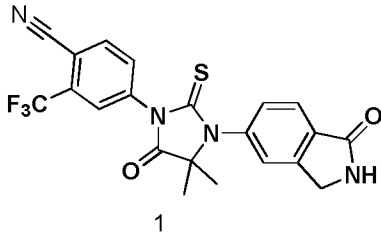
15 在本发明的一个更加优选的实施方式中,提供了一种如上式 I 或 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产

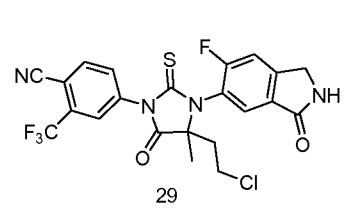
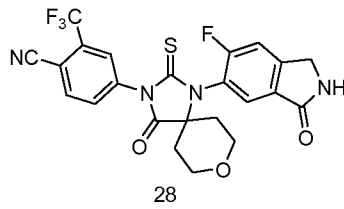
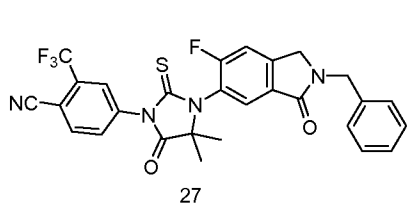
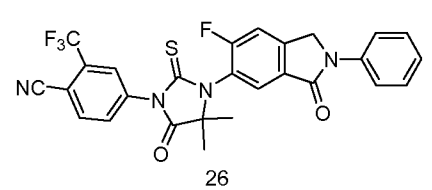
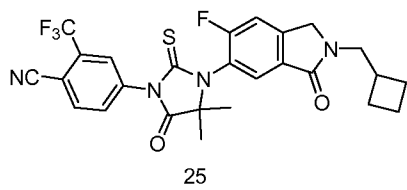
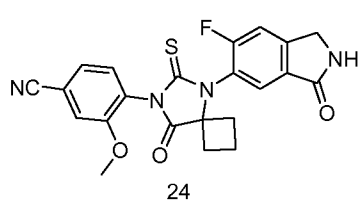
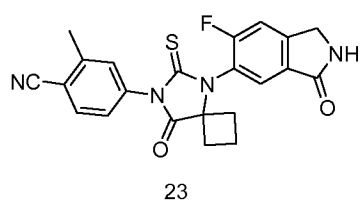
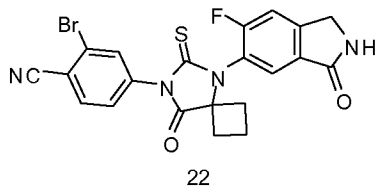
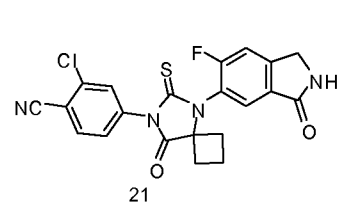
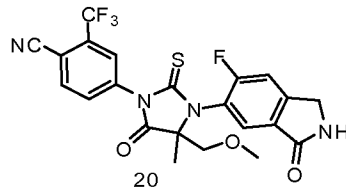
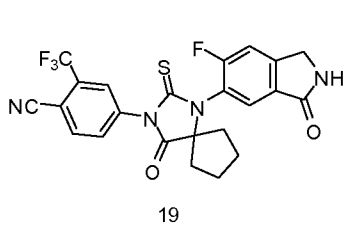
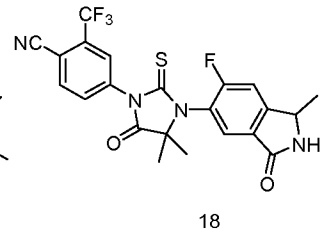
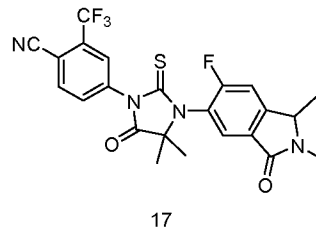
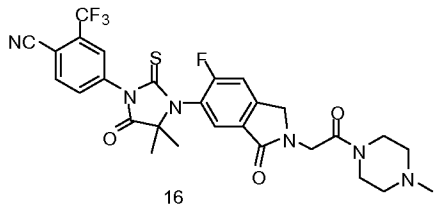
物,其中, A 环为苯环, R^5 为三氟甲基, R^7 为 H,与 A 环相连的羰基与  在 A 环上彼此呈对位取代,与 A 环相连的羰基与 R^5 在 A 环上彼此呈邻位取代, B 环为苯环,式 I 或 II 中其它取代基如上所定义和优选。

20 在本发明的一个优选实施方式中,当 R^2 为卤素时, R^2 与  在 B 环上彼此呈邻位取代。

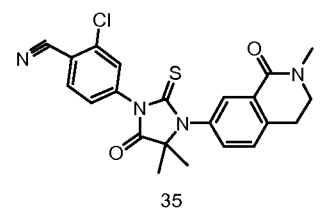
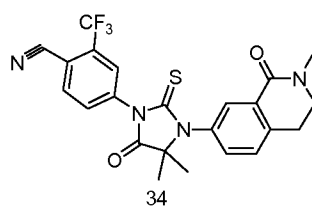
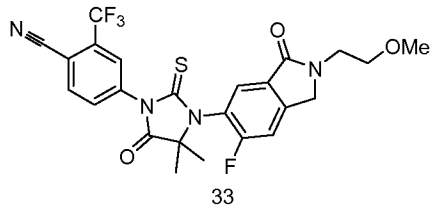
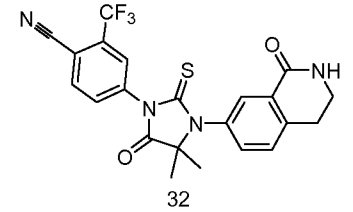
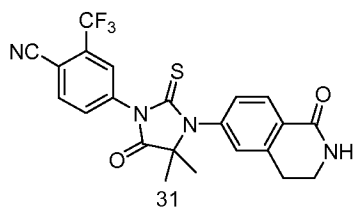
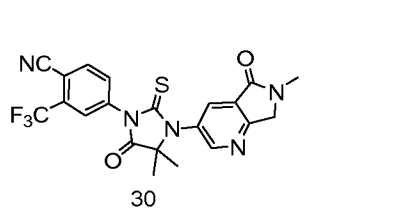
在本发明的一个进一步优选的实施方式中，当 R^2 为 F 时， R^2 与  在 B 环上彼此呈邻位取代。

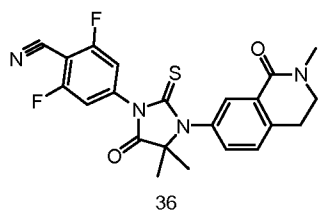
在本发明的进一步优选的实施方式中，本发明式 I 或 II 所示的化合物优选选自如下化合物：





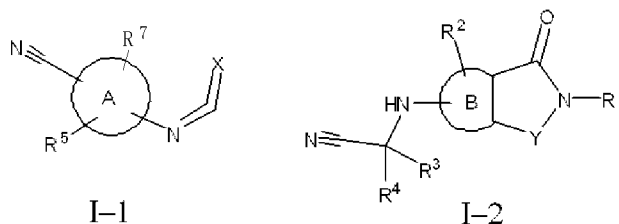
5





另一方面，本发明提供了所述的式 I 化合物的制备方法。本发明所述的式 I 化合物可通过如下方法制备：

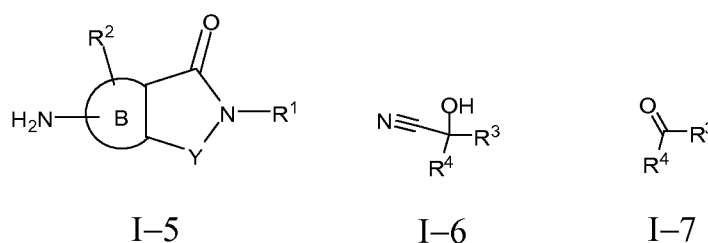
方法 1 目标化合物 I 由 I-1 和 I-2 发生成环反应制得



其中，各基团定义如前所述。

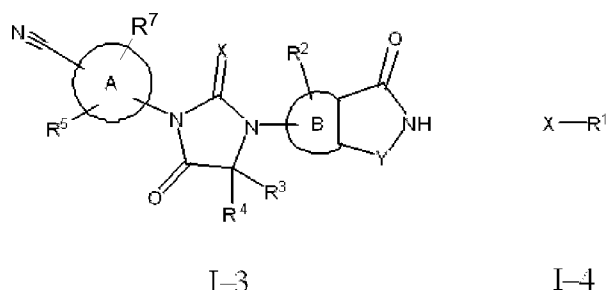
具体地，将 I-1 和 I-2 加入到第一种极性溶剂中，加热该混合物（加热方式采用微波或油浴加热，温度 30 ~ 150℃）至 TLC 检测反应完全后，向反应混合液中加入酸 A 的水溶液和第二种极性溶剂（其与第一种溶剂相同或不同），加热回流该混合物直至 TLC 检测反应完全，从该混合物中分离纯化得到目标化合物 I。其中，第一种极性溶剂包括 DMF、DMA、DMSO、NMP 等，优选 DMF；第二种极性溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、DMF 等，优选甲醇；酸 A 包括盐酸、硫酸、磷酸等，优选盐酸和硫酸。

其中，中间体 I-2 可由中间体 I-5 和原料 I-6 反应制得，或者由中间体 I-5、原料 I-7 和金属氰化物（NaCN，KCN 等）或三烷基氰硅烷反应制得。



反应条件和操作步骤可按照国际专利申请 WO2006/124118 和期刊文献 J. Med. Chem. 2010, 53, 2779-2796. 中所公开的内容进行。

方法 2 目标化合物 I 由中间体 I-3 和 I-4 反应制得

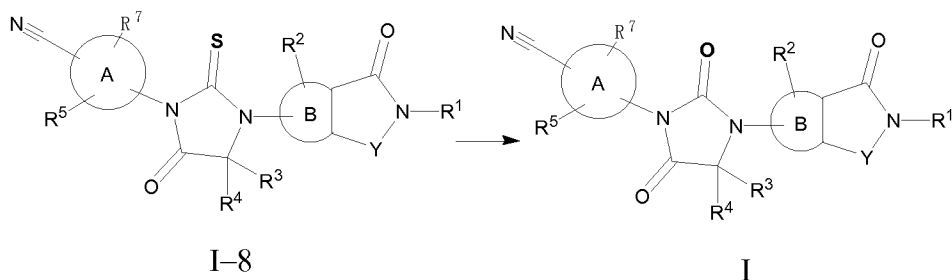


其中，在 I-3 中 X 为 O 或 S；在 I-4 中 R¹ 与式 I 中定义相同，只是不为 H；在该反应生成的目标化合物 I 中 X 为 O，其他各基团定义如前所述。

在温度 -80 ~ 0 °C 下，将 I-3 溶于极性非质子溶剂中（优选 DMF 和 DMSO），加入碱金属氢化物（优选氢化钠），继续于该温度下搅拌 10~100 分钟，然后升温到 20 ~ 30 °C，加入卤代烷烃 I-4，TLC 检测反应完成，从反应混合物中分离纯化得到目标化合物 I。

其中，中间体 I-3 可由 I-1 和 I-2（其中 R¹ 为 H）反应制得。反应条件和操作步骤同方法 1 中 I-1 和 I-2 的反应。

方法 3 目标化合物 I 由 I-8 在强碱性条件下转化制得



其中，各基团定义如前所述。在温度 -80 ~ 0 °C 下，将 I-8 溶于极性非质子溶剂中（优选 DMF 和 DMSO），加入碱金属氢化物（优选氢化钠），继续于该温度下搅拌，TLC 检测反应完成，从反应混合物中分离纯化得到目标化合物 I。

应当理解的是，对于本发明所述的式 I 或 II 化合物，本领域技术人员在上述方法的教导下，可以用有机合成或药物化学领域的技术人员熟知的多种方法的组合来制备，可以将上文中所描述的方法，与本领域已知的合成方法或本领域技术人员所理解的在其上的变化相结合，来合成本发明化合物，而并不限于上述方法。

本发明所述式 I 或 II 化合物可以从易于获得的起始原料使用以下的一般性方法和过程来制备。应当理解的是，本发明给出的是典型或优选的工艺操作条件（即，反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力、加料方法或顺序等等），还可以使用其他工艺操作条件，除非另有说明。最佳反应条件可以随所用的具体原料、中间体、试剂、催化剂或溶剂而变化，但这些条件可以由本领域技术人员通过常规最佳化过程加以确定。

本发明所述式 I 或 II 化合物可以用本领域已知的任何适宜的方法对制备过程进行监控

或对化学结构进行鉴定。例如，薄层色谱、液相色谱、气相色谱、质谱、LC-MS、核磁共振、红外光谱、紫外光谱等。

化合物的制备可以涉及多个化学基团的保护和脱保护。对于保护和脱保护的需要，以及对适当的保护基的选择可以由本领域技术人员容易的加以确定，保护基的化学过程在例如 Greene 等人编著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* (第二版, Wiley&Sons, 1991) 中找到，其在此以整体的形式引入作为参考。

另一方面，本发明还提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的式 I 或 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，以及至少一种药用辅料。所述药物组合物包括口服剂型、胃肠外给药剂型、外用剂型和直肠给药剂型。在一些实施方式中，所述药物组合物的口服剂型包括片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓控释制剂、溶液和悬浮液等，胃肠外给药剂型包括无菌溶液、悬浮液或乳液，外用剂型包括软膏、油剂、乳液、凝胶、悬浮液、溶液、洗剂或乳膏，直肠给药剂型包括栓剂、滴剂。药用辅料的选择因施用途径和作用特点而异，通常可为填充剂、稀释剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂、乳化剂或助悬剂等。在其它实施方式中，所述药物组合物还包含至少一种其他治疗剂。较佳地，本发明提供的药物组合物为口服剂型。

另一方面，本发明提供了一种调节雄激素受体活性的方法，包括将所述式 I 或 II 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，或者包含上述物质的药物组合物与雄激素受体相接触。较佳地，本发明所述的调节雄激素受体活性为抑制雄激素受体活性。

又一方面，本发明还提供了所述式 I 或 II 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，或者包含上述物质的药物组合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗雄激素受体相关疾病。根据本发明的一个实施方式，所述雄激素受体相关疾病包括前列腺癌、乳腺癌、前列腺增生、多毛症、粉刺、秃头、肌肉衰竭、性腺功能衰弱、骨质疏松症、胆固醇过高、男性不育、男性性功能不良、贫血肥胖、性欲望低下和忧郁症。根据本发明一个优选的实施方式，所述的雄激素受体相关疾病为去势耐受型前列腺癌。

再一方面，本发明还提供了将所述式 I 或 II 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，或者包含上述物质的药物组合物用于治疗雄激素受体相关疾病的方法，所述的治疗方法包括将上述活性物质与哺乳动物相接触。根据本发明的一个实施方式，所述雄激素受体相关疾病包括前列腺癌、乳腺癌、前列腺增生、多毛症、粉刺、秃头、肌肉衰竭、性腺功能衰弱、骨质疏松症、胆固醇过高、

男性不育、男性性功能不良、贫血肥胖、性欲望低下和忧郁症。根据本发明一个优选的实施方式，所述的雄激素受体相关疾病为去势耐受型前列腺癌。

某些化学或药学术语

除非另外特别指明，本申请的权利要求书和说明书中的化学术语和药学术语具有如下

5

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“氰基”是指-CN。

“异氰基”是指-N=C=O。

“异硫氰基”是指-N=C=S。

10

“羟基”是指-OH。

“羧基”是指-COOH。

“苄氧基”是指-OCH₂C₆H₅。

缩写“DMA”是指N,N-二甲基乙酰胺。

缩写“NMP”是指N-甲基吡咯烷酮。

15

“C1~C4”是指其所定义的基团（如烷基、烷氧基、环烷基等）中碳原子数目为1、2、3或4。由此可推知其他以类似方式描述的术语的含义，如“C1~C6”、“C3~C6”等。

“6~10元”是指其所定义的闭合环系基团（如芳基、杂芳基、杂环基等）中围成该闭合环骨架本身的原子数目为6、7、8、9或10，可根据闭合环系基团的环数、饱和度以及构成该环的原子性质等而取不同的数目。由此可推知其他以类似方式描述的术语的含义，如“3~6元”、“4~6元”等。

20

“烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如1至12个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。通常，烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。

25

“烷氧基”是指式-OR基团，其中R为如上文所定义的烷基。通常，烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

“单(C1~C6烷基)氨基”是指式-NHR基团，其中R为如上文所定义的具有1~6个碳原子的烷基。

30

“二(C1~C6烷基)氨基”是指式-NR_aR_b基团，其中R_a、R_b各自独立地为如上文所定义的具有1~6个碳原子的烷基。

“单(C1~C6 烷基)氨基甲酰基”是指式-CONHR 基团，其中 R 为如上文所定义的具有 1~6 个碳原子的烷基。

“二(C1~C6 烷基)氨基甲酰基”是指式-CONR_aR_b 基团，其中 R_a、R_b 各自独立地为如上文所定义的具有 1~6 个碳原子的烷基。

5 “环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烷基，可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，通常具有 3 至 15 个碳原子。其可经由环上任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。通常，环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。就本发明的目的而言，优选具有 3 至 6 个碳原子的单环体系的环烷基，更优选具有 3 至 5 个碳原子的单环体系的环烷基。

10 “杂环基”是指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子共同组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团，其可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，也可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系。其可经由环上任意适宜的碳原子或者杂原子通过单键与分子的其余部分连接。其中的氮原子可任选被其他基团进一步取代以形成叔胺或季铵结构。通常，杂环基的实例包括但不限于氮杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、咪唑啉基、吡啶烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、四氢呋喃基、二氧戊环基、氧杂环己基、吗啉基、哌嗪基、N-取代哌嗪基、高哌嗪基、N-取代高哌嗪基、哌啶基、N-取代哌啶基、二氧六环基、二氢吲哚基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基等。就本发明的目的而言，优选 3 元至 7 元且至少含有 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的单环体系的杂环基，进一步优选 4 元至 6 元且至少含有 1 个选自氮或氧的杂原子的单环体系的杂环基，更优选 4 元至 6 元且至少含有 1~2 个选自氮或氧的杂原子的单环体系的杂环基。

15

20

25 “芳基”或“芳环”是指具有 6 至 18 个碳原子的共轭芳香性烃环体系基团，可以为单环、双环、三环或更多环体系。其可经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。通常，芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基等。就本发明的目的而言，优选具有 6 至 10 个碳原子的单环或双环体系的芳基或芳环。

“杂芳基”或“杂芳环”是指由 1 至 15 个碳原子和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子共同组成的 5 元至 16 元共轭芳香性环系基团，可以为单环、双环、三环或更多环体系，其可经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。通常，杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三氮唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并哒嗪基、喹唑啉基、

30

喹喔啉基等。就本发明的目的而言，优选 6 至 10 元且至少含有 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的单环或双环体系的杂芳基或杂芳环，更优选由至少含 1 个氮原子的 5 至 6 元杂芳环与苯环稠合而成的双环体系的杂芳基或杂芳环。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、乙二胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、葡萄糖胺等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“溶剂化物”是指本发明的某些化合物分子在结晶过程中，与一个或多个溶剂分子缔合而形成的聚集体。溶剂分子可以为水或其他有机溶剂（如甲醇、乙醇、丙酮等）。

“前体药物”是指本发明的某些化合物在药学上可接受的代谢前体，其通常不具有活性，但可在体内生理条件下转化成具有生物活性的本发明的母体化合物。通常可改善母体化合物在溶解度、组织相容性或药物代谢动力学等方面的性质。

“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明所述的式 I 或 II 化合物涵盖各种可能的旋光异构体、顺反异构体及其混合物。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明所述的式 I 或 II 化合物涵盖各种可能的互变异构体及其混合物。

“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同固体结晶相。本发明所述的式 I 或 II 化合物涵盖各种可能的晶型及其混合物。

“代谢产物”是指本发明的某些化合物被机体吸收后，在酶的作用下经过体内的官能团

化反应（I 相生物转化反应，包括氧化、还原、水解等）和结合反应（II 相生物转化反应）等生物转化而产生的化合物。

“药物组合物”是指由本发明的化合物与任选的本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物（例如人）的介质所构成的药物制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。其中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可供人类或家畜使用的、相对无毒且对人类或家畜不造成不良生理反应的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂等。

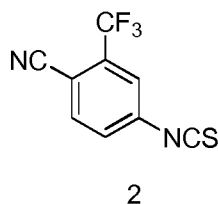
具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述，但不限制本发明。

下述制备例中， $^1\text{H-NMR}$ 用 Varian Mercury AMX300 型仪测定。MS 用 VG ZAB-HS 或 VG-7070 型以及 Esquire 3000 plus-01005 测定。

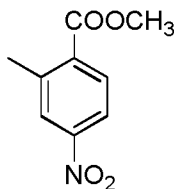
化合物制备实施例

实施例 1 4-异硫氰基-2-三氟甲基苯甲腈（中间体 2）



4-氨基-2-三氟甲基苯甲腈（10.0 g, 53.8 mmol）加入到正己烷（22.5 mL）和水（25.0 mL）中，加料完毕此混合体系中室温下搅拌 8 分钟。在冰浴下，将硫光气（4.5 mL, 58.5 mmol）滴加到上述混合体系中，加料完毕置于室温搅拌过夜。过滤，固体用正己烷（2×25.0 mL）洗涤，弃去固体，滤液减压蒸至原体积之五分之一，放置于 4℃ 冰箱过夜。过滤，固体高真空干燥，得白色固体 11.0 g，产率为 81%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$, 1H).

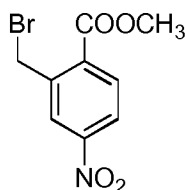
实施例 2 2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯



在冰浴下，将 SOCl_2 （4.8 mL, 66.2 mmol）滴加到无水甲醇（100 mL）中。后再滴加 2-甲基-4-硝基苯甲酸（10.0 g, 55.2 mmol）的无水甲醇（70 mL）溶液，1 小时滴加完

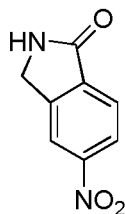
毕。此混合体系置于油浴 70℃ 反应 7 小时，TLC 检测反应完全。冷却，减压蒸去溶剂。残留物溶于乙酸乙酯（100 mL）中，加入饱和碳酸氢钠（100 mL），分液，水相用乙酸乙酯（50 mL）提取一次。合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸去溶剂，高真空干燥，得白色固体 10.5 g，产率为 98%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.10-8.01 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

实施例 3 2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



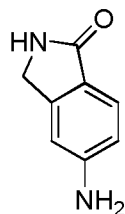
将 2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯（200 mg, 1.0 mmol），过氧化苯甲酰（48.5 mg, 0.2 mmol），N-溴代丁二酰亚胺（213 mg, 1.2 mmol）加入到 CCl₄（15 mL）中，于 Ar 气保护下，加热回流反应 7 小时，冷却，依次用饱和碳酸氢钠（3×20 mL）、饱和食盐水（20 mL）洗涤，减压蒸去溶剂，残留物用快速柱层析分离，洗脱剂为 PE:EA=20:1，得白色固体 124 mg，产率为 44%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.34-8.01 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

实施例 4 5-硝基-1-异二氢吲哚酮



将 2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯（250 mg, 0.92 mmol）加入到氨（NH₃）的饱和甲醇溶液（5 mL）中，于室温下搅拌 2 小时，TLC 检测反应完全。减压蒸去溶剂，残留物加入到乙酸乙酯（7 mL）中，超声 3 分钟，置于 -20℃ 冰箱 3 分钟，出现大量固体，过滤，高真空干燥，得淡黄色固体 150 mg，产率为 92%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 9.01 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=0.9Hz, 1H), 8.30 (dd, *J*₁=8.1Hz, *J*₂=0.9Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.1, 1H).

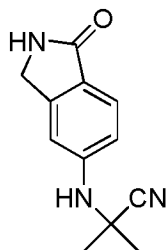
实施例 5 5-氨基-1-异二氢吲哚酮（中间体 8a）



将 5-硝基-1-异吲哚酮（100 mg, 0.56 mmol），还原铁粉（314 mg, 5.6 mmol）加入

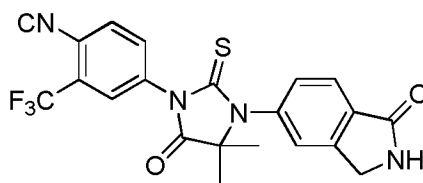
到乙醇(2.0 mL) 和浓盐酸 (0.5 mL) 中, 加热回流 2 小时, TLC 检测反应完全。冷却, 用氨 (NH₃) 的饱和甲醇溶液中和酸, 硅藻土过滤, 甲醇洗涤, 减压蒸去溶剂, 得白色固体 70.0 mg, 产率为 84 %。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 7.48-7.46 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 4.30 (s, 2H).

5 实施例 6 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基氨基) 丙腈 (中间体 9a)



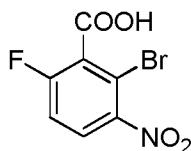
10 将 5-氨基-1-异二氢吡啶酮(中间体 8a, 2.1 g, 14.2 mmol), 丙酮 (3.5 mL, 47.6 mmol) 和氰化钠 (2.1 g, 46.8 mmol) 加入到 90%的醋酸 (45 mL) 中。加料完毕, 室温搅拌 48 小时。向反应液中加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (100 mL), 分液, 有机相依次用水 (3 \times 50 mL)、饱和碳酸氢钠 (50 mL)、水 (50 mL) 洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为 PE:EA=1:1, 得白色固体 2.7 g, 产率为 88%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.48-7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 1.68 (s, 6H).

15 实施例 7 4-[4,4-二甲基-5-氧代-3-(1-氧代异二氢吡啶-5-基)-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 1)



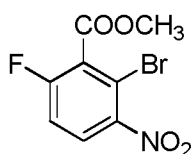
20 将 4-异硫氰基-2-三氟甲基苯甲腈 (中间体 9a, 209 mg, 0.92 mmol), 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基氨基) 丙腈 (100 mg, 0.46 mmol) 加入到无水 DMF (5.0 mL) 中, 微波 50 $^{\circ}$ C 反应 6 小时, TLC 检测反应完全。加入到 2N HCl (4.0 mL) 和甲醇 (4.0 mL) 中, 加热回流 1 小时。冷却, 减压蒸去溶剂。残留物加入到乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠将 pH 值调至中性, 分液。有机相减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为二氯甲烷:丙酮=20:1, 得白色固体 55 mg, 产率为 30%。¹H NMR (DMDO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.05 (t, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.63 (s, 6H).

25 实施例 8 2-溴-6-氟-3-硝基苯甲酸 (中间体 4b)



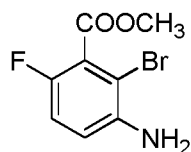
在冰浴下将发烟硝酸(1.0 mL, 11.4 mmol)滴加到 2-溴-6-氟苯甲酸(2.5 g, 11.4 mmol)和浓硫酸(7.5 mL)的混合溶液中。滴加完毕后, 此体系置于室温搅拌 2 小时。倾倒入冰水(40.0 mL)中, 出现大量固体, 过滤, 固体用水洗, 高真空干燥, 得白色固体 2.5 g, 产率为 83%。直接用于下步反应。

实施例 9 2-溴-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (中间体 5b)



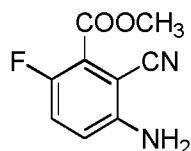
将 2-溴-6-氟-3-硝基苯甲酸(中间体 4b, 2.5 g, 9.5 mmol)加入到二氯亚砷(11.0 mL)中, 加热回流 1 小时。减压蒸去可挥发物质, 残留物加入到无水甲醇(30 mL)中, 加热回流 1 小时。减压蒸去溶剂, 高真空干燥, 得白色固体 2.5 g, 产率为 96%。直接用于下步反应。

实施例 10 2-溴-6-氟-3-氨基苯甲酸甲酯 (中间体 6b)



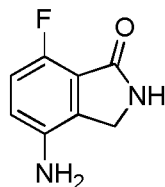
将 2-溴-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(中间体 5b, 2.5 g, 9.0 mmol), 还原铁粉(1.0 g, 17.8 mmol)加入到冰醋酸(13.0 mL)中, 加热回流 2 小时, TLC 检测反应完成。硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 减压蒸去溶剂。残留物加入到乙酸乙酯(30 mL)和水(10 mL)中, 分液, 减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=10/1, 得无色液体 1.7 g, 产率为 70%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.05 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

实施例 11 3-胺-2-腈基-6-氟苯甲酸甲酯 (中间体 7b)



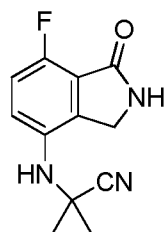
将 2-溴-6-氟-3-氨基苯甲酸甲酯 (中间体 6b, 1.7 g, 6.9 mmol), 脲化亚铜 (6.5 g, 73.1 mmol) 加入到无水 DMF (50 mL) 中, 于油浴 160°C 反应 15 分钟, TLC 检测反应完成。冷却, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 减压蒸去溶剂。残留物加入到乙酸乙酯中, 用水洗涤。减压蒸去溶剂, 残留物快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=3/1, 得白色固体 530 mg, 产率为 40%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.16(t, 1H), 6.90-6.85(dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, 1H), 4.53(br, 2H), 3.99(s, 3H).

实施例 12 4-氨基-7-氟异二氢吲哚-1-酮 (中间体 8b)



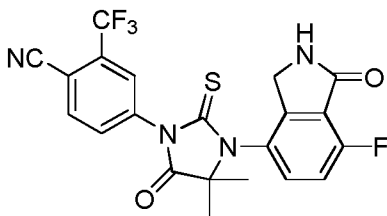
将 3-胺-2-脲基-6-氟苯甲酸甲酯 (中间体 7b, 275 mg, 1.4 mmol) 和雷尼镍 (30 mg) 加入到甲醇 (19 mL) 和水 (6 mL) 的混合溶液中, 于 50°C, 3 公斤压力加压氢化 7 小时, 硅藻土过滤, 减压蒸去溶剂, 高真空干燥, 得白色固体 210 mg, 产率为 89%。直接用于下步反应。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.45(br, 1H), 6.92-6.82(m, 2H), 4.78(br, 2H), 4.29(s, 2H). MS (ESI): $m/z = 189.0$ (M+Na)⁺.

实施例 13 2-(7-氟-1-氧代异二氢吲哚-4-基氨基)-2-甲基丙腈 (中间体 9b)



除了用中间体 8b 代替中间体 8a 之外, 中间体 9b 的制备同中间体 9a, 白色固体, 产率为 51%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.55 (br, 1H), 7.29 (dd, $J_1=6.6$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.78 (s, 6H).

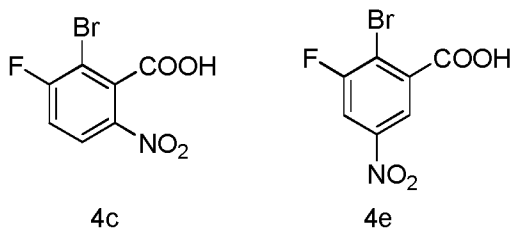
实施例 14 4-[3-(7-氟-1-氧代异二氢吲哚-4-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 2)



除了用中间体 9b 代替中间体 9a 之外, 化合物 2 的制备同化合物 1, 白色固体, 产率

为 35%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.98 (dd, $J_1=19.2\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.50 (q, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

5 实施例 15 2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸 (中间体 4c) 和 2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸 (中间体 4e)

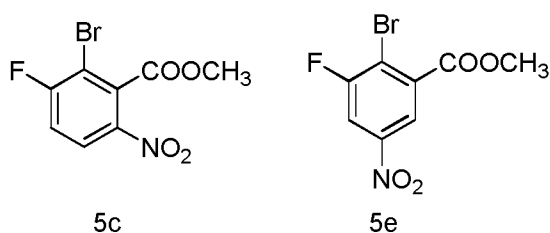


10 在冰浴下, 将发烟硝酸 (2 mL, 22.83 mmol) 滴加到 2-溴-3-氟-苯甲酸 (5 g, 22.8 mmol) 和浓硫酸 (15 mL) 的混合溶液中。滴加完毕后, 置于室温搅拌 2 小时。倾倒入冰水中, 出现大量固体, 过滤, 固体用水洗涤, 高真空干燥, 白色固体 5.3 g, 为中间体 4c 和 4e 的混合物 (4c/4e = 2/1), 产率为 88%。该混合物的大部分直接用于下一步反应, 少量经柱层析分离, 鉴定如下:

中间体 4c, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.26 (dd, $J_1=6.9$, $J_2=3.3$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=5.7\text{Hz}$, 1 H)。

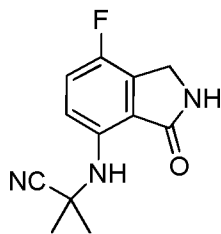
15 中间体 4e, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 8.39 (dd, $J_1=1.8\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$, 1 H), 8.18 (dd, $J_1=6.0\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$, 1 H)。

实施例 16 2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸甲酯 (中间体 5c) 和 2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (中间体 5e)。



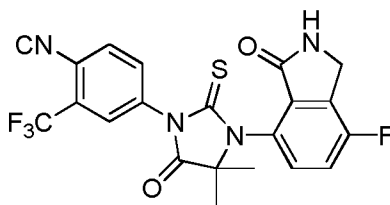
20 除了用中间体 4c 和中间体 4e 混合物代替中间体 4b 之外, 中间体 5c 和中间体 5e 混合物的制备同中间体 5b, 得红棕色目标产物, 产率为 100%, 直接用于下一步。

实施例 17 6-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸甲酯 (中间体 6c) 和 5-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸甲酯 (中间体 6e)



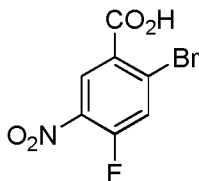
除了用中间体 8c 代替中间体 8a 之外，中间体 9c 的制备同中间体 9a，白色固体，产率为 62%。¹H NMR (丙酮-*d*6, 300 MHz) δ (ppm) 7.66 (br, 1H), 7.23 (dd, $J_1=17.7$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 1 H), 7.02 (br, 1H), 6.98(dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1 H), 4.46(s, 2H), 1.78(s, 6H).

5 实施例 21 4-[3-(7-氟-3-氧代异二氢吲哚-4-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 3)



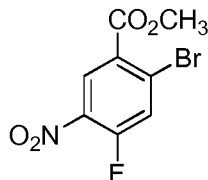
除了用中间体 9c 代替中间体 9a 之外，化合物 3 的制备同化合物 1，白色固体，产率为 36%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.98-7.95 (m, 1H), 7.90-7.87(m, 1H), 7.45-7.36(m, 1H), 7.35-7.26(m, 1H), 6.42(br, 1H), 4.52(s, 2H), 1.73(s, 3H), 1.51(s, 3H).

10 实施例 22 2-溴-4-氟-5-苯甲酸 (中间体 4d)



除了用 2-溴-4-氟苯甲酸代替 2-溴-6-氟苯甲酸之外，中间体 4d 的合成同中间体 4b，白色固体，产率为 91%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H).

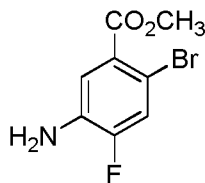
15 实施例 23 2-溴-4-氟-5-苯甲酸甲酯 (中间体 5d)



在冰浴下，将氯化亚砷 (4.1 mL, 56.0 mmol) 滴加到无水甲醇 (244mL) 中，滴加完毕后，在此条件下继续搅拌 30 分钟。加入 2-溴-4-氟-5-苯甲酸 (13.4 g, 50.8 mmol)，于

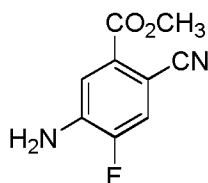
60°C加热反应 18 小时。减压蒸去溶剂，加入乙酸乙酯，用饱和碳酸钠洗涤，减压蒸去溶剂，高真空干燥，得淡黄色固体 14 g，产率为 99%。直接用于下步反应。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3H).

实施例 24 5-氨基-2-溴-4-氟苯甲酸甲酯 (中间体 6d)



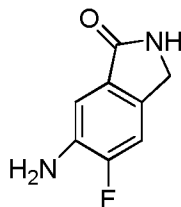
将 2-溴-4-氟-5-苯甲酸甲酯 (14.0 g, 50.3 mmol) 和还原铁粉 (14.1 g, 252.0 mmol) 加入到乙醇 (396.0 mL)，水 (96.0 mL) 和冰醋酸 (19.3 mL) 的混合溶液中，于 110°C 加热反应 1 小时，TLC 检测反应完全。冷却，减压蒸去溶剂，残留物中加乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠。分液，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸去溶剂，高真空干燥，得黄色固体 10.0 g，产率为 80%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.30-7.18 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

实施例 25 5-氨基-2-腈基-4-氟苯甲酸甲酯 (中间体 7d)



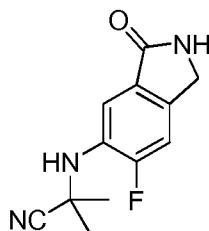
除了用中间体 6d 代替中间体 6b 之外，中间体 7d 的制备同中间体 7b，白色固体，产率为 18%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.62 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3H).

实施例 26 6-氨基-5-氟异二氢吡啶-1-酮 (中间体 8d)



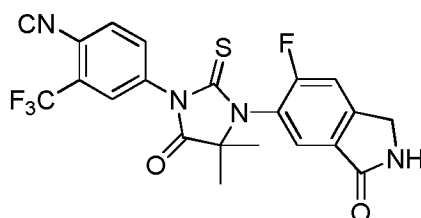
除了用中间体 7d 代替中间体 7b 之外，中间体 8d 的制备同中间体 8b，白色固体，产率为 85%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2H), 4.17 (s, 2H).

实施例 27 2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基氨基)-2-甲基丙腈 (中间体 9d)



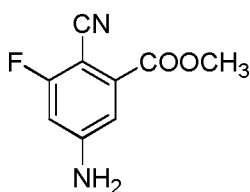
除了用中间体 8d 代替中间体 8a 之外, 中间体 9d 的制备同中间体 9a, 白色固体, 产率为 73%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.51(s, 1H), 7.39(d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.67(s, 6H).

5 实施例 28 4-[3-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 4);



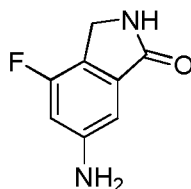
除了用中间体 9d 代替中间体 9a 之外, 化合物 4 的制备同化合物 1, 白色固体, 产率为 18%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.00-7.98(m, 2H), 7.89-7.82(m, 2H), 7.46-7.43(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 4.55(s, 2H), 1.70(s, 3H), 1.54(s, 3H). MS (ESI): *m/z* =461.0 (M-H)⁻.

10 实施例 29 5-氨基-2-腈基-3-氟苯甲酸甲酯 (中间体 7e)



除了用中间体 6e 代替中间体 6b 之外, 中间体 7e 的制备同中间体 7b, 白色固体, 产率为 38%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.09(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.63 (dd, *J*₁=12.6 Hz, *J*₂=2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3H).

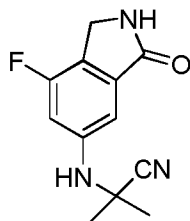
15 实施例 30 6-氨基-4-氟异二氢吡啶-1-酮 (中间体 8e)



除了用中间体 7e 代替中间体 7b 之外, 中间体 8e 的制备同中间体 8b, 白色固体, 产率

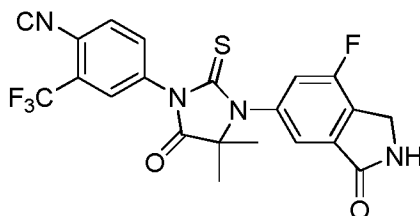
为 68%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.47 (s, 1H), 6.66 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J_1=11.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1 H), 5.58 (s, 2H), 4.21 (s, 2H).

实施例 31 2-(7-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丙腈 (中间体 9e)



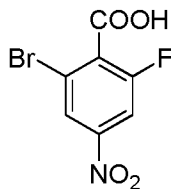
5 除了用中间体 8e 代替中间体 8a 之外, 中间体 9e 的制备同中间体 7a, 白色固体, 产率为 61%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.65(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.79(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 4.30(s, 2H), 1.65(s, 6H).

实施例 32 4-[3-(7-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 5)



10 除了用中间体 9e 代替中间体 9a 之外, 化合物 5 的制备同化合物 1, 白色固体, 产率为 37%。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8.20-8.15(m, 2H), 8.03-7.99(m, 2H), 7.67(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1 H), 4.61(s, 2H), 1.61(s, 6H).

实施例 33 2-溴-6-氟-4-硝基苯甲酸(中间体 4f)

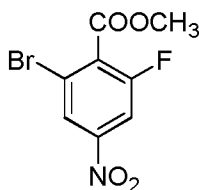


15 将 2-氟-1-甲基-4-硝基苯 (20.0 g, 129 mmol), 铁粉 (0.87 g, 15.5 mmol) 加入到液溴 (45.6 g, 284 mmol) 中, 于封管中油浴 100°C 加热反应 100 小时。冷却, 倾倒至冰水中, 用亚硫酸钠处理过量的溴。乙醚提取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 分液。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚, 得 1-溴-3-氟-2-甲基-5-硝基苯, 白色固体 7.5 g, 产率为 25%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2.41 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.86(d, $J=8.4$ Hz, 1H). MS (ESI): $m/z = 232.0$ (M-H)⁻.

20 将 1-溴-3-氟-2-甲基-5-硝基苯 (6.0 g, 25.8 mmol), 高锰酸钾 (16.3 g, 103.0 mmol), 氢氧化钾 (11.5 g, 206 mmol) 加入到水 (60.0 mL) 中, 油浴 70°C 加热反应 8 小时, TLC

检测反应完全。硅藻土趁热过滤，热水洗涤。冷却，用浓盐酸将 pH 值调至中性，乙醚提取，减压蒸去溶剂，残留物用快速柱层析分离，洗脱剂为乙酸乙酯/甲醇=9/1，得白色固体 1.7 g，产率为 25%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.10 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1 H). MS (ESI): $m/z = 262.0$ (M-H)⁻.

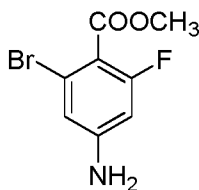
5 实施例 34 2-溴-6-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (中间体 5f)



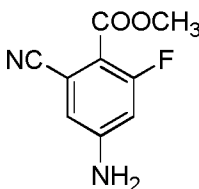
除了用中间体 4f 代替中间体 4b 之外，中间体 5f 的制备同中间体 5b，白色固体，产率为 93%。直接用于下步反应。

10 实施例 35 4-氨基-2-腈基-6-氟苯甲酸甲酯 (中间体 6f)

除了用中间体 5f 代替中间体 5b 之外，中间体 6f 的制备同中间体 6b，白色固体，产率为 93%。直接用于下步反应。

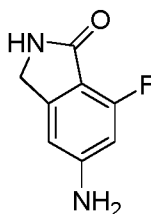


15 实施例 36 2-腈基-6-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (中间体 7f)



除了用中间体 6f 代替中间体 6b 之外，中间体 7f 的制备同中间体 7b，白色固体，产率为 43%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 6.84 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.57 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). MS (ESI): $m/z = 193.0$ (M-H)⁻.

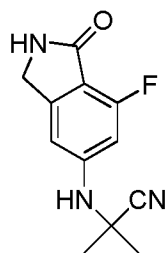
20 实施例 37 5-氨基-7-氟异二氢吲哚-1-酮 (中间体 8f)



除了用中间体 7f 代替中间体 7b 之外，中间体 8f 的制备同中间体 8b，白色固体，产

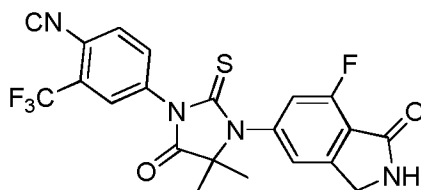
率为 58%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.88 (s, 1H), 6.41 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J*₁=12.3 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1 H), 6.02 (s, 2H), 4.18 (s, 2H). MS (ESI): *m/z* =189.0 (M+Na)⁺.

实施例 38 2-(7-氟-1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丙腈 (中间体 9f)



5 除了用中间体 8f 代替中间体 8a 之外, 中间体 9f 的制备同中间体 9a, 白色固体, 产率为 56%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.53 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.29 (d, 2H), 1.68 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* =256.0 (M+Na)⁺.

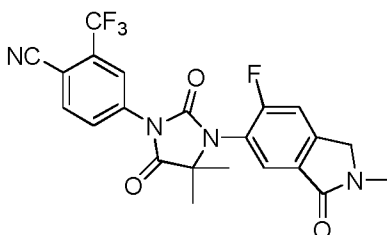
实施例 39 4-[3-(7-氟-1-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 6)



10

除了用中间体 9f 代替中间体 9a 之外, 化合物 6 的制备同化合物 1, 白色固体, 产率为 37%。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8.18-8.16 (m, 2H), 8.01-7.99(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.33(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.61 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* =463.0 (M+H)⁺.

15 实施例 40 4-[3-(6-氟-2-甲基-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2,5-二氧化咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 7)

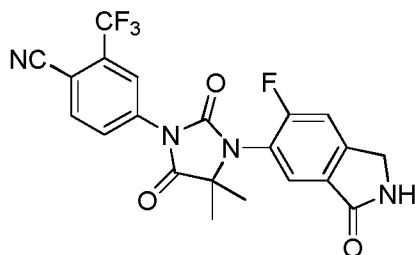


20

在冰浴下, 将 60%的氢化钠 (3.5 mg, 0.087 mmol) 加入到化合物 4 (30.0 mg, 0.067 mmol) 的无水 DMF (3.0 mL) 中。加料完毕后, 继续在冰浴下搅拌 30 分钟。撤去冰浴, 在室温下加入碘甲烷 (21 μ L, 0.33 mmol)。继续在室温下搅拌 3 小时, TLC 检测反应完成。加入乙酸乙酯, 用水洗涤。减压蒸去溶剂, 快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=1/2, 得白色固体 25.0 mg, 产率为 81%。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8.19(s,

1H), 8.05(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.45(s,2H), 3.22(s,3H), 1.58(s, 6H). MS (ESI): $m/z = 461.0$ (M+H)⁺.

实施例 41 4-[3-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2,,5-二氧代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 8)



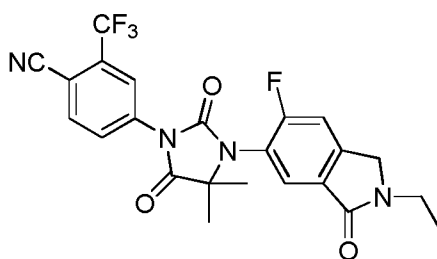
5

在冰浴下, 将 60%的氢氧化钠 (3.5 mg, 0.087 mmol) 加入到化合物 4 (30.0 mg, 0.067 mmol) 的无水 DMF (3.0 mL) 中。加料完毕后, 继续在冰浴下搅拌 30 分钟。撤去冰浴, 在室温下搅拌 3 小时, TLC 检测反应完成。加入乙酸乙酯, 用水 (3×)洗涤。减压蒸去溶剂, 快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=1/2, 得白色固体 21.0 mg, 产率为 70%。

10

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8.19(s, 1H), 8.07(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.42(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 4.54(s,2H), 1.59(s, 6H). MS (ESI): $m/z = 447.0$ (M+H)⁺.

实施例 42 4-[3-(2-乙基 6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2,,5-二氧代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 9)

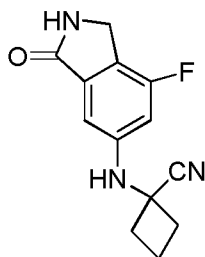


15

除了用碘乙烷代替碘甲烷之外, 化合物 9 的制备同化合物 7, 白色固体, 产率为 62%。
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8.22(s, 1H), 8.08(dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1 H), 8.00(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.43(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.49(s, 2H), 3.73(q, 2H), 1.61(s, 6H), 1.33(t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (ESI): $m/z = 475.0$ (M+H)⁺.

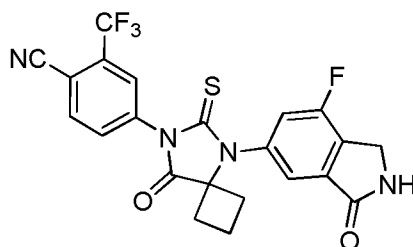
20

实施例 43 1-(7-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)环丁基甲腈 (中间体 9g)



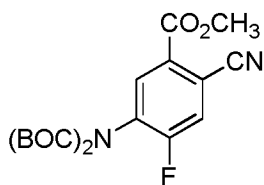
将中间体 8e (180 mg, 0.92 mmol) 和三甲基胺硅烷 (2.0 mL) 加入到环丁酮 (7.0 mL) 中, 油浴 70°C 加热反应过夜, TLC 检测反应完全。加入饱和碳酸钾 (2.0 mL), 乙酸乙酯提取, 减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为甲醇/二氯甲烷=1/20, 得淡黄色固体 220.0 mg, 产率为 98%。直接用于下步反应。

实施例 44 4-[[5-(7-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-8-氧代-6-硫氧代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-基]]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 10)



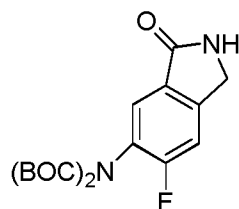
除了用中间体 9g 代替中间体 9a 之外, 化合物 10 的制备同化合物 1, 白色固体, 产率为 41%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.27(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.07(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.00-7.90(m, 1H), 7.65(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.53(dd, $J_1=9.3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 2.76-2.62(m, 4H), 2.14-2.07(m, 1H), 1.68-1.64(m, 1H). MS (ESI): $m/z = 475.0$ (M+H)⁺.

实施例 45 5-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-腈基-4-氟苯甲酸甲酯 (中间体 10a)



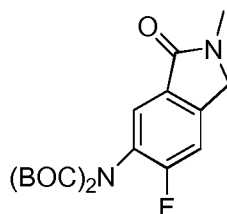
在冰浴下, 将中间体 8d (1.9g, 9.9 mmol), Boc 酸酐 (5.7 g, 21.7 mmol), N,N-二甲基氨基吡啶 (122 mg, 1.0 mmol) 加入到无水 THF 中, 自然升温, 搅拌过夜。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚, 得白色固体 2.2 g, 产率为 56%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.01(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 1.44(s, 18H). MS (ESI): $m/z = 417.0$ (M+Na)⁺.

实施例 46 6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-5-氟异二氢吡啶-1-酮 (中间体 11a)



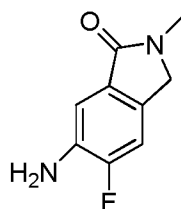
除了用中间体 10a 代替中间体 7b 之外，中间体 11a 的制备同中间体 8b，白色固体，产率为 63%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.65(d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.49(d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 1.44(s, 18H). MS (ESI): *m/z* =389.0 (M+Na)⁺.

5 实施例 47 6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-5-氟异二氢吲哚-1-酮 (中间体 12a)



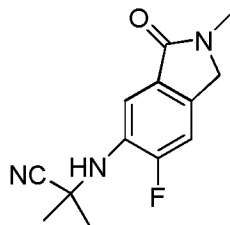
10 将中间体 11a (1.2 g, 3.28 mmol), 碳酸铯 (3.24 g, 10.0 mmol) 和碘甲烷 (1.1 mL, 16.0 mmol) 加入到无水 DMF (10.0 mL) 中，室温搅拌过夜。混合体系加入到乙酸乙酯中，用水洗涤，减压蒸去溶剂，残留物用快速柱层析分离，洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=5/1，得白色固体 720.0 mg，产率为 58%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.61(d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.48(d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 3.11(s, 3H), 1.43(s, 18H). MS (ESI): *m/z* =403.0 (M+Na)⁺.

15 实施例 48 6-氨基-5-氟-2-甲基异二氢吲哚-1-酮 (中间体 13a)



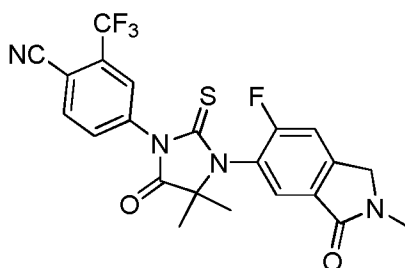
15 在冰浴下，将三氟乙酸 (14.4 mL) 滴加到中间体 12a (720 mg, 1.9 mmol) 的二氯甲烷 (28.8 mL) 中。自然升至室温，搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物加入到乙酸乙酯中，依次用饱和碳酸氢钠和水洗涤，减压蒸去溶剂，高真空干燥，得白色固体 310 mg，产率为 91%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.21(d, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.03(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.24(s, 2H), 3.90(br, 2H), 3.15(s, 3H). MS (ESI): *m/z* =203.0 (M+Na)⁺.

20 实施例 49 2-(6-氟-2-甲基-3-氧代异二氢吲哚-5-基氨基)-2-甲基丙腈 (中间体 14a)



除了用中间体 13a 代替中间体 8a 之外, 中间体 14a 的制备同中间体 9a, 白色固体, 产率为 62%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.45(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.30(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.25(s, 1H), 4.34(s, 2H), 3.08(s, 3H), 1.79(s, 6H). MS (ESI): $m/z = 270.0$ (M+Na)⁺.

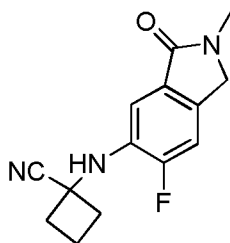
5 实施例 50 4-[3-(6-氟-2-甲基-3-氧代异二氢吲哚-5-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 11)



除了用中间体 14a 代替中间体 9a 之外, 化合物 11 的制备同化合物 1, 得白色固体, 产率为 32%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.00-7.96(m, 2H), 7.86(dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1 H), 7.79(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.47(s, 2H), 3.22(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.53(s, 3H). MS-EI: $m/z = 476.0$ (M)⁺.

10

实施例 51 1-(6-氟-2-甲基-3-氧代异二氢吲哚-5-氨基) 环丁腈 (中间体 14b)

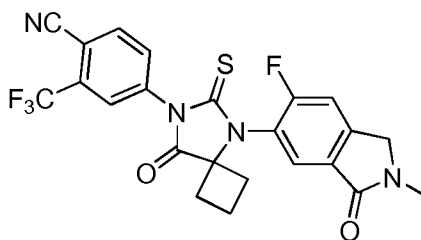


除了用环丁酮代替丙酮, 及用 6-氨基-5-氟-2-甲基异二氢吲哚-1-酮 (中间体 13a) 代替 5-氨基-1-异二氢吲哚酮 (中间体 8a) 之外, 中间体 14b 的制备同 9a, 得白色固体, 产率为 55%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.31(d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.99(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 4.34(s, 2H), 3.09(s, 3H), 2.83-2.81(m, 2H), 2.63-2.54(m, 2H), 2.23-2.18(m, 2H). MS (ESI): $m/z = 260.0$ (M+H)⁺.

15

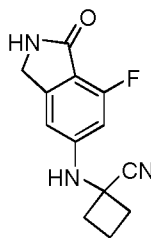
实施例 52 4-[[5-(6-氟-2-甲基-3-氧代异二氢吲哚-5-基)-8-氧代-6-硫氧代-5,7-二氮杂

螺[3.4]辛烷-7-基]]-2-(三氟甲基)苯甲腈(化合物 12)



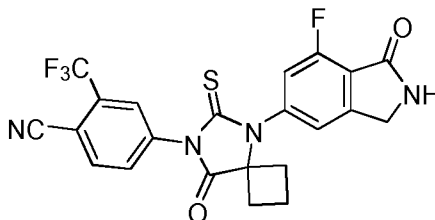
除了用 1-(6-氟-2-甲基-3-氧代异二氢吡啶-5-氨基)环丁腈(中间体 14b)代替 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)丙腈(中间体 9a)之外, 化合物 12 的制备同化合物 1, 得
5 白色固体, 产率为 26%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.00-7.97(m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.44(d, *J*=8.1Hz, 1H), 4.49(s, 2H), 3.22(s, 3H), 2.75-2.57(m, 2H), 2.43-2.22(m, 2H), 1.69-1.59(m, 2H). MS (ESI): *m/z* =489.0 (M+H)⁺.

实施例 53 1-(7-氟-1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)环丁腈



除了用环丁酮代替丙酮外, 中间体 1-(7-氟-1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)环丁腈的制备
10 同 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)丙腈(中间体 9a), 白色固体, 产率为 78%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 6.84 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.34 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.85 (ddd, *J* = 12.3, 8.8, 5.6 Hz, 2H), 2.42 (dd, *J* = 12.1, 8.3 Hz, 2H), 2.35 – 2.12 (m, 2H).

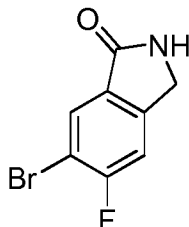
15 实施例 54 4-[5-(7-氟-1-氧代异二氢吡啶-5-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]辛烷-7-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(化合物 13)



除了用中间体 1-(7-氟-1-氧代异二氢吡啶-5-氨基)环丁腈替代 2-甲基-2-(1-氧代异二氢
20 吡啶-5-基胺基)丙腈(中间体 9a)外, 化合物 13 的制备同化合物 1, 浅黄色固体, 产率为 75%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.73 (m,

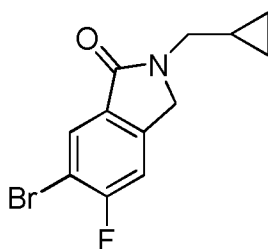
2H), 2.65 – 2.47 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.72 (m, 1H). EI-MS 474.08[M]⁺.

实施例 55 6-溴-5-氟异二氢吲哚-1-酮



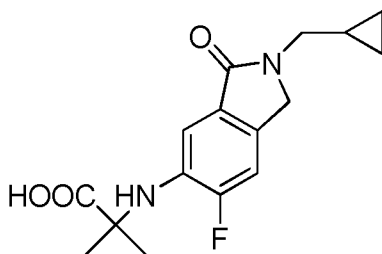
将 6-氨基-5-氟异二氢吲哚-1-酮（中间体 8d）（3.0 g, 18.1 mmol）加入到水（110 mL）
 5 和浓硫酸（40 mL）的混合溶液中，冷却至 0℃，缓慢滴加 NaNO₂（1.9 g）的水（30 mL）
 溶液。滴加完毕后继续在此温度下搅拌 1 小时。将 CuBr（3.9 g）的 48% 氢溴酸溶液（300 mL）
 滴加到上述体系中，滴加完毕，在 60℃ 油浴加热反应，TLC 检测反应的完成。加水稀释，
 用乙酸乙酯提取。有机相减压浓缩，残留物用快速柱层析分离，洗脱剂为二氯甲烷:甲醇
 =50:1，得灰色固体 3.6 g，产率为 88%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.73 (brs,
 10 1H), 7.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H). EI-MS 229.0[M]⁺.

实施例 56 6-溴-2-(环丙基甲基)-5-氟异二氢吲哚-1-酮



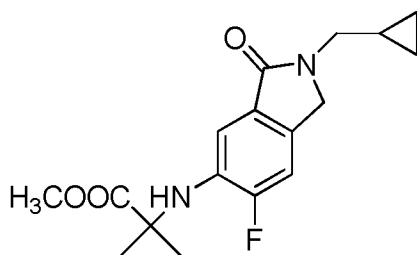
在冰浴下，将 NaH（60%，5.1 mg, 0.127 mmol）加入到 6-溴-5-氟异二氢吲哚-1-酮
 （20.0 mg, 0.087 mmol）的无水 DMF（0.87 mL）溶液中。加料完毕，搅拌 5 分钟。加入溴
 15 甲基环丙烷（13.0 μL, 0.127 mmol）和四丁基碘化铵（9.5 mg, 0.024 mmol）。继续在冰浴
 下搅拌 2 小时，TLC 检测反应的完成。用水萃灭反应，乙酸乙酯提取。有机相减压浓缩，
 残留物用制备薄层层析分离，展开剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1，得白色固体 8.0 mg，产率
 为 32%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.6 Hz,
 1H), 4.60 (s, 2H), 3.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.33 (m, 1H).

20 实施例 57 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-氨基]-2-甲基丙酸



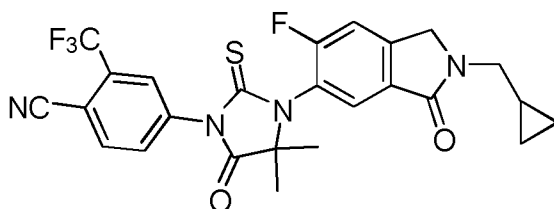
将 6-溴-2-(环丁基甲基)-5-5-氟异二氢吲哚-1-酮 (95.0 mg, 0.33 mmol), 氨基异丁酸 (52.0 mg, 0.50 mmol), K_2CO_3 (117.0 mg, 0.84 mmol), $CuCl$ (6.24 mg, 0.063 mmol), 2-乙酰基环己酮 (9.0 μL) 和水 (14.0 μL) 加入到 DMF (0.45 mL) 中, 在氩气保护下于 105 $^{\circ}C$ 油浴反应过夜。减压蒸去溶剂, 残留物加入水, 用 1N 盐酸将 pH 值调至中性。减压除去水, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=10:1, 得淡红色油状物 40 mg, 产率为 40%。 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) 7.22 (brs, 1H), 7.04 (br, 1H), 4.47 (brs, 2H), 3.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.06 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.32 (m, 1H).

实施例 58 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-氨基]-2-甲基丙酸甲酯



将 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-氨基]-2-甲基丙酸 (40.0 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (22.0 mg), 碘甲烷 (10 μL) 加入到无水 DMF (0.23 mL) 中, 室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂。残留物用制备薄层层析分离, 展开剂为石油醚:乙酸乙酯=1:1, 得黄色油状物 21 mg, 产率为 50%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.06 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.48 (brs, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.00 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.29 (m, 1H).

实施例 59 4-[[3-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-氨基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-噻唑啉-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 14)

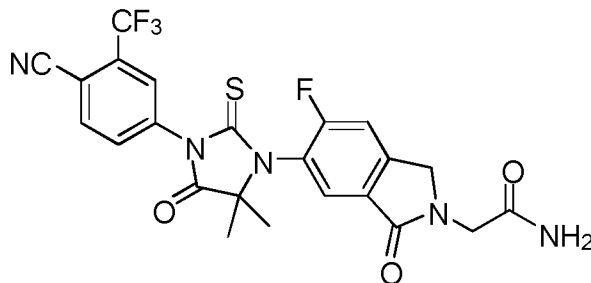


将 4-异硫氰基-2-三氟甲基苯甲腈 (中间体 2) (34 mg, 0.15 mmol) 和 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-氨基]-2-甲基丙酸甲酯 (21 mg, 0.066 mmol) 加入到无水 DMF

(0.40 mL)中, 于微波 50℃反应 6 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用制备薄层层析分离, 展开剂为二氯甲烷:丙酮=20:1, 得白色固体 17 mg, 产率为 50%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.00 (m, 2H), 7.87 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.30(m, 1H).

5

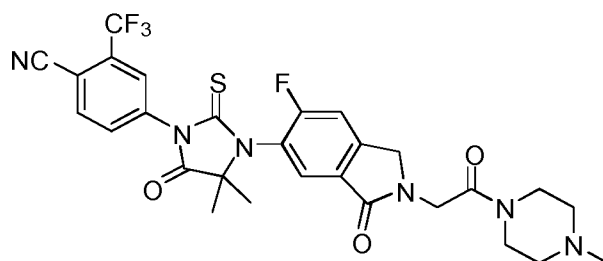
实施例 60 4-[3-(6-氟-2-乙酰氨基-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2-硫代-5-氧代咪唑烷-1 基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 15)



将化合物 4 (46.0 mg, 0.10 mmol), 2-溴乙酰胺 (68.6 mg, 0.50 mmol) 和无水碳酸钾 (137.5 mg, 1.0 mmol) 加入到无水 DMF (1.0 mL) 中, 于 50℃反应 24 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用制备薄层层析分离, 展开剂为 DCM:MeOH = 20:1, 得白色固体 6.0 mg, 产率为 18%。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 8.22-8.10 (m, 2H), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.40-4.24 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). EI-MS 519.10[M]⁺.

10

实施例 61 4-{3-[6-氟-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3-氧代异二氢吡啶-5-基]-4,4-二甲基-2-硫代-5-氧代咪唑烷-1 基}-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 16)

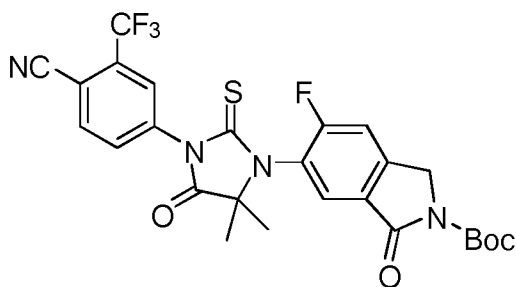


将化合物 4 (30.0 mg, 0.06 mmol), 碳酸铯 (105.7 mg, 0.32 mmol) 加入到无水 DMF (1.0 mL) 中, 然后加入 N-甲基氯乙酰哌嗪 (27.7 mg, 0.13 mmol), 50℃反应 24 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用制备薄层层析分离, 展开剂为 DCM:MeOH = 10:1, 得白色固体 2.33 mg, 收率为 12%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 28.1, 15.3 Hz, 2H), 4.41 (dd, *J* = 74.3, 22.4 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 18.8 Hz, 4H), 2.52 (d, *J* = 18.9 Hz, 4H), 2.38

20

(s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). EI-MS 602.17[M]⁺.

实施例 62 4-[3-(6-氟-2-叔丁氧羰基-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2-硫代-5-氧代咪唑烷-1 基]-2-(三氟甲基)苯甲腈

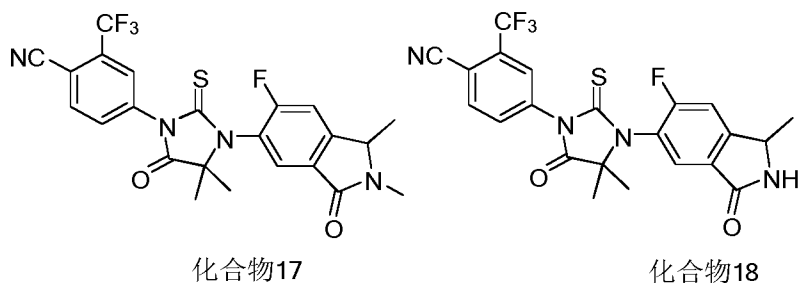


5

将化合物 4 (150.0 mg, 0.32 mmol), DMAP (7.93 mg, 0.06 mmol) 和(Boc)₂O (106.2 mg, 0.49 mmol) 加入到无水 THF (5.0 mL) 中, 室温反应 2 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用制备薄层层析分离, 展开剂为二氯甲烷:丙酮 = 20:1, 得白色固体 146.0 mg, 产率为 80.0%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.98 (dd, *J*=10.0, 5.0 Hz, 2H), 7.91- 7.81 (m, 2H), 7.43 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*= 2.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.52 (s, 3H).

10

实施例 63 4-[3-(6-氟-1,2-二甲基-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2-硫代-5-氧代咪唑烷-1 基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 17) 和 4-[3-(6-氟-1-甲基-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2-硫代-5-氧代咪唑烷-1 基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 18)



化合物 17

化合物 18

15

将化合物 4 (146.0 mg, 0.26 mmol), 碳酸铯 (169.1 mg, 0.52 mmol) 加入到无水 DMF (5.0 mL) 中, 再加入碘甲烷 (184.2 mg, 1.30 mmol), 室温反应过夜。加入饱和氯化铵稀释, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 加入 DCM (3.0 ml), 三氟醋酸 (2.0 ml), 室温反应过夜。减压蒸去溶剂, 残留物用制备薄层层析分离, 展开剂为二氯甲烷:丙酮 = 20:1。

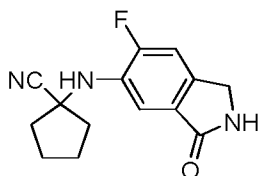
20

化合物 17 为白色固体, 4.0 mg, 产率为 3%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.98 (dd, *J*= 15.2, 5.0 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J*= 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 3.95 (d, *J*= 15.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). EI-MS 490.11[M]⁺.

化合物 18 为白色固体, 15.0 mg, 产率为 13%。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm)

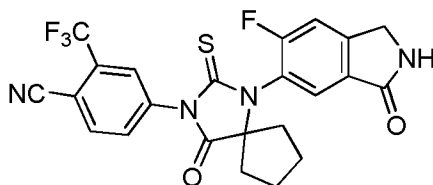
8.22 -8.11 (m, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 1.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 6H). EI-MS 476.09[M]⁺.

实施例 64 1-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-胺基) 环戊基甲腈



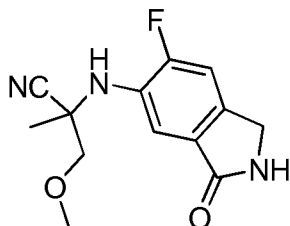
5 除了用环戊酮代替丙酮外, 化合物 1-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-氨基) 环戊腈的制备同 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基) 丙腈 (中间体 9a), 得白色固体, 产率为 26%。
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.00-7.97(m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.44(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.49(s, 2H), 3.22(s, 3H), 2.75-2.57(m, 2H), 2.43-2.22(m, 2H), 1.69-1.59(m, 2H). MS-ESI: 489.0 [M+H]⁺.

10 实施例 65 4-[1-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4-氧代-2-硫代-1,3-二氮杂[4.4]壬螺-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 19)



15 除了用中间体 1-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-胺基) 环戊基甲腈替代中间体 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基) 丙腈 (中间体 9a) 外, 化合物 19 的制备同化合物 1, 白色固体 41 mg, 产率为 27%。
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.00-7.99 (m, 2H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.42-2.29 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 4H). MS-ESI 489 [M+H]⁺.

实施例 66 2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-胺基)-3-甲氧基-2-甲基丙腈

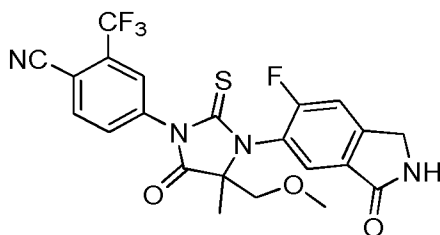


20 除了用 1-甲氧基丙酮代替丙酮外, 2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-胺基)-3-甲氧基-2-甲基丙腈的制备同 2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丙腈 (中间体 9d), 白色固体 325 mg, 产率为 51%。
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51

(brs, 1H), 7.19 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

实施例 67 4-[3-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4-甲氧基甲基-4-甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 20)

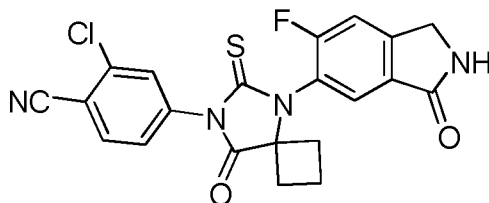
5



除了用 2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-胺基)-3-甲氧基-2-甲基丙腈代替 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基) 丙腈 (中间体 9a) 之外, 化合物 20 的制备同化合物 1, 白色固体, 产率为 20%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 8.00-7.82 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.11 (brs, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.76 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.45 (m, 3H). LRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ 493.

10

实施例 68 2-氯-4-[5-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-8-氧代-6-硫氧代-5,7-二氮杂螺[3.4]-2-辛烷-7-基]-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (化合物 21)

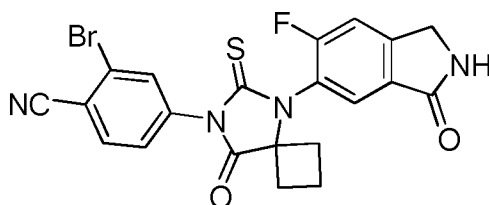


15

除了用 4-异硫氰基-2-氯苯甲腈代替 4-异硫氰基-2-三氟甲基苯甲腈 (中间体 2) 外, 化合物 21 的制备同化合物 13, 白色固体, 产率为 29%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz,) δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 21.5, 9.7$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 - 1.59 (m, 2H). MS-EI 440.05[M]⁺.

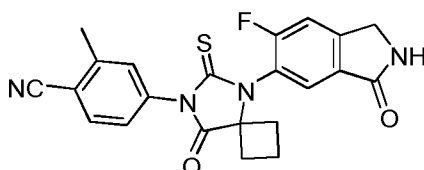
实施例 69 4-[5-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]辛烷-7-基]-2-溴苯甲腈 (化合物 22)

20



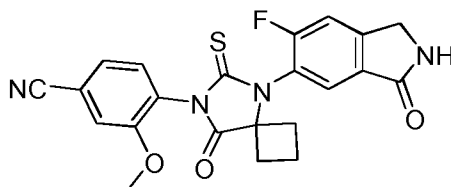
除了用 4-异硫氰基-2-溴苯甲腈代替 4-异硫氰基-2-三氟甲基苯甲腈（中间体 2）外，化合物 22 的制备同化合物 13，白色固体，产率为 33%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84-7.74 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.97-1.59 (m, 2H). MS-EI 485.0 [M+H]⁺.

5 实施例 70 4-[5-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]辛烷-7-基]-2-甲基苯甲腈（化合物 23）



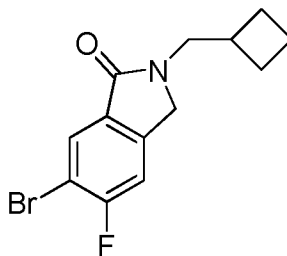
除了用 4-异硫氰基-2-甲基苯甲腈代替 4-异硫氰基-2-三氟甲基苯甲腈（中间体 2）外，化合物 23 的制备同化合物 13，黄色固体，产率为 38%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz,) δ (ppm) 7.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 14.1, 8.2 Hz, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.43-2.16 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H). MS-EI 420.11[M]⁺.

10 实施例 71 4-[5-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]辛烷-7-基]-3-甲氧基苯甲腈（化合物 24）



15 除了用 4-异硫氰基-3-甲氧基苯甲腈代替 4-异硫氰基-2-三氟甲基苯甲腈（中间体 2）外，化合物 24 的制备同化合物 13，黄色固体，收率 42%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.80-2.57 (m, 2H), 2.44-2.19 (m, 2H), 1.66 (m, 2H). MS-EI 436.10 [M]⁺.

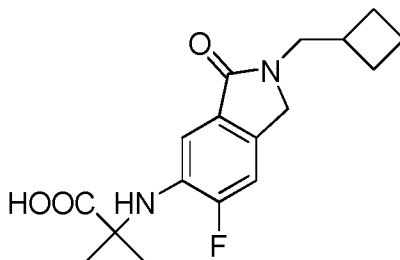
20 实施例 72 6-溴-2-(环丁基甲基)-5-氟异二氢吡啶-1-酮



除了用溴甲基环丁烷代替溴甲基环丙烷外，6-溴-2-(环丁基甲基)-5-氟异二氢吡啶-1-

酮的制备同 6-溴-2-(环丙基甲基)-5-氟异二氢吲哚-1-酮, 黄色固体, 产率为 30%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.13-1.80(m, 6H).

实施例 73 2-[2-(环丁基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸

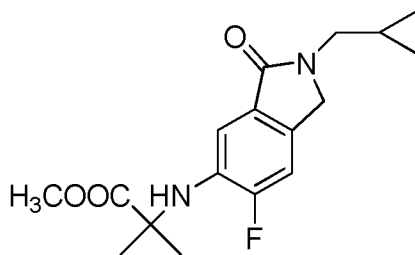


5

除了用 6-溴-2-(环丁基甲基)-5-氟异二氢吲哚-1-酮代替 6-溴-2-(环丙基甲基)-5-氟异二氢吲哚-1-酮外, 2-[2-(环丁基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸的制备同 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸, 黄色油状物, 产率为 42%。直接用于下步反应。

10

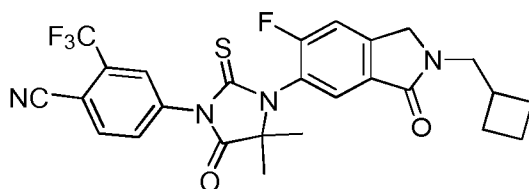
实施例 74 2-[2-(环丁基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸甲酯



15

除了用 2-[2-(环丁基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸代替 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸外, 2-[2-(环丁基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸甲酯的制备同 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-2-甲基丙酸甲酯, 黄色油状物, 产率为 38%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.48 (brs, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.66-1.67 (m, 6H), 1.62 (s, 6H).

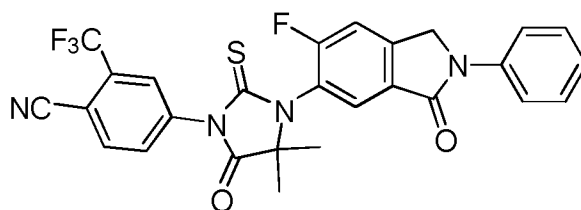
实施例 75 4-[[3-[2-(环丁基甲基)-6-氟-3-异二氢吲哚-5-胺基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-噻唑啉-1-基]]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 25)



20

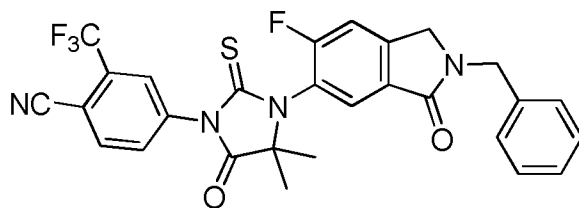
除了用 2-[2-(环丁基甲基)-6-氟-3-异二氢吡啶-5-胺基]-2-甲基丙酸甲酯代替 2-[2-(环丙基甲基)-6-氟-3-异二氢吡啶-5-胺基]-2-甲基丙酸甲酯外, 化合物 25 的制备同化合物 14, 白色固体, 产率为 54%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.31-8.26 (m, 2H), 8.15-8.04 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). MS-ESI 531.0 [M+H]⁺.

实施例 76 4-[3-(6-氟-3-氧代-2-苯基异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 (化合物 26)



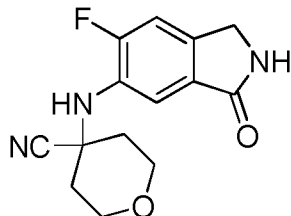
将化合物 4 (50.0 mg, 0.108 mmol), 碘苯 (14 μ L, 0.13 mmol), CuI (2.1 mg, 0.0108 mmol), K₃PO₄ (41.0 mg, 0.216 mmol)和 N,N'-二甲基乙二胺 (3.0 μ L, 0.216 mmol)加到无水甲苯 (1.0 mL)中, 在氩气保护下于油浴 120 $^{\circ}$ C 反应过夜。加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1, 得白色固体 24.0mg, 产率为 42%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.32-8.28 (m, 2H), 8.14 (dd, *J* = 6.0, 1.5Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.6, 0.9Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 5.1Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.9Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.8Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). MS-ESI 539.0 [M+H]⁺.

实施例 77 4-[3-(2-苄基-6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4,4-二甲基-2-硫代-5-氧代咪唑烷-1-基]-2-三氟甲基苯甲腈 (化合物 27)



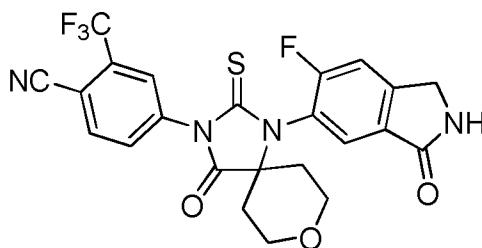
将化合物 4 (46.2 mg, 0.1 mmol), 溴化苄 (17.1 mg, 0.1 mmol) 和碳酸铯加入到无水二甲亚砜 (5.0 mL) 中, 在氩气保护下于油浴 50 $^{\circ}$ C 反应 6 小时。加入乙酸乙酯, 水洗除去二甲亚砜。有机相浓缩, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1, 得白色固体 3.0 mg, 产率为 5.5%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.31-8.26 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 9.1Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.5Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 5H), 4.78 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.58 (s, 1H). MS-ESI 551.0[M-H]⁻.

实施例 78 4-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈



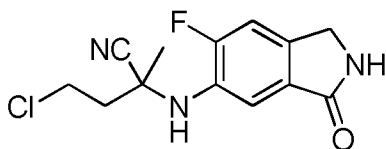
除了用 4-氧代环己酮代替丙酮外，4-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈的制备同 2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丙腈 (中间体 9d)，白色固体，产率为 91.0%。直接用于下步反应。

实施例 79 4-[1-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4-氧代-2-硫代-1,3-二氮螺[4,5]癸烷-3-基]-2-三氟甲基苯甲腈 (化合物 28)



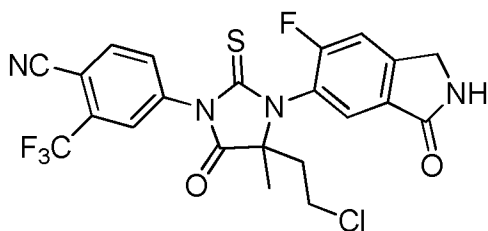
除了用中间体 4-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈替代 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)丙腈 (中间体 9a) 外，化合物 28 的制备同化合物 1，黄色固体，产率为 60%。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8.18 (m, 2H), 8.04 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H). MS-EI 504.0[M]⁺.

实施例 80 4-氯-2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丁腈



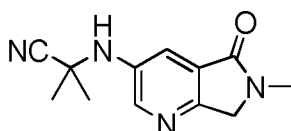
除了用 4-氯-2-丁酮代替丙酮外，4-氯-2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丁腈的制备同 2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丙腈 (中间体 9d)，产率为 76%。直接用于下步反应。

实施例 81 4-[4-(2-氯甲基)-3-(6-氟-2-乙酰氨基-3-氧代异二氢吡啶-5-基)-4-甲基-2-硫代-5-氧代咪唑烷-1-基]-2-三氟甲基苯甲腈 (化合物 29)



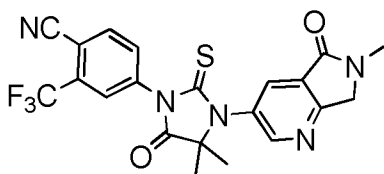
除了用中间体 4-氯-2-(6-氟-3-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)-2-甲基丁腈代替中间体 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)丙腈(中间体 9a)外, 化合物 29 的制备同化合物 1, 浅黄色固体, 收率 19%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.40-8.33 (m, 2H), 8.25-8.22 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.5 (brs, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H). MS-EI 510.0[M]⁺.

实施例 82 2-甲基-2-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯[3,4-b]并吡啶-3-基胺基)丙腈



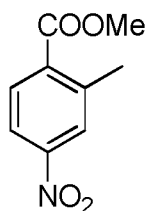
除了用 3-胺基-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯[3,4-b]并吡啶-5-酮替代中间体 5-氨基-1-异二氢吡啶酮(中间体 8a)外, 中间体 2-甲基-2-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯[3,4-b]并吡啶-3-基胺基)丙腈的制备同 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)丙腈(中间体 9a)。白色固体, 产率为 60%。直接用于下步反应。

实施例 83 4-(3-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯[3,4-b]并吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-三氟甲基苯甲腈(化合物 30)



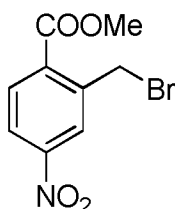
除了用中间体 2-甲基-2-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯[3,4-b]并吡啶 3-基胺基)丙腈替代中间体 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吡啶-5-基胺基)丙腈(中间体 9a)外, 化合物 30 的制备同化合物 1。浅黄色固体, 产率为 7%。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.61 (s, 6H). MS-EI 459.1[M]⁺.

实施例 84 2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯



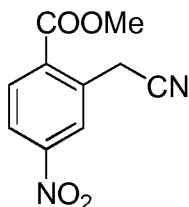
将 2-甲基-4-硝基苯甲酸 (5.0 g, 27.60 mmol) 溶于甲醇 (60 mL) 中, 搅拌下滴加浓硫酸 (1.5 mL)。加料完毕, 加热回流 22 小时。冷却, 浓缩, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 5.26 g, 产率为 98%。直接用于下步反应。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.11-8.05 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

实施例 85 2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



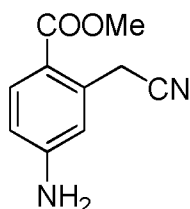
将 2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (5.0 g, 25.62 mmol) 加入到 CCl₄ (30 mL) 中, 在搅拌下加入 N-溴代丁二酰亚胺 (6.84 g, 38.43 mmol) 和偶氮二异丁腈 (421 mg, 2.56 mmol)。在氩气保护下加热至 70°C, 搅拌 2 小时。冷却, 减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 得白色固体 3.49 g, 产率为 50%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

实施例 86 2-(腈甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



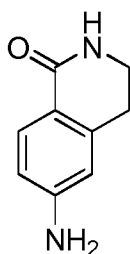
将 2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.4 g, 12.41 mmol), 氰化钠 (608 mg, 12.41 mmol) 加到二氧六环 (15 mL) 和水 (20 mL) 混合体系中, 加热至 80°C, 搅拌 4 小时。冷却, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 得白色固体 1.11 g, 产率为 41%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.44 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

实施例 87 4-氨基-2-(腈甲基)苯甲酸甲酯



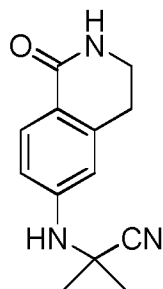
2-(苄基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.13 g, 5.06 mmol), 甲醇 (10 mL), 四氢呋喃 (10 mL) 和氯化铵 (2.7 g, 50.55 mmol) 加入到水 (20 mL) 和铁粉 (1.42 g, 25.28 mmol) 的混合体系中, 加热至 80°C, 搅拌 3 小时。冷却, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 962 mg, 产率为 100%。直接用于下步反应。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

实施例 88 6-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



除了用 4-氨基-2-(苄基)苯甲酸甲酯代替将 3-氨基-2-苄基-6-氟苯甲酸甲酯外, 6-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的制备同 4-氨基-7-氟异二氢吲哚-1-酮 (中间体 8b)。白色固体, 产率为 85%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

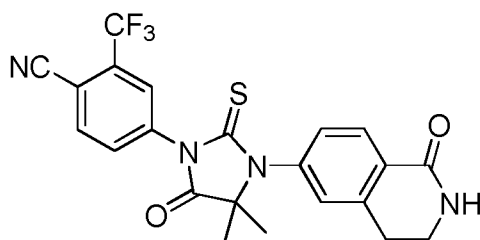
实施例 89 2-甲基-2-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)丙腈



除了用 6-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮代替 5-氨基-1-异二氢吲哚酮 (中间体 8a) 外, 中间体 2-甲基-2-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)丙腈的制备同 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吲哚-5-基氨基)丙腈 (中间体 9a)。白色固体 191 mg, 产率为 67%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.30-3.34 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.67 (s,

6H).

实施例 90 4-[4,4-二甲基-5-氧代-3-(1-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2-硫代咪唑烷-1-基]-2-三氟甲基苯甲腈 (化合物 31)

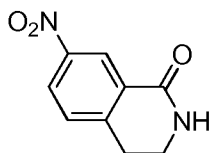


5

除了用中间体 2-甲基-2-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基胺基)丙腈代替 2-甲基-2-(1-氧代异二氢吲哚-5-基胺基)丙腈 (中间体 9a)外, 化合物 31 的制备同化合物 1。白色固体, 产率为 30%。¹H NMR (丙酮-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 8.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.18 (brs, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H). MS-EI *m/z* 458 M^+ .

10

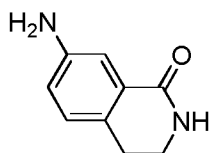
实施例 91 7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 (中间体 15)



将原料 3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (1.47 g, 9.99 mmol) 用硫酸 (20 ml) 溶解, 冰浴冷却条件下滴加发烟硝酸 (2 ml)。室温搅拌 45 分钟, 反应液倒入大量冰水中。水溶液用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色油状物, 快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得到中间体 15 (800 mg)。LC-MS: $C_9H_8N_2O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 193.05, 实测值 192.9.

15

实施例 92 7-氨基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 (中间体 16)

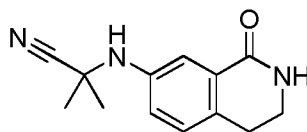


20

取中间体 15 (500 mg) 用 30 ml 的甲醇溶解, 加入 1 g 的 Raney-Ni 催化剂, 氢气条件下搅拌过夜。反应液过滤, 滤饼用 200 ml 的甲醇洗涤, 合并滤液, 浓缩至干得到白色固体。该

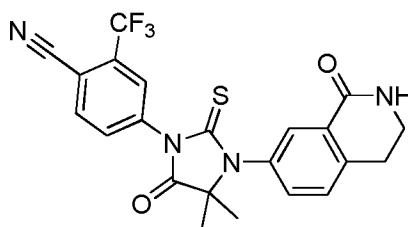
固体快速柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1：1）得到中间体 16 (400 mg)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 8.55(d, 1H, J=2Hz), 8.32(dd, 1H, J=2, 8.4Hz), 7.64(d, 1H, J=8.4Hz), 3.44(m, 2H), 3.07(m, 2H). LC-MS: C₉H₁₀N₂O [M+H]⁺ 计算值 163.08, 实测值 164.0.

5 实施例 93 2-甲基-2-[(1-氧-3,4-二氢-2H-异喹啉-7-基)胺基]丙腈制备（中间体 17）



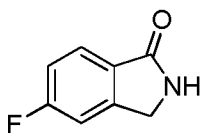
10 将中间体 16 (400 mg) 用 10 ml 丙酮溶解，加入三甲基硅氰 (2 ml) 和 2 ml 醋酸，封管，加热到 60℃ 过夜。反应液冷却到室温，减压浓缩后加水，水溶液用乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取，乙酸乙酯层用水洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干得到黄色油状物，快速柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=2：1）得到中间体 17 (460 mg)。 (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 7.40(d, 1H, J=3.2Hz), 7.13(d, 1H, J=8.0Hz), 6.95(dd, 1H, J=2.8, 8.0Hz), 6.15(s, 1H), 3.33(t, 2H, J=), 2.77(t, 2H), 1.63(s, 6H). LC-MS: C₁₃H₁₅N₃O [M+H]⁺ 计算值 230.1, 实测值 230.0.

15 实施例 94 4-(4,4-二甲基-5-氧-3-(1-氧-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈制备（化合物 32）



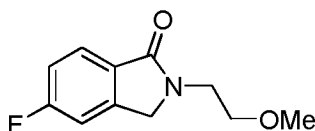
20 中间体 17 (460 mg, 2.006 mmol), 4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈 (480 mg, 2.1 mmol) 和催化量三乙胺溶解于无水四氢呋喃中，封管，加热到 50℃，搅拌过夜。反应液冷却到室温，减压浓缩至干。所得粗品溶解于 10 ml 的甲醇中，加入 3 ml 的 2N 的盐酸溶液，回流 1 小时后冷却至室温，浓缩蒸去甲醇，乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩至干，所得油状物快速柱层析(二氯甲烷：丙酮=10:1)得到目标化合物。(CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 8.11-8.21(m, 2H), 8.03(d, 1H, J=8.0Hz), 7.95(d, 1H, J=2.0Hz), 7.53-7.55(m, 2H), 3.59(t, 2H, J=6.8Hz), 3.11(t, 2H, J=6.4Hz), 1.60(s, 6H). LC-MS: C₂₂H₁₇F₃N₄O₂S [M+H]⁺ 计算值 459.1, 实测值 458.8.

25 实施例 95 5-氟异吲哚啉-1-酮制备（中间体 18）



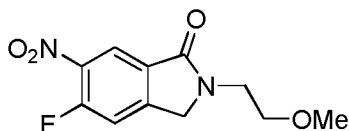
2-氟基-4-氟苯甲酸甲酯 (1.5 g, 8.4 mmol) 用 30 ml 的甲醇溶解, 加入 1g 的 Raney-Ni 催化剂, 氢气条件下搅拌过夜。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (200 ml) 洗涤, 合并滤液, 浓缩至干得到粗品。快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 得到中间体 18 (1.2 g, 白色固体)。LC-MS: C_8H_6FNO $[M+H]^+$ 计算值 152.0, 实测值 152.0。

实施例 96 5-氟-2-(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮制备 (中间体 19)



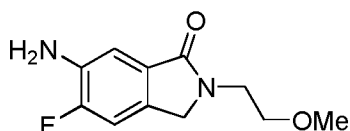
将原料中间体 18 (700 mg, 4.6315 mmol) 用 10 ml DMF 溶解, 冰浴冷却下分批加入钠氢 (65%, 342 mg)。所得混合物搅拌 30 分钟后加入 1-溴-2-甲氧基乙烷 (800 mg), 所得黑色溶液加热到 60°C, 搅拌 5 小时。反应液冷却至室温, LC-MS 检测显示反应完全, 反应液倒入冰水中。水溶液用乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色油状物, 快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得到中间体 19 (800 mg)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.83-7.80(m, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.79(t, 2H, J=4.8Hz), 3.64(t, 2H, J=4.8Hz), 3.33(s, 3H)。LC-MS: $C_{11}H_{12}FNO_2$ $[M+H]^+$ 计算值 210.1, 实测值 210.0。

实施例 97 5-氟-2-(2-甲氧乙基)-6-硝基-异吲哚啉-1-酮制备 (中间体 20)



取中间体 19 (800 mg), 用硫酸 (20 ml) 溶解, 冰浴冷却条件下滴加发烟硝酸 (2 ml)。室温搅拌 3 小时, 反应液倒入大量冰水中。水溶液用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色油状物, 快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 得到中间体 20 (黄色固体, 800 mg)。LC-MS: $C_{11}H_{11}FN_2O_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 255.1, 实测值 254.9。

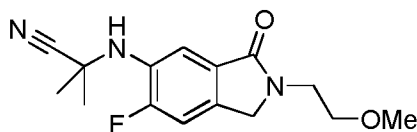
实施例 98 6-氨基-5-氟-2-(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮制备 (中间体 21)



中间体 20 (800 mg) 用 30 ml 的甲醇溶解, 加入 1g 的 Raney-Ni 催化剂, 氢气条件下

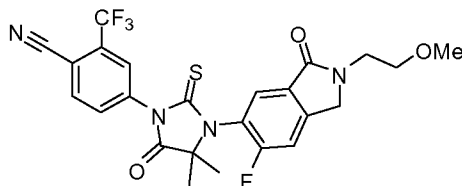
搅拌过夜。反应液过滤,滤饼用乙酸乙酯(200 ml)洗涤,合并滤液,浓缩至干得到中间体 21 (700 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.20-7.17(m, 2H), 4.44(s, 2H), 3.76(t, 2H, J=5.2Hz), 3.64(t, 2H, J=5.2Hz), 3.37(s, 3H). LC-MS: C₁₁H₁₃FN₂O₂ [M+H]⁺ 计算值 225.1, 实测值 225.0.

5 实施例 99 2-[[6-氟-2-(2-甲氧基)-3-氧-异吲哚啉-5-基]氨基]-2-甲基丙腈制备(中间体 22)



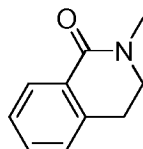
10 取中间体 21 (400 mg) 用 30 ml 丙酮溶解,加入三甲基硅氧(1 ml)和数滴醋酸,封管,加热到 50℃并恒温持续搅拌 48 小时。反应液冷却到室温,减压浓缩后加水,水溶液用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取,乙酸乙酯层用水洗涤,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干得到黄色油状物,快速柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=1:2)得到中间体 22 (400 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.55(d, 1H, J=8.0Hz), 7.30(d, 1H, J=6.8Hz), 4.88(s, 3H), 4.50(s, 2H), 3.79(t, 2H, J=4.8Hz), 3.65(t, 2H, J=4.8Hz), 1.78(s, 6H). LC-MS: C₁₅H₁₈FN₃O₂ [M+H]⁺ 计算值 292.1, 实测值 291.9.

15 实施例 100 4-(3-(6-氟-2-(2-甲氧基)-3-氧代吲哚啉-5-基)-4,4-二甲基-5-氧-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈制备(化合物 33)



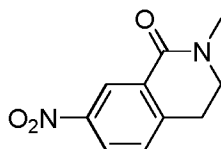
20 4-异硫氰酸酯基-2-(三氟甲基)苯甲腈(160 mg)和中间体 22 (200 mg)溶解于无水 DMF 中,封管,加热到 80℃,搅拌过夜。反应液冷却到室温,所得粗品加入 10 ml 的甲醇中,随后加入 3 ml 的 2N 的盐酸溶液,室温搅拌 3 小时,浓缩蒸去甲醇,乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩至干,所得油状物制备薄层层析(二氯甲烷:丙酮=10:1)得到化合物 33。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 8.42-8.40(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.14-8.11(m, 1H), 7.80-7.77(m, 1H), 4.62(s, 2H), 3.73-3.64(m, 4H), 3.28(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.51(s, 3H). LC-MS: C₂₄H₂₀F₄N₄O₃S [M+H]⁺ 计算值 521.1, 实测值 520.8.

25 实施例 101 2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)酮制备(中间体 23)



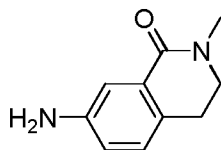
将原料 3,4-二氢异喹啉-1(2H)酮 (8 g, 54.36 mmol) 用 DMF (100 ml) 溶解, 冰浴冷却, 分批加入钠氢 (60%, 3.0 g), 所得混合物继续搅拌 30 分钟后, 加入碘甲烷 (15 g, 105.68 mmol)。反应液室温搅拌过夜, 倒入冰水中, 乙酸乙酯 (500 ml×3) 萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色油状物, 快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得到中间体 23 (7.5 g, 黄色油状物)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.10(dd, 1H, J=1.6, 7.6Hz), 7.42(t, 1H, J=5.6Hz), 7.35(t, 1H, J=7.6Hz), 7.17(dd, 1H, J=0.4, 7.6Hz), 3.58(t, 2H, J=6.8Hz), 3.17(s, 3H), 3.02(t, 2H, J=6.8Hz)。LC-MS: C₁₀H₁₁NO 计算值 [M+H]⁺ 162.1, 实测值 162.0。

实施例 102 2-甲基-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)酮制备 (中间体 24)



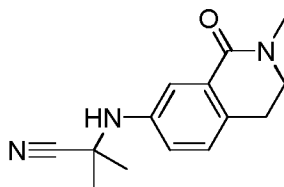
将中间体 23 (7.5 g) 用硫酸 (100 ml) 溶解, 冰浴冷却条件下滴加发烟硝酸 (20 ml)。室温搅拌过夜, 反应液倒入大量冰水中。水溶液用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色固体, 石油醚: 乙酸乙酯=10: 1 洗涤, 过滤得到中间体 24 黄色固体, 8.5 g。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.93(dd, 1H, J=2.4Hz), 8.28(dd, 1H, J=2.4, 8.0Hz), 7.39(d, 1H, J=8.4Hz), 3.66(t, 2H, J=6.8Hz), 3.22(s, 3H), 3.15(t, 2H, J=6.4Hz)。

实施例 103 7-氨基-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)酮制备 (中间体 25)



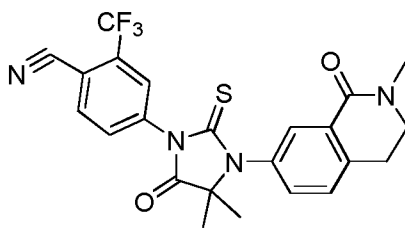
将中间体 24 (8.5 g) 用 250 ml 的甲醇溶解, 加入 1 g 的 Raney-Ni 催化剂, 氢气条件下搅拌过夜。反应液过滤, 滤饼用甲醇 (200 ml) 洗涤, 合并滤液, 浓缩至干得到中间体 25。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.30(dd, 1H, J=2.4Hz), 7.00(d, 1H, J=8.0Hz), 6.84(dd, 1H, J=2.4, 8.0Hz), 3.57(t, 2H, J=6.8Hz), 3.13(s, 3H), 2.89(t, 2H, J=6.8Hz)。

实施例 104 2-甲基-2-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-氨基)丙腈制备 (中间体 26)



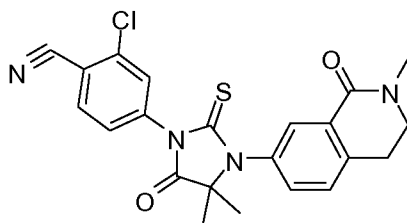
将中间体 25 (3.3 g) 用 10 ml 丙酮溶解, 加入三甲基硅氰 (5 ml) 和数滴醋酸, 封管, 加热到 90°C 并恒温持续搅拌 48 小时。反应液冷却到室温, 减压浓缩后加水, 水溶液用乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色油状物, 快速柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=5: 1) 得到中间体 26 (3.0 g)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.58(s, 1H), 7.13-7.09(m, 2H), 3.75(brs, 1H), 3.55(t, 2H, 9.6Hz), 3.17(s, 1H), 2.93(t, 2H, J=9.6Hz), 1.73(s, 6H)。

实施例 105 4-(4,4-二甲基-3-(2-甲基-1-氧-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-氧-2-硫代咪唑啉烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈制备 (化合物 34)



将中间体 26 (160 mg) 和 4-异硫氰酸酯基-2-(三氟甲基)苯甲腈 (160 mg) 溶解于无水 DMF 中, 封管, 加热到 80°C, 搅拌过夜。反应液冷却到室温, 所得粗品加入 10 ml 的甲醇中, 随后加入 3 ml 的 2N 的盐酸溶液, 室温搅拌过夜, 浓缩蒸去甲醇, 乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 所得油状物制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 2) 得到化合物 34 (180 mg, 黄色固体)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.05-7.99(m, 3H), 7.88-7.86(m, 1H), 7.9(s, 1H), 3.67(t, 2H, J=6.8Hz), 3.21(s, 3H), 3.13(t, 2H, J=6.8Hz), 1.59(s, 6H)。LC-MS: C₂₃H₁₉F₃N₄O₂S [M+H]⁺ 计算值 473.1, 实测值 473.1。

实施例 106 2-氯-4-(4,4-二甲基-3-(2-甲基-1-氧-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-氧-2-硫代咪唑啉烷-1-基)苯甲腈制备 (化合物 35)



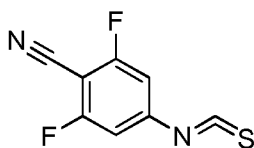
将中间体 26 (120 mg) 和 2-氯-4-异硫氰酸酯基苯甲腈 (110 mg) 溶解于无水 DMF 中, 封管, 加热到 80°C, 搅拌过夜。反应液冷却到室温, 所得粗品加入 10 ml 的甲醇中, 随后加入 3 ml 的 2N 的盐酸溶液, 室温搅拌过夜, 浓缩蒸去甲醇, 乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 所得油状物制备薄层层析(石油醚: 乙酸乙酯=1: 2) 得到目标化合物 (34 mg, 黄色固体)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 8.19(d, 1H, J=8.4Hz), 8.04(d, 1H, J=1.6Hz), 7.86(s, 1H), 7.75(m, 1H), 7.49-7.46(m, 2H), 3.61(t, 2H, J=6.4Hz), 3.09(t, 2H, J=6.4Hz), 3.05(s, 3H), 1.50(s, 6H). LC-MS: C₂₂H₁₉ClN₄O₂S [M+H]⁺ 计算值 439.1, 实测值 439.1.

实施例 107 4-氨基-2,6-二氟-苯乙腈制备 (中间体 27)



将 4-溴-3, 5-二氟苯胺 (1.0 g) 和氧化锌 (5.6 g), Pd(PPh₃)₄ (320 mg) 混合在 NMP (5 ml) 溶剂中, 体系用氩气交换后加热至 100°C 反应搅拌过夜。TLC 监测反应已经结束。用乙酸乙酯和水稀释并过滤后分层, 有机相用水洗, 饱和食盐水洗涤, 干燥后过滤蒸干得到粗产品, 经快速柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=15:1) 得到中间体 27 黄色固体 (320 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 6.23(d, 2H), 4.62(brs, 2H). LC-MS: C₇H₄F₂N₂ [M+H]⁺ 计算值 155.0, 实测值 155.0.

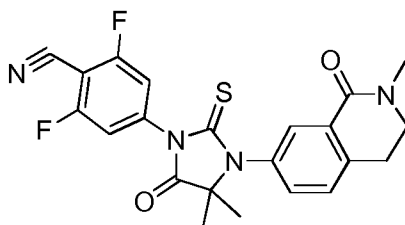
实施例 108 2,6-二氟-4-异硫氰酸基苯甲腈制备 (中间体 28)



将中间体 27 (300 mg) 混悬于二氯甲烷和水 (20 ml: 20 ml), 加入 1 g 固体碳酸氢钠。所得反应液滴加硫光气 (400 mg) 的二氯甲烷溶液, 室温搅拌过夜。TLC 显示反应完成, 二氯甲烷层分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到中间体 28, 直接用于下步反应。

实施例 109 4-(4,4-二甲基-3-(2-甲基-1-氧-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-氧-2-硫代咪唑

烷-1-基)-2,6-二氟苯甲腈制备 (化合物 36)



将中间体 26 (120 mg) 和中间体 28 (120 mg) 溶解于无水 DMF 中, 封管, 加热到 80°C, 搅拌过夜。反应液冷却到室温, 所得粗品加入 10 ml 的甲醇中, 随后加入 3 ml 的 2N 的盐酸溶液, 室温搅拌过夜, 浓缩蒸去甲醇, 乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 所得油状物制备薄层层析(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得到化合物 36 (18 mg, 黄色固体)。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8.03(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38-7.30(m, 4H), 3.67(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.20(s, 3H), 3.12(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60(s, 6H). LC-MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 441.0, 实测值 441.1.

生物活性测试例 1 化合物抑制雄激素 DHT 对雄激素受体活化作用检测

目的: 考察受试化合物细胞水平对由 DHT 引起的雄激素受体活化的抑制作用。

受试细胞: 雄激素受体阳性细胞 LNCaP, 并过表达雄激素受体、同时稳转入受雄激素受体调控表达的荧光素酶 (luciferase) 质粒; 以下简称 L1AR 细胞。

实验方法: 使用 Luciferase assay system 试剂盒 (PROMEGA; E1501), 检测细胞内 Luciferase 酶活性。

实验步骤:

1、正常培养 L1AR 细胞 (含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基), 消化后将培养液换成含 10% Charcoal Stripped FBS (活性炭处理胎牛血清) 的 RPMI-1640 培养液, 按每孔 2000 个细胞密度种板于 96 孔板;

2、种板 3 天后, 加药: 设置细胞对照组, DHT 对照组 (加入终浓度 1 nM DHT), 化合物测试组 (含终浓度 1nM DHT, 化合物起始浓度为 1800 nM, 依次 3 倍稀释为 1800、600、200、66.67、22.22、7.41、2.47、0.82 nM)

3、化合物处理 3 天后, 弃上清, 每孔加入室温平衡的细胞裂解液 20 μl , 摇床震荡使细胞充分裂解。

4、将细胞裂解后液体移入 96 孔不透明白板内, 每孔加入 100 μl Luciferase assay 检测试剂, 混匀后立即用 PerkinEmlerEnvision™ 仪器在全波长段测定荧光强度 (Relative Light Unit, RLU)。

5、化合物对 AR 活化抑制率计算：

抑制率 (%) = (药物实验孔-DHT 对照组) / (细胞对照组-DHT 对照组) × 100

6、采用 Graphpad Prism 5.0 对数据进行 Log(inhibitor) vs.response- Variable slope (four parameters)曲线拟合，计算相应的 IC₅₀。

5

测试结果：

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	24.2
2	120
3	92.3
4	41.6
5	50.9
7	21.6
14	24.1
15	86.2
19	60.0
21	12.8
22	6.0
23	38.8
24	23.7
25	31.2
26	27.2
27	74.9
28	153
32	66.7
34	36.7
35	30.2
36	68.4

生物活性测试例 2 化合物对 DHT 诱导前列腺癌 LNCaP 细胞 PSA 蛋白分泌的抑制作用

实验方法：使用 ALPCO 公司生产的 PSA (Total) EIA 检测试剂盒，检测细胞上清 PSA

的含量。

实验步骤:

1、正常培养 LNCaP 细胞（含 10% FBS 的 RPMI1640 培养基），消化后将培养液换成含 10%CS-FBS(炭吸附处理血清)的 RPMI1640 培养液，种板于 96 孔板，细胞密度为 2×10^4 /ml, 约 2000 个/孔；

2、种板 3 天后，更新含 1nM DHT 的含 10%CS-FBS（炭吸附处理血清）的 RPMI1640 培养液。加药：设置 1 孔为阴性对照孔（加入 1nM DHT，不加化合物），阳性化合物 MDV3100 和实施例化合物起始浓度为 10000 nM，依次 5 倍稀释为 2000、400、80、16、3.2、0.64、0.128nM。

3、化合物处理 3 d 后，取上清 50 μ l 使用 ALPCO 公司生产的 PSA (Total) EIA 检测试剂盒，检测细胞上清 PSA 的含量。FlexStation 3 在波长 450nm 处测定光密度值 (Optical Density, OD)。

数据处理和结果:

1、实验结束时间点，显微镜下观察，化合物对细胞生长无明显的抑制作用，初步肯定各化合物的细胞生长抑制率低于 30%，排除细胞毒作用。

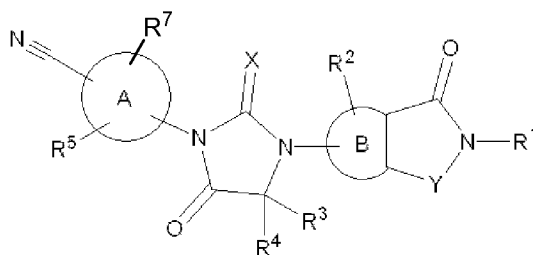
2、PSA 蛋白分泌的抑制率计算：抑制率 (%) = $[1 - (\text{药物受试孔} - \text{阴性对照孔}) / \text{阴性对照孔}] \times 100$

3、根据各浓度的抑制率，用 GraphPad Prism 计算 IC_{50} ，结果如下表所示：

化合物	IC_{50} (nM)
1	31.6
4	19.8
5	17.5
6	168
7	56.0
9	26.5
10	33.0
11	15.7
12	24.1

权利要求

1、一种如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，



I

其中，

A 环为 6~10 元芳环；

B 环为苯环或 6 元杂芳环；

R^1 为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、 $-NH_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基、氘原子、苯基和 $-C(O)R^8$ 中的基团所取代，其中 R^8 选自 $-NH_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基或至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基，所述至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代；

R^2 为 H、卤素或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；

R^3 和 R^4 各自独立地为 $-CH_2-R^6$ ，其中 R^6 为 H、OH、羧基、苄氧基、C1~C4 烷氧基或卤代 C1~C2 烷基；

或者 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基；

R^5 为氰基、卤素、C1~C4 烷基或 C1~C4 烷氧基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；

R^7 为 H 或卤素；

X 为 S 或 O；

Y 为 $-(CH_2)_n-$ 、O 或直接键，其中 $-(CH_2)_n-$ 非必须地被一个或多个氘原子或甲基取代，n 为 1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中：

A 环为 6~10 元芳环；

B 环为苯环或 6 元杂芳环；

R^1 为 H 或 C1~C4 烷基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、 $-NH_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基、 $-CONH_2$ 、单(C1~C6 烷基)氨基甲酰基、二(C1~C6 烷基)氨基甲酰基和氧原子中的基团所取代;

R^2 为 H、卤素或 C1~C4 烷基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代;

R^3 和 R^4 各自独立地为 $-CH_2-R^6$, 其中 R^6 为 H、OH、羧基、苄氧基或 C1~C4 烷氧基; 或者 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基;


R^5 为氰基、卤素或 C1~C4 烷基, 所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代;

X 为 S 或 O;

Y 为 $-(CH_2)_n-$ 、O 或直接键, 其中 $-(CH_2)_n-$ 非必须地被一个或多个氧原子取代, n 为 1 或 2;

R^7 为 H。

3、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物, 其中, A 环为苯环, B 环为苯环。

4、如权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物, 其中, A 环上的氰基与  彼此呈对位取代。

5、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物, 其中, R^1 为 H 或 C1~C3 烷基, 所述 C1~C3 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C4 烷氧基、二(C1~C4 烷基)氨基、 $-CONH_2$ 和氧原子中的基团所取代。

6、如权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物, 其中, R^1 为 H 或 C1~C2 烷基, 所述 C1~C2 烷基非必须地被一个或多个选自环丙基、甲氧基、二乙基氨基、 $-CONH_2$ 和氧原子中的基团所取代。

7、如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物, 其中, R^1 为 H、甲基、乙基、环丙基甲基、

2-(甲氧基)乙基、2-(二乙基氨基)乙基、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

8、如权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^1 为 H、甲基或乙基。

9、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^2 为 H 或卤素。

10、如权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^2 为 H 或 F。

11、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，当 R^3 和 R^4 各自独立地为 $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 时， R^6 为 H。

12、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，当 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基时，所述的 3~6 元环烷基为环丙基、环丁基或环戊基，4~6 元杂环基为氧杂环丁基或氮杂环丁基。

13、如权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，3~6 元环烷基为环丁基，4~6 元杂环基为氧杂环丁基。

14、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^5 为氰基或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 F、Cl 和 Br 中的原子取代。

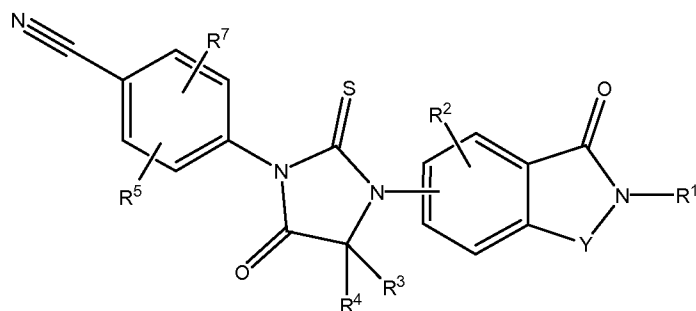
15、如权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^5 为 C1~C2 烷基，所述 C1~C2 烷基非必须地被一个或多个 F 原子取代。

16、如权利要求 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^5 为 $-\text{CF}_3$ 。

17、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体

异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，Y 为-CH₂-。

18、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，式 I 的化合物为下面式 II 所示的化合物：



II

其中，

R¹ 为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、苯基和-C(O)R⁸ 中的基团所取代，其中 R⁸ 选自氨基、单(C1~C6 烷基)氨基、二(C1~C6 烷基)氨基或至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基，所述至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代；

R² 为 H、卤素或 C1~C4 烷基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；

R³ 和 R⁴ 各自独立地为-CH₂-R⁶，其中 R⁶ 为 H、C1~C4 烷氧基或卤代 C1~C2 烷基；

或者 R³、R⁴ 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基；

R⁵ 为卤素、C1~C4 烷基或 C1~C4 烷氧基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个卤素原子取代；

R⁷ 为 H 或卤素；

Y 为-(CH₂)_n-，其中-(CH₂)_n-非必须地被一个或多个 C1~C4 烷基取代，n 为 1 或 2。

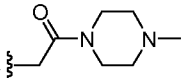
19、如权利要求 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，R¹ 为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C6 烷氧基、苯基和-C(O)R⁸ 中的基团所取代，其中 R⁸ 选自氨基或至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基，所述至少含有 1 个氮原子的 5~7 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代；

20、如权利要求 19 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，R¹ 为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自 C3~C6 环烷基、C1~C4 烷氧基、苯基和-C(O)R⁸

中的基团所取代，其中 R^8 选自氨基或至少含有 1 个氮原子的 6 元杂环基，所述至少含有 1 个氮原子的 6 元杂环基非必须地被 C1~C4 烷基所取代。

21、如权利要求 20 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^1 为 H、C1~C4 烷基或苯基，所述 C1~C4 烷基非必须地被一个或多个选自环丙基、环丁基、甲氧基、苯基和 $-C(O)R^8$ 中的基团所取代，其中 R^8 选自氨基或 N-甲基哌嗪基。

22、如权利要求 21 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^1 为 H、甲基、乙基、苯基、环

丙基甲基、环丁基甲基、2-(甲氧基)乙基、苄基、 $-CH_2C(O)NH_2$ 或 。

23、如权利要求 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^2 为 H 或卤素。

24、如权利要求 23 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^2 为 H 或 F。

25、如权利要求 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，当 R^3 和 R^4 各自独立地为 $-CH_2-R^6$ 时， R^6 为 H、 $-OCH_3$ 或 $-CH_2Cl$ 。

26、如权利要求 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，当 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基时，所述的 4~6 元杂环基为含有 1 个氧原子的 4~6 元杂环基。

27、如权利要求 26 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，当 R^3 、 R^4 和与它们相连的碳原子共同形成 3~6 元环烷基或 4~6 元杂环基时，3~6 元环烷基为环丁基或环戊基，4~6 元杂环基为氧杂环己基。

28、如权利要求 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^5 为卤素、甲基、卤代甲基或 $-OCH_3$ 。

29、如权利要求 28 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^5 为卤素、甲基、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ 。

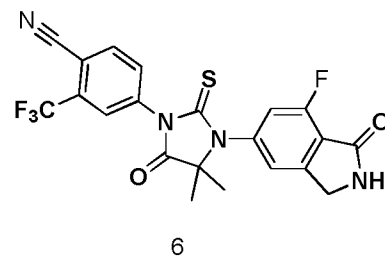
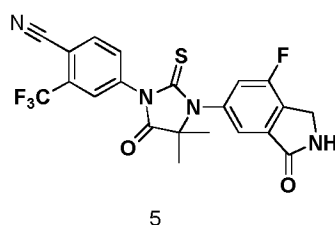
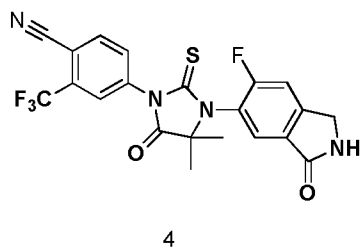
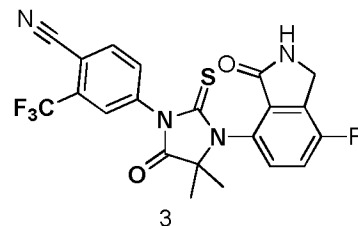
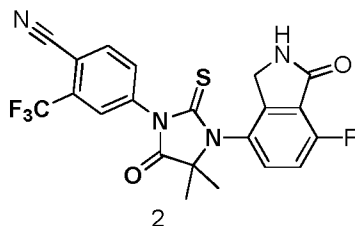
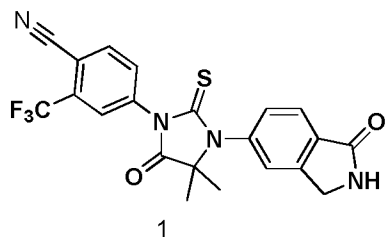
30、如权利要求 18 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中， R^7 为 H 或氟。

5 31、如权利要求 18 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，Y 为 $-(CH_2)_n-$ ，其中 $-(CH_2)_n-$ 非必须地被一个或多个甲基取代，n 为 1 或 2。

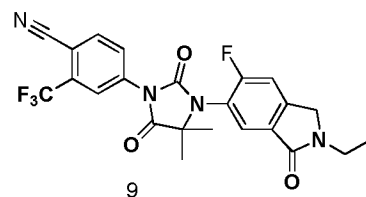
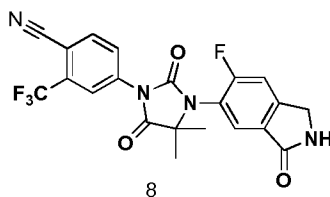
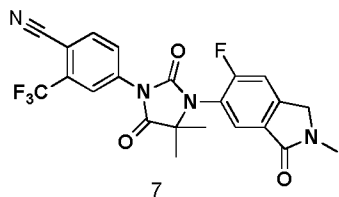
32、如权利要求 31 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，Y 为 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ 。

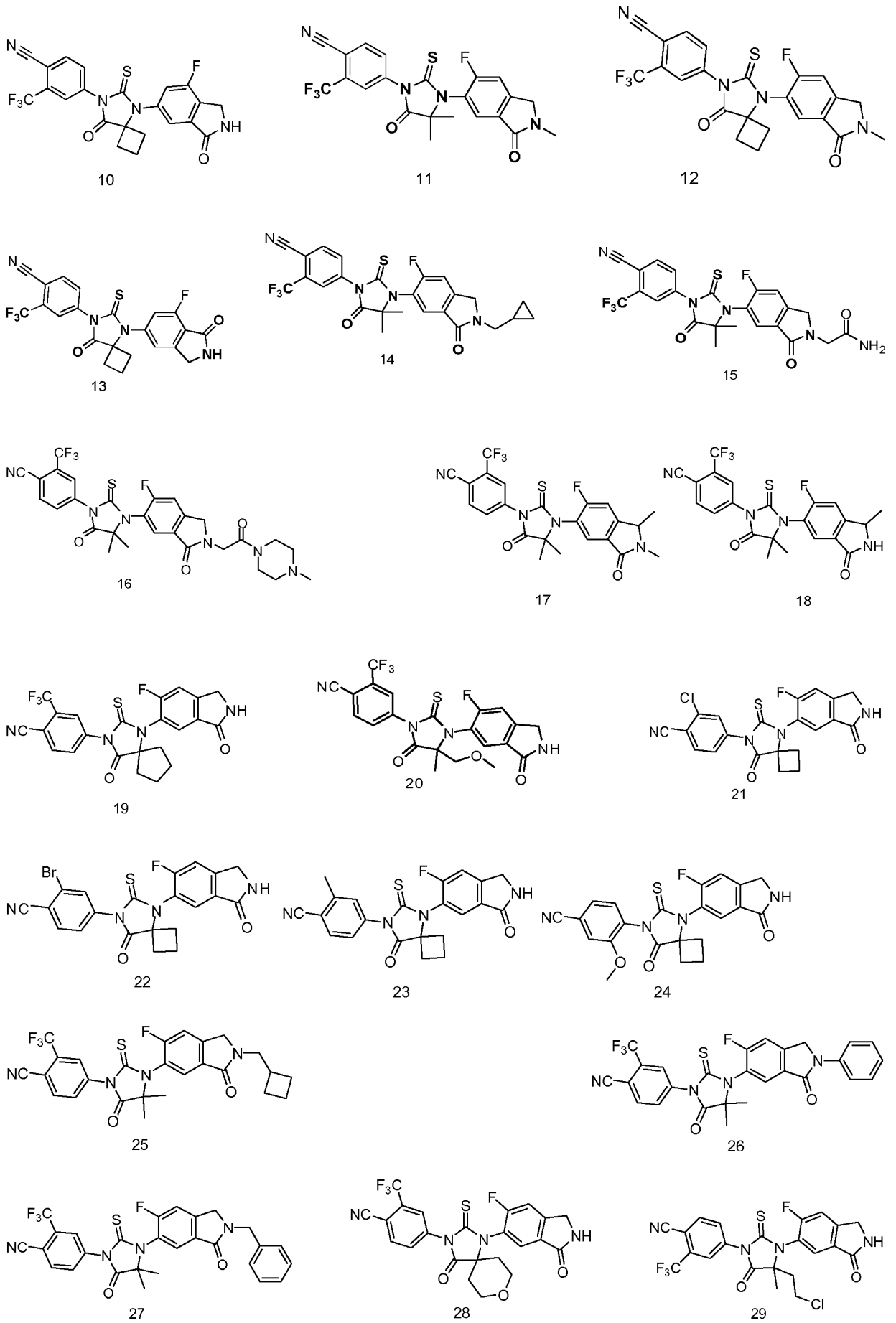
10 33、如权利要求 32 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，当 Y 为 $-(CH_2)_2-$ 时， R^2 为 H。

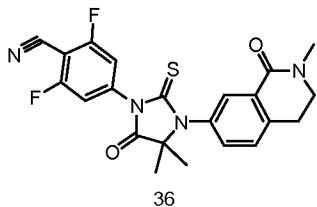
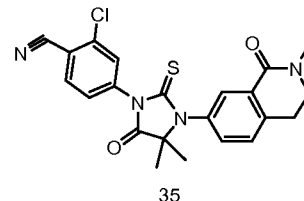
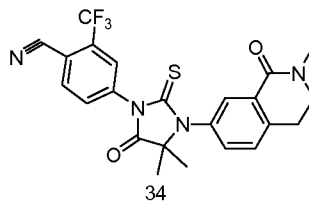
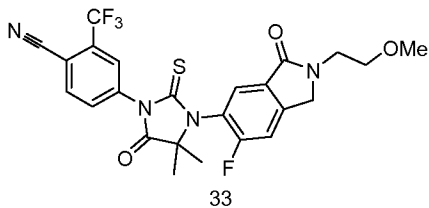
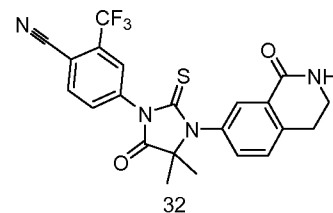
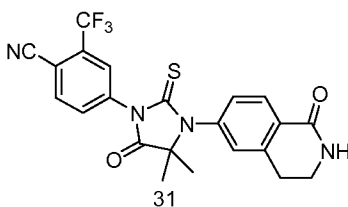
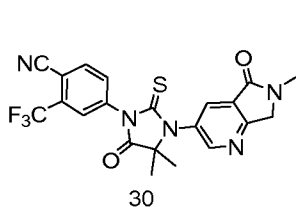
34、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，其中，所述化合物选自如下化合物：



15







35、一种药物组合物，其包含治疗有效量的选自根据权利要求 1~34 中任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物和代谢产物中的一种或多种，以及任选的一种或多种药用辅料。

36、权利要求 1~34 任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、立体异构体、互变异构体、多晶型物或代谢产物，或权利要求 35 所述的药物组合物在制备用于治疗雄性激素受体相关疾病的药物中的应用。

37、根据权利要求 36 所述的应用，其中，所述雄激素受体相关疾病为前列腺癌、乳腺癌、前列腺增生、多毛症、粉刺、秃头、肌肉衰竭、性腺功能衰弱、骨质疏松症、胆固醇过高、男性不育、男性性功能不良、贫血肥胖、性欲低下或忧郁症。

38、根据权利要求 36 所述的应用，其中，所述雄激素受体相关疾病为去势耐受型前列腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/001386

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, A61K, A61P

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)

WPI, EPODOC, CNPAT(CN), CNKI(CN), Chinese Pharmaceutical Abstract (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS(US), EMBASE,
STN: benzonitrile, thioimidazol+, dihydrogenindol+, androgen, androten, prostate, prostato+, prostatic+, male, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 201103202 A2 (ARAGON PHARMACEUTICALS, INC.) 25 August 2011 (25.08.2011) see claims 1-34, description, page 91, compound 111	1-38

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search
07 February 2014 (07.02.2014)

Date of mailing of the international search report
27 February 2014 (27.02.2014)

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

XIU, Wen
Telephone No. (86-10) 62411205

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/001386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011103202 A2	25.08.2011	CN 102884057 A	16.01.2013
		WO 2011103202 A3	12.01.2012
		AU 2011218173 A1	26.07.2012
		CA 2787083 A1	25.08.2011
		KR 20120135250 A	12.12.2012
		EP 2536708 A2	26.12.2012
		MXPA 12009453 A	30.11.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/001386

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 403/10 (2006.01) i

C07D 233/02 (2006.01) i

A61K 31/404 (2006.01) i

A61K 31/4166 (2006.01) i

A61P 5/28 (2006.01) i

A61P 15/10 (2006.01) i

A61P 13/08 (2006.01) i

A61P 17/10 (2006.01) i

A61P 17/14 (2006.01) i

A61P 19/10 (2006.01) i

A61P 25/24 (2006.01) i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/001386

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 2011103202 A2	25.08.2011	CN 102884057 A	16.01.2013
		WO 2011103202 A3	12.01.2012
		AU 2011218173 A1	26.07.2012
		CA 2787083 A1	25.08.2011
		KR 20120135250 A	12.12.2012
		EP 2536708 A2	26.12.2012
		MXPA 12009453 A	30.11.2012

主题的分类:

C07D 403/10 (2006.01) i

C07D 233/02 (2006.01) i

A61K 31/404 (2006.01) i

A61K 31/4166 (2006.01) i

A61P 5/28 (2006.01) i

A61P 15/10 (2006.01) i

A61P 13/08 (2006.01) i

A61P 17/10 (2006.01) i

A61P 17/14 (2006.01) i

A61P 19/10 (2006.01) i

A61P 25/24 (2006.01) i