



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101065363 B

(45) 授权公告日 2012.05.02

(21) 申请号 200580040743.0

C07D 417/10(2006.01)

(22) 申请日 2005.09.26

C07D 403/10(2006.01)

(30) 优先权数据

60/614,751 2004.09.30 US

A61K 31/4184(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.05.28

A61K 31/4439(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/034462 2005.09.26

A61K 31/42(2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

WO2006/039243 EN 2006.04.13

A61K 31/433(2006.01)

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

A61P 5/26(2006.01)

地址 比利时比尔斯

A61P 5/28(2006.01)

(72) 发明人 R·吴 Z·隋 J·关 J·C·兰特

(56) 对比文件

V·C·小阿尔福德

US 3987182 A, 1976.10.19, 说明书第 1-2

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

栏.

CN 87106423 A, 1988.04.20, 说明书第

代理人 刘冬 赵苏林

55, 57, 60 页.

US 3897432 A, 1975.07.29, 说明书第 2 栏第 53-54 行.

权利要求书 1 页 说明书 85 页

审查员 陈宁

(51) Int. Cl.

C07D 235/16(2006.01)

C07D 235/12(2006.01)

C07D 235/10(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

C07D 409/14(2006.01)

C07D 405/06(2006.01)

C07D 413/06(2006.01)

(54) 发明名称

可用作选择性雄激素受体调节剂(SARMS)的新苯并咪唑衍生物

(57) 摘要

B 本发明涉及新的苯并咪唑衍生物、含它们的
CN 101065363 B
药用组合物, 及它们在治疗由雄激素受体调节的
病症和疾病中的用途。

权利要求书 1 页 说明书 85 页

1. 一种化合物，所述化合物选自
 - 1) 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇；
 - 2) 3-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基-丁腈；或其药学上可接受的盐。
2. 一种药用组合物，所述组合物包含药学上可接受的载体和权利要求 1 的化合物。
3. 一种药用组合物，所述组合物通过将权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体混合制备。

可用作选择性雄激素受体调节剂 (SARMS) 的新苯并咪唑衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及新的苯并咪唑衍生物、包含它们的药用组合物及它们在治疗由雄激素受体调节的疾病和病症中的用途。更尤其是，本发明化合物可用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质；用作雄性避孕药和 / 或雄性功能促进剂。

[0002] 发明背景

[0003] 雄激素是动物促蛋白合成甾体类激素，它可控制肌肉和骨质及生殖系统成熟、第二性征发育和维持雄性生育力。在妇女中，睾酮在大多数靶组织中转化为雌激素，但雄激素本身可对正常妇女生理例如脑产生作用。在血清中发现的主要雄激素是睾酮，它是组织例如睾丸和垂体中的有效化合物。在前列腺和皮肤中，通过 5α -还原酶作用，睾酮转化为二氢睾酮 (DHT)。DHT 是比睾酮更有效的雄激素，因为它与雄激素受体结合更牢固。

[0004] 如同所有甾体激素一样，雄激素与靶组织细胞内的特异性受体结合，在该情况下为雄激素受体。它是核受体转录因子家族的成员。雄激素与受体的结合将它激活，并导致它与靶基因相邻的 DNA 结合部位结合。在该处，它与辅激活蛋白和碱性转录因子相互作用以调节基因表达。因此，通过其受体，雄激素导致细胞中的基因表达改变。这些改变最终影响代谢产量、细胞分化和增殖，其结果可反映在靶组织生理中。

[0005] 尽管临幊上应用雄激素受体功能调节剂已有些时日，但甾体 (Basaria, S., Wahllstrom, J. T., Dobs, A. S., J. Clin Endocrinol Metab (2001), 86, pp5108-5117; Shahidi, N.T., Clin Therapeutics, (2001), 23, pp1355-1390) 和非甾体 (Newling, D. W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6), pp776-784) 化合物具有与它们的药理学参数相关的明显倾向性，包括男性乳房发育症、乳房触痛和肝毒性。此外，在使用香豆素进行抗凝血治疗的患者中出现药物 - 药物相互作用。最后，对苯胺过敏的患者可通过非甾体类抗雄激素类药物的代谢物得到改善。

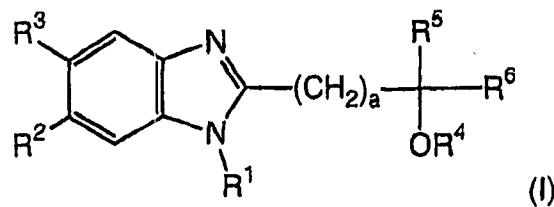
[0006] 雄激素受体的非甾体激动剂和拮抗剂可用于治疗各种疾病和病症。更尤其是，雄激素受体激动剂可用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生、妇女多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌和痤疮。雄激素受体拮抗剂可用于雄性避孕、提高雄性功能和治疗癌症、AIDS、恶病质和其它病症。

[0007] 尽管如此，对雄激素受体的小分子非甾体激动剂和 / 或拮抗剂仍然存在需求。我们现描述作为雄激素受体调节剂的新型系列苯并咪唑衍生物。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐

[0010]



[0011] 其中

[0012] R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-N(R^A R^B)$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-CO_2H$ 、 $-(C_{1-4}$ 烷基 $)X-R^7$ 、 $-CH_2-$ 芳基和 $-CH_2-$ 杂芳基；其中所述芳基或杂芳基（在 $-CH_2-$ 芳基和 $-CH_2-$ 杂芳基上）任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-OH$ 、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-$ 芳烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)H$ 、杂芳基或杂环烷基；

[0013] 其中 R^A 和 R^B 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；或者， R^A 和 R^B 与它们键合的氮原子一起形成5元-7元芳族、部分不饱和或饱和环结构，任选含有1-2个选自O、S或N的另外杂原子；其中所述环结构任选被 C_{1-4} 烷基取代；

[0014] 其中 X 选自 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 SO_2- 、 $-O-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(OH)-$ 、 $-C(=N(OH))-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NR^C-$ 、 $-NR^C-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^C$ 、 $-NR^C-SO_2-$ 和 $-SO_2-NR^C-$ ；其中 R^C 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0015] 其中 R^7 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、芳基、芳烷基、联苯基、环烷基、环烷基-(C_{1-4} 烷基)-、杂芳基、杂芳基-(C_{1-4} 烷基)-、杂环烷基和杂环烷基-(C_{1-4} 烷基)-；其中无论单独或作为取代基的一部分，所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S(O)_{0-2}-$ (C_{1-4} 烷基)、 $-SO_2-N(R^D)_2$ 、芳基、杂芳基或杂环烷基；其中各 R^D 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0016] 条件是当 X 为 0 或 NR^C 时，则 R^6 不为 C_{2-4} 烯基；

[0017] R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^E-C(O)-C_{1-4}$ 烷基；其中 R^E 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0018] R^3 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^F-C(O)-C_{1-4}$ 烷基；其中 R^F 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0019] 条件是 R^2 或 R^3 中至少一个不为氢；

[0020] a 为 0-1 的整数；

[0021] R^4 选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 $-C(O)-R^8$ ；

[0022] 其中 R^8 选自 C_{1-4} 烷基、环烷基、环烷基-(C_{1-4} 烷基)-、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(C_{1-4} 烷基)-、杂环烷基和杂环烷基-(C_{1-4} 烷基)-；其中无论单独或作为取代基的一部分，所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基或二(C_{1-4} 烷基)氨基；

[0023] R^5 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基；

[0024] R^6 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-N(R^G R^H)$ 、 C_{1-4} 烷基 $-CO_2H$ 、 $-(C_{1-4}$ 烷基) $-Y-R^9$ 、 $-CH_2-$ 芳基和 $-CH_2-$ 杂芳基；其中芳基或杂芳基（在 $-CH_2-$ 芳基或 $-CH_2-$ 杂芳基上）任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二（ C_{1-4} 烷基）氨基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2-N(R^J)_2$ ；其中各 R^J 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0025] 其中 R^G 和 R^H 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；或者， R^G 和 R^H 与它们键合的氮原子结合在一起形成 5 元-7 元芳族、部分不饱和或饱和环结构，任选含有 1-2 个选自 O、S 或 N 的另外杂原子；其中所述环结构任选被 C_{1-4} 烷基取代；

[0026] 其中 Y 选自 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 SO_2- 、 $-O-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(OH)-$ 、 $-C(=N(OH))-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NR^K-$ 、 $-NR^K-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^K$ 、 $-NR^K-SO_2-$ 和 $-SO_2-NR^K-$ ；其中 R^K 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0027] 其中 R^9 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、芳基、芳烷基、联苯基、环烷基、环烷基 $-(C_{1-4}$ 烷基) $-$ 、杂芳基、杂芳基 $-(C_{1-4}$ 烷基) $-$ 、杂环烷基和杂环烷基 $-(C_{1-4}$ 烷基) $-$ ；其中无论单独或作为取代基的一部分，所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二（ C_{1-4} 烷基）氨基、 $-S(O)_{0-2}-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-SO_2-N(R^L)_2$ 或 $-NR^M-C(O)-C_{1-4}$ 烷基；其中各 R^L 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；其中 R^M 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0028] 条件是当 Y 为 O 或 NR^K 时，则 R^9 不为 C_{2-4} 烯基；

[0029] 条件是当 R^4 为氢， R^5 为氢时，则 R^6 不为 C_{1-4} 烷基；

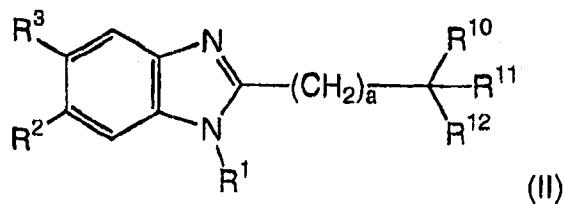
[0030] 进一步的条件是当 R^1 为氢； a 为 0； R^4 为氢，且 R^5 为 C_{1-4} 烷基时；则 R^6 不为 C_{1-4} 烷基；

[0031] 进一步的条件是当 R^1 为氢； a 为 0； R^2 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基； R^3 为氢； R^4 为氢； R^5 为氢时；则 R^6 不为 $-CH_2-$ 苯基，其中苯基被 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代；

[0032] 进一步的条件是当 R^1 为氢， a 为 0， R^4 为氢， R^5 为氢时；则 R^6 不为 $-CH_2-$ （苯并咪唑基），其中苯并咪唑基被 1-2 个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

[0033] 本发明还涉及式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐

[0034]



[0035] 其中

[0036] R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-N(R^A R^B)$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-CO_2H$ 、 $-(C_{1-4}$ 烷基) $-X-R^7$ 、 $-CH_2-$ 芳基和 $-CH_2-$ 杂芳基；其中芳基或杂芳基（在 $-CH_2-$ 芳基或 $-CH_2-$ 杂芳基上）任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-OH$ 、氰基、

硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-$ 芳烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)H$ 、杂芳基或杂环烷基；

[0037] 其中 R^A 和 R^B 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；或者， R^A 和 R^B 与它们键合的氮原子结合在一起形成 5 元 -7 元芳族、部分不饱和或饱和环结构，任选含有 1-2 个选自 O、S 或 N 的另外杂原子；其中所述环结构任选被 C_{1-4} 烷基取代；

[0038] 其中 X 选自 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 SO_2- 、 $-O-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(OH)-$ 、 $-C(=N(OH))-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NR^C$ 、 $-NR^C-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^C$ 、 $-NR^C-SO_2-$ 和 $-SO_2-NR^C-$ ；其中 R^C 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0039] 其中 R^7 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、芳基、芳烷基、联苯基、环烷基、环烷基-(C_{1-4} 烷基)-、杂芳基、杂芳基-(C_{1-4} 烷基)-、杂环烷基和杂环烷基-(C_{1-4} 烷基)-；其中无论单独或作为取代基的一部分，所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 $-S(O)_{0-2}-$ (C_{1-4} 烷基)、 $-SO_2-N(R^D)_2$ 、芳基、杂芳基或杂环烷基；其中各 R^D 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0040] 条件是当 X 为 0 或 NR^C 时，则 R^6 不为 C_{2-4} 烯基；

[0041] R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^E-C(O)-C_{1-4}$ 烷基；其中 R^E 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0042] R^3 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^F-C(O)-C_{1-4}$ 烷基；其中 R^F 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0043] 条件是 R^2 或 R^3 中至少一个不为氢；

[0044] a 为 0-1 的整数；

[0045] R^{10} 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 $-O-C(O)-R^8$ ；

[0046] 其中 R^8 选自 C_{1-4} 烷基、环烷基、环烷基-(C_{1-4} 烷基)-、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(C_{1-4} 烷基)-、杂环烷基和杂环烷基-(C_{1-4} 烷基)-；其中无论单独或作为取代基的一部分，所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基；

[0047] R^{11} 选自氢和卤素；

[0048] 或者， R^{10} 和 R^{11} 与它们键合的碳原子结合在一起形成 $-C(O)-$ 、 $C = N(OH)$ 或 $-C = N(O-C_{1-4})$ 烷基)；

[0049] R^{12} 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 烷基-CN、 $-C_{1-4}$ 烷基- NO_2 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^G R^H)$ 、 C_{1-4} 烷基- CO_2H 、 $-(C_{1-4}$ 烷基)-Y-R⁹、 $-CH_2-$ 芳基和 $-CH_2-$ 杂芳基；其中芳基或杂芳基（在 $-CH_2-$ 芳基或 $-CH_2-$ 杂芳基上）任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 $C-4$ 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 $-S(O)_{0-2}-$ (C_{1-4} 烷基) 或 $-SO_2-N(R^J)_2$ ；其中各 R^J 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0050] 其中 R^G 和 R^H 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；或者， R^G 和 R^H 与它们键合的氮原子结合在一起形成 5 元 -7 元芳族、部分不饱和或饱和环结构，任选含有 1-2 个选自 O、S 或 N 的另外杂

原子；其中所述环结构任选被 C_{1-4} 烷基取代；

[0051] 其中 Y 选自 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 SO_2- 、 $-O-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(OH)-$ 、 $-C(=N(OH))-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NR^K-$ 、 $-NR^K-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^K-$ 、 $-NR^K-SO_2-$ 和 $-SO_2-NR^K-$ ；其中 R^K 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0052] 其中 R^9 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、芳基、芳烷基、联苯基、环烷基、环烷基-(C_{1-4} 烷基)-、杂芳基、杂芳基-(C_{1-4} 烷基)-、杂环烷基和杂环烷基-(C_{1-4} 烷基)-；其中无论单独或作为取代基的一部分，所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S(O)_{0-2}-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-SO_2-N(R^L)_2$ 或 $-NR^M-C(O)-C_{1-4}$ 烷基；其中各 R^L 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；其中 R^M 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0053] 条件是当 Y 为 O 或 NR^K 时，则 R^9 不为 C_{2-4} 烯基；

[0054] 条件是当 R^1 为 $-CH_2-$ 苯基，其中苯基被 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2H$ 取代； R^2 为甲基； R^3 为甲基； a 为 0； R^{10} 为氢； R^{11} 为氢时；则 R^{12} 不为 $-CH_2-$ 苯基；

[0055] 进一步的条件是当 R^1 为 $-CH_2-$ 苯基，其中苯基被 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2H$ 取代； R^2 和 R^3 选择为 (H 和氟)、(氟和 H)、(甲基、甲基) 或 (H 和三氟甲基)； a 为 0-1 的整数； R^{10} 为氢； R^{11} 为氢时；则 R^{12} 不为 C_{1-4} 烷基；

[0056] 进一步的条件是当 R^1 为氢或 C_{1-4} 烷基； a 为 0； R^{10} 和 R^{11} 与它们键合的碳原子结合在一起形成 $-C(O)-$ ， R^2 或 R^3 中一个为氢，且 R^2 或 R^3 中另一个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或硝基时，则 R^{12} 不为 C_{1-4} 烷基、被一个卤素取代的 C_{1-4} 烷基或苄基；

[0057] 进一步的条件是当 R^1 为 $-CH_2-$ 苯基； a 为 0； R^{10} 和 R^{11} 与它们键合的碳原子结合在一起形成 $-C(O)-$ ， R^2 为氢； R^3 为硝基时，则 R^{12} 不为 C_{1-4} 烷基；

[0058] 进一步的条件是当 R^1 为氢； a 为 0； R^2 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基， R^3 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基； R^{10} 和 R^{11} 与它们键合的碳原子结合在一起形成 $-C(O)-$ 时；则 R^{12} 不为苄基；

[0059] 进一步的条件是当 R^1 为 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(C_{1-4}$ 烷基)₂； a 为 0； R^2 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基； R^3 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基； R^{10} 和 R^{11} 与它们键合的碳原子结合在一起形成 $-C(O)-$ 时，则 R^{12} 不为苄基，其中苄基被卤素取代。

[0060] 本发明的示例是药用组合物，该组合物含有药学上可接受的载体和本文中所述任何化合物。本发明的示例是药用组合物，该组合物由本文中所述任何化合物和药学上可接受的载体混合制备。本发明的示例是制备药用组合物的方法，该方法包括将本文中所述任何化合物与药学上可接受的载体混合。

[0061] 本发明的示例是在有需要的患者中治疗由雄激素受体调节的疾病和病症的方法，该方法包括给予该患者治疗有效量的本文中所述任何化合物或药用组合物。

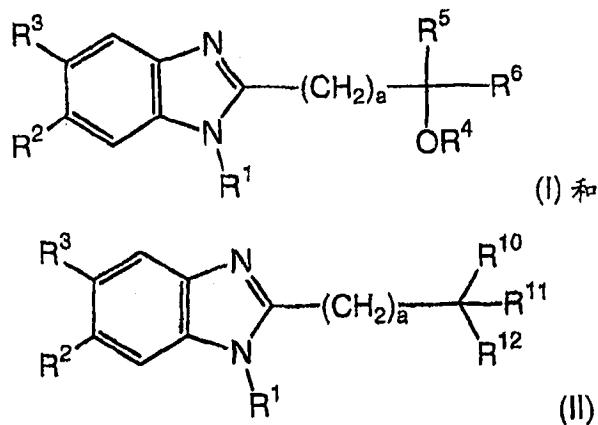
[0062] 本发明的一个实例是在有需要的患者中治疗雄激素受体调节的病症或用于雄性避孕的方法，此类病症选自前列腺癌、良性前列腺增生、多毛症；该方法包括给予患者有效量的本文中所述任何化合物或药用组合物。

[0063] 本发明的另一个实例是本文中所述任何化合物在制备药物中的用途，该药物用于在有需要的患者中治疗以下病症：(a) 前列腺癌，(b) 良性前列腺增生，(c) 多毛症，(d) 脱发，(e) 神经性厌食症，(f) 乳腺癌，(g) 痤疮，(h) AIDS，(i) 恶病质；用于(j) 雄性避孕，或用于(k) 提高雄性性功能。

[0064] 发明详述

[0065] 本发明涉及式(I)化合物和式(II)化合物

[0066]



[0067] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 定义同本文，它们可用作选择性雄激素受体调节剂，用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质；用作雄性避孕药和 / 或雄性性功能促进剂。本领域技术人员会认识到，某些式(I)化合物可能是相应式(II)化合物的代谢物。

[0068] 本领域技术人员会认识到，某些变量（例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 等）出现在式(I)化合物和式(II)化合物中。本领域技术人员还会认识到，其中为式(I)化合物的给定变量选择特定取代基，所述选择不应限制式(II)化合物的所述变量的范围。类似地，为式(II)化合物的给定变量选择特定取代基，不应限制式(I)化合物的所述变量的范围。

[0069] 在本发明的一个实施方案中， R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- CN 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{X}-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2-$ 苯基和 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基；其中苯基或杂芳基（在 $-\text{CH}_2-$ 苯基或 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基上）任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-0-\text{C}_{1-4}$ 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-0-($ 卤代 C_{1-4} 烷基 $)$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- CN 、硝基、氰基、 $-S-($ 卤代 C_{1-4} 烷基 $)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-0-\text{CH}_2-$ 苯基、 $-C(O)O-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)\text{H}$ 、杂芳基或杂环烷基。

[0070] 在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- CN 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{X}-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2-$ 苯基和 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基；其中苯基或杂芳基（在 $-\text{CH}_2-$ 苯基或 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基上）任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-0-\text{C}_{1-4}$ 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-0-($ 卤代 C_{1-4} 烷基 $)$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- CN 、硝基、氰基、 $-S-($ 卤代 C_{1-4} 烷基 $)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-0-\text{CH}_2-$ 苯基、 $-C(O)O-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)\text{H}$ 、杂芳基或杂环烷基。

[0071] 在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- CN 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $0-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $S(O)_{0-2}-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0072] 在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢； C_{1-2} 烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- CN 、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- $0-\text{C}_{1-2}$ 烷基和 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- $S(O)_{0-2}-\text{C}_{1-2}$ 烷基。

[0073] 在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基和 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- $\text{X}-\text{R}^7$ 。

[0074] 在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基和 $-\text{CH}_2-\text{C}(O)-$ 杂芳基。

[0075] 在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、氰基-甲基、甲氧基-甲基和甲硫基甲基。

[0076] 在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自以下基团：

[0077]

- 1) 氢; 2) 甲基; 3) 2-羟基 4) 2-羟基- 5) 氟基-甲
 乙基-; 正丁基-; 基-;
 6) 甲氧基- 7) 甲硫基- 8) 甲磺酰 9) 4-氯苯基 10) 乙氨基-
 甲基-; 甲基-; 基-甲基-; -磺酰基-甲 羧基-甲基
 基-; -;
 11) 乙基-羧 12) 苯基-羧 13) 4-氟苯 14) 4-溴苯基 15) 4-氯苯基
 基-甲基-; 基-甲基-; 基-羧基-甲 -羧基-甲基 -羧基-甲基
 基-; (methy)-; -;
 16) 3-硝基 17) 4-硝基苯 18) 2-甲氧 19) 3-甲氧基 20) 2,4-二甲
 苯基-羧基- 基-羧基-甲 基苯基-羧 苯基-羧基- 氧基苯基-羧
 甲基-; 基-; 基-甲基-; 甲基-; 甲基-; 基-甲基-;
 21) 2-苯并 22) 2-噻吩基 23) 2-吡啶 24) 3-吡啶基 25) 2-(5-(2-
 呋喃基-羧 -羧基-甲基 基-羧基-甲 -羧基-甲基 吡啶基)-塞
 基-甲基-; -; 基-; -; 呋喃基)-羧基-
 甲基-;
 26) 5-(2,3-二 27) 3-苯基-5- 28) 4-氟苯 29) 4-氯苯氧 30) 3-氟苯氧
 氢苯并[1,4] 甲基-异噁唑 氧基-乙基 基-乙基-; 基-乙基-;
 二氧杂环己 -4-基-羧基- -;
 烯基)-羧基- 甲基-;
 甲基-;
 31) 4-氟基 32) 4-苯甲 33) 苄基; 34) 2-氯苄 35) 3-氯苄
 苯氧基-乙醛; 基; 基; 基;
 基-;
 36) 4-氯苄 37) 2-氯苄 38) 3-氯苄 39) 4-氯苄 40) 2-溴苄
 基; 基; 基; 基; 基;

[0078]

41) 4- 溴 苯 42) 3- 甲氧基 苯 43) 4- 甲 氧 基 苯 44) 3- 甲基 苯 45) 3- 三氟甲基;
 46) 4- 三 氟 47) 3- 三氟甲 48) 4- 三 氟 49) 2,3,4,5,6- 50) 2- 氰基甲
 甲基 苯基; 氧基 苯基; 甲 氧 基 苯 五氟 苯基; 基 苯基;
 基;
 51) 3- 氰 基 52) 2- 甲 氧 基 53) 4- 氰 基 54) 2- 硝基 苯 55) 3- 硝基 苟
 甲基 苟基; -5- 硝基 - 苟 苟基; 基; 基;
 基;
 56) 4- 硝 基 57) 4- 三氟甲 58) 4- 甲 基 59) 4- 苟 氧 基 60) 4- 乙 氧 基
 苟基; 基 - 硫 基 - 苟 磺 酰 基 - 苟 - 苟 基; 羰 基 - 苟 基;
 基; 基;
 61) 4- 吡 喹 62) 4-[1,2,3]- 63) 4- 吡 咯 64) 3-(5- 甲 65) 2- 吡 喹 基
 基 - 苟 基; 噻 二 喹 -4- 基 - 基 - 苟 基; 基 - 异 嘧 喹 - 甲 基 -;
 苟 基; 基 - 甲 基 -;
 66) 3- 吡 喹 67) 4- 吡 喹 基 68) 反 式 - 丁 -2- 酮 脲。
 基 - 甲 基 -; - 甲 基 -; 和

[0079] 在本发明的另一个实施方案中, R¹ 选自氢和甲氧基 - 甲基 -。

[0080] 在本发明的另一个实施方案中, R¹ 为氢。

[0081] 在本发明的一个实施方案中, X 选自 -O-、S-、-SO-、-SO₂-、-C(O)-、-C(O)O- 和 -C(=N(OH))-。

[0082] 在本发明的另一个实施方案中, X 选自 -O-、-S-、-SO₂- 和 -C(O)-。

[0083] 在本发明的另一个实施方案中, X 选自 -O-、-S- 和 -SO₂-。

[0084] 在本发明的一个实施方案中, R⁷ 选自 C₁₋₄ 烷基、苯基、-CH₂- 苯基、杂芳基和杂环烷基; 其中无论单独或作为取代基的一部分, 苯基或杂芳基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、氰基、硝基、-C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、苯基或杂芳基。

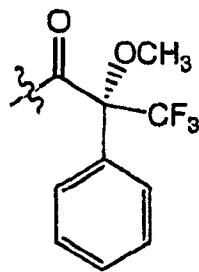
[0085] 在本发明的另一个实施方案中, R⁷ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、苯基、 苟基和杂芳基; 其中苯基或杂芳基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂ 烷基、-O-C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、硝基或氰基。

[0086] 在本发明的一个实施方案中, R² 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、氰基和硝基。

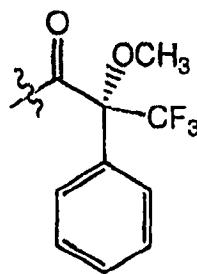
[0087] 在本发明的另一个实施方案中, R² 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基和硝基。

[0088] 在本发明的另一个实施方案中, R² 选自卤素、-C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、氰基和硝基。

- [0089] 在本发明的另一个实施方案中, R² 选自卤素、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基。
- [0090] 在本发明的另一个实施方案中, R² 为卤素。
- [0091] 在本发明的另一个实施方案中, R² 选自氢、氯、氟、甲基、三氟甲基、甲氧基和硝基。
- [0092] 在本发明的另一个实施方案中, R² 选自氯和三氟甲基。
- [0093] 在本发明的另一个实施方案中, R² 选自氟、氯和甲基。
- [0094] 在本发明的一个实施方案中, R³ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、氰基和硝基。
- [0095] 在本发明的另一个实施方案中, R³ 选自卤素、C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、氰基和硝基。
- [0096] 在本发明的另一个实施方案中, R³ 选自卤素、-C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、氰基和硝基。
- [0097] 在本发明的另一个实施方案中, R³ 选自卤素和氰基。
- [0098] 在本发明的另一个实施方案中, R³ 为卤素。
- [0099] 在本发明的另一个实施方案中, R³ 选自氯、氟、甲基、甲氧基、氰基和硝基。
- [0100] 在本发明的另一个实施方案中, R³ 选自氯和氰基。
- [0101] 在本发明的另一个实施方案中, R³ 为氯。
- [0102] 在本发明的一个实施方案中, R² 为卤素, R³ 为卤素。在本发明的另一个实施方案中, R² 为氯, R³ 为氯。
- [0103] 在本发明的一个实施方案中, R⁴ 选自氢、C₁₋₄ 烷基和
- [0104]



- [0105] 在本发明的另一个实施方案中, R⁴ 选自氢、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基。
- [0106] 在本发明的另一个实施方案中, R⁴ 选自氢和 C₁₋₄ 烷基。
- [0107] 在本发明的另一个实施方案中, R⁴ 选自氢、甲基、乙基和
- [0108]



- [0109] 在本发明的一个实施方案中, R⁵ 选自氢、卤素和 C₁₋₄ 烷基。
- [0110] 在本发明的另一个实施方案中, R⁵ 选自氢、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基。
- [0111] 在本发明的另一个实施方案中, R⁵ 选自氢和 C₁₋₄ 烷基。
- [0112] 在本发明的另一个实施方案中, R⁵ 选自氢和甲基。

[0113] 在本发明的一个实施方案中, R⁶ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-CN、-C₁₋₄ 烷基-OH、-C₁₋₄ 烷基-Y-R⁹ 和 -CH₂- 苯基; 其中苯基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-(卤代 C₁₋₄ 烷基)、硝基或氰基。

[0114] 在本发明的另一个实施方案中, R⁶ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-CN、-C₁₋₄ 烷基-OH、-C₁₋₄ 烷基-Y-R⁹ 和 -CH₂- 苯基; 其中苯基任选被卤素取代。

[0115] 在本发明的另一个实施方案中, R⁶ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-CN、-C₁₋₄ 烷基-OH 和 -C₁₋₄ 烷基-Y-R⁹。

[0116] 在本发明的另一个实施方案中, R⁶ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基和 -C₁₋₄ 烷基-CN。

[0117] 在本发明的另一个实施方案中, R⁶ 选自以下基团:

[0118]

- 1) 甲基; 2) 氯-甲基 3) 三氟甲 4) 氰基-甲 5) 羟基-甲
-; 基; 基-; 基;
- 6) 3-氟-苯 7) 甲氨基- 8) 乙氨基- 9) 甲硫基- 10) 乙硫基-
基-; 甲基-; 甲基-; 甲基-; 甲基-;
- 11) 正丙硫 12) 异丙硫 13) 三氟乙 14) 苯硫基- 15) 4-氟苯硫
基-甲基-; 基-甲基-; 基-硫基-甲 甲基-; 基-甲基-;
基-;
- 16) 4-甲氧基 17) 4-氯苯硫 18) 4-氟苯硫 19) 甲磺酰 20) 乙磺酰
苯硫基-甲基 基-甲基-; 基-甲基-; 基-甲基-; 基-甲基-;
-;
- 21) 正丙磺 22) 异丙磺 23) 三氟乙 24) 4-氟苯磺 25) 4-甲基苯
酰基-甲基 酰基-甲基 基磺酰基-甲 酰基-甲基 磺酰基-甲基
-; -; 基-; -; -;
- 26) 4-甲基苯 27) 苯甲磺 28) 4-氟苯甲 29) 4-甲氧基 30) 4-甲基羧
磺酰基-甲 酰基-甲基 磺酰基-甲基 苯甲磺酰基- 基氨基苯基-
基-; -; -; 甲基-; 和 磺酰基-甲基
-。

[0119] 在本发明的一个实施方案中, Y 选自 -O-、-S-、-SO-、-SO₂- 和 -O-SO₂-。

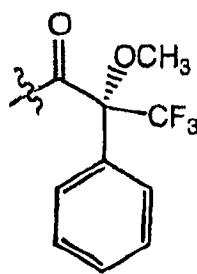
[0120] 在本发明的另一个实施方案中, Y 选自 -O-、-S- 和 -SO₂-。

[0121] 在本发明的另一个实施方案中, R⁹ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、苯基和 -CH₂- 苯基; 其中无论单独或作为取代基的一部分, 苯基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基或 -NR^M-C(O)-C₁₋₄ 烷基; 其中 R^M 选自氢或 C₁₋₂ 烷基。

[0122] 在本发明的另一个实施方案中, R⁹ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基和 -CH₂- 苯基; 其中苯基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄ 烷基或 -O-C₁₋₄ 烷基。

[0123] 在本发明的一个实施方案中, R¹⁰ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基和

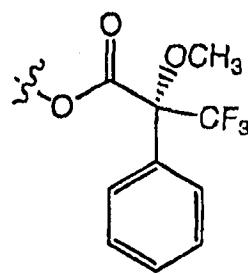
[0124]



[0125] 在本发明的另一个实施方案中, R¹⁰ 选自氢、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基。

[0126] 在本发明的另一个实施方案中, R¹⁰ 选自氢、氟、甲基和

[0127]



[0128] 在本发明的另一个实施方案中, R¹⁰ 为氢。

[0129] 在本发明的一个实施方案中, R¹¹ 选自氢、卤素和 C₁₋₄ 烷基。

[0130] 在本发明的另一个实施方案中, R¹¹ 选自氢和卤素。

[0131] 在本发明的另一个实施方案中, R¹¹ 选自氢和氟。

[0132] 在本发明的另一个实施方案中, R¹¹ 为氢。

[0133] 在本发明的一个实施方案中, R¹⁰ 和 R¹¹ 与它们键合的碳原子结合在一起形成 -C(0)- 或 -C(= N(OH))-

[0134] 在本发明的另一个实施方案中, R¹⁰ 和 R¹¹ 与它们键合的碳原子结合在一起形成 -C(0)-。

[0135] 在本发明的一个实施方案中, R¹² 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基 -CN、-C₁₋₄ 烷基 -OH、-C₁₋₄ 烷基 -Y-R⁹ 和 -CH₂- 苯基; 其中苯基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-(卤代 C₁₋₄ 烷基)、硝基或氰基。

[0136] 在本发明的另一个实施方案中, R¹² 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基和 -C₁₋₄ 烷基 -CN。

[0137] 在本发明的另一个实施方案中, R¹² 选自 C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基。

[0138] 在本发明的另一个实施方案中, R¹² 选自甲基、正丙基、三氟甲基和 2,2,2- 三氟乙基。

[0139] 在本发明的另一个实施方案中, R¹² 为三氟甲基。

[0140] 在本发明的一个实施方案中, R² 和 R³ 各自不为氢。

[0141] 在本发明的一个实施方案中, R¹ 不为 -CH₂- 苯基。

[0142] 在本发明的一个实施方案中, 当 R⁴ 为氢, R⁵ 为氢或 C₁₋₄ 烷基时; 则 R⁶ 不为 C₁₋₄ 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R⁵ 和 R⁶ 各自不为 C₁₋₄ 烷基。在本发明的另一个实施方

案中, R¹⁰ 和 R¹¹ 各自不为 C₁₋₄ 烷基。

[0143] 在本发明的一个实施方案中, R⁶ 不为 -CH₂- 苯基。在本发明的另一个实施方案中, R⁶ 不为 -CH₂- 苯并咪唑基。

[0144] 在本发明的一个实施方案中, R¹² 不为 -CH₂- 苯基。在本发明的另一个实施方案中, R¹² 不为 -CH₂- 苯并咪唑基。在本发明的另一个实施方案中, R¹² 不为 C₁₋₄ 烷基。

[0145] 在本发明的一个实施方案中, 在 R¹⁰ 和 R¹¹ 与它们键合的碳原子结合在一起形成 -C(O)- 时, 则 R¹² 不为 C₁₋₄ 烷基。

[0146] 在本发明的一个实施方案中, 式 (I) 化合物选自下表 1-3 中所列的化合物。在本发明的另一个实施方案中, 式 (II) 化合物选自下表 4-6 中所列的化合物。

[0147] 本发明的另外实施方案包括以下那些实施方案: 其中为一个或多个本文中定义的变量 (即 R¹、R²、R³、a、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 等) 选择的取代基独立选择为任何单独取代基或取代基的任何子集, 任何单独取代基或取代基的任何子集选自本文中定义全部列举的取代基。

[0148] 本发明的代表化合物列于下表 1-6。表 1-3 列出式 (I) 的代表化合物。表 4-6 列出式 (II) 的代表化合物。除非另外说明, 在化合物中存在手性 (stereogenic) 中心 (由符号 “*” 表示) 时, 制备的化合物为立体构型混合物。

[0149] 表 1: 式 (I) 的代表化合物

ID No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
1	H	氯	氯	甲基	4-氟-苯基-磺酰基-甲基
2	H	氯	氯	甲基	4-甲基-苯基-磺酰基-甲基
3	H	氯	氯	甲基	3-氟-苄基
4	H	氯	氯	甲基	羟基-甲基
5	H	氯	氯	甲基	甲磺酰基-甲基
6	H	氯	氯	甲基	4-甲基-苯磺酰氨基-甲基
7	H	氯	氯	甲基	氨基-甲基
8	甲基	氯	氯	甲基	氨基-甲基
9	甲基	氯	氯	甲基	三氟甲基
10	甲基	氯	氯	甲基	乙氨基-甲基
11	乙基	氯	氯	甲基	氯-甲基
12	甲基	氯	氯	甲基	甲硫基-甲基

[0150]

[0151]

13	乙基	氣	氣	甲基	三氟甲基
14	正丙基	氣	氣	甲基	三氟甲基
15	正丁基	氣	氣	甲基	三氟甲基
16	乙基	氣	氣	甲基	氟基-甲基
17	乙基	氣	氣	甲基	甲氨基-甲基
18	甲基	氣	氣	甲基	氯-甲基
20	H	氣	氣	甲基	三氟甲基
21	甲基	氣	氣	甲基	正丙硫基-甲基
22	甲基	氣	氣	甲基	4-氟-苯硫基甲基
23	甲基	氣	氣	甲基	苄硫基-甲基
24	甲基	氣	氣	甲基	异丙硫基-甲基
25	甲基	氣	氣	甲基	乙硫基-甲基
29	甲氧基甲基	氣	氣	甲基	三氟甲基
30	甲氧基甲基	氣	氣	甲基	氟基-甲基
31	乙基	氣	氣	甲基	乙硫基-甲基
36	乙基	氣	氣	甲基	4-甲氧基-苄硫基甲基
38	乙基	氣	氣	甲基	4-氟-苄硫基甲基
39	乙基	氣	氣	甲基	4-氟-苄硫基甲基
40	甲氧基甲基	氣	氣	甲基	甲基
42	甲基	氣	氣	甲基	正丙基-磺酰基甲基
44	乙基	氣	氣	甲基	三氟-乙硫基甲基
45	甲基	氣	氣	甲基	苄基-磺酰基甲基
46	乙基	氣	氣	甲基	4-氟-苄基磺酰基甲基
47	乙基	氣	氣	甲基	4-甲氧基-苄基磺酰基甲基
48	乙基	氣	氣	甲基	乙磺酰基甲基
49	乙基	氣	氣	甲基	三氟-乙基磺酰基甲基
51	甲硫基甲基	氣	氣	甲基	甲基
53	氟基甲基	氣	氣	甲基	甲基

[0152]

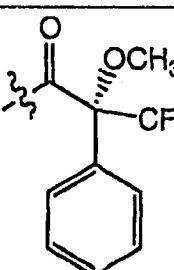
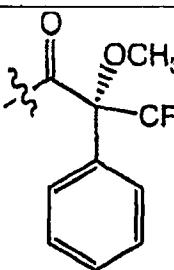
54	甲基	氯	氯	甲基	异丙基-磺酰基甲基
55	甲基	氯	氯	甲基	乙磺酰基甲基
56	甲基	氯	氯	甲基	4-(甲基羧基氨基)-苯硫基甲基
64	甲氧基乙基	氯	氯	甲基	甲基
66	氟基甲基	氯	氯	甲基	三氟甲基
59	H	氯	氯	H	三氟甲基
82 ^a	H	氯	氯	H	三氟甲基
83 ^a	H	氯	氯	H	三氟甲基
111	H	甲基	甲基	H	三氟甲基
112	H	氯	氯	H	三氟甲基
113	H	氟	氟	H	三氟甲基
128	H	甲基	氯	H	三氟甲基
135	H	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
155	H	硝基	硝基	H	三氟甲基
156	H	H	氯	H	三氟甲基
157	H	甲氧基	甲氧基	H	三氟甲基

[0153] ^a使外消旋化合物 #59 反应, 得到非对映体 - 化合物 #78 和 #107 的混合物, 然后将其分离。然后使分离的化合物 #78 和 #107 反应, 得到化合物 #82 和 #83, 测得它们具有所示 (-) 和 (+) 旋光性。

[0154] 表 2 :式 (I) 的代表化合物

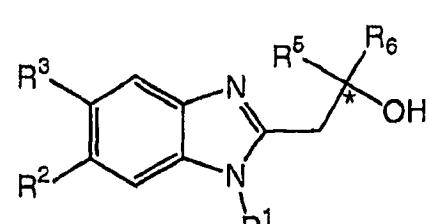
[0155]

ID No.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶
28	甲基	甲基	甲基	氟基甲基
34	甲基	甲基	甲基	三氟甲基
35	H	甲基	甲基	三氟甲基

61	甲基	甲基	H	三氟甲基
62	乙基	乙基	H	三氟甲基
67	H	叔丁基-二甲基-甲硅烷基	H	三氟甲基
78 ^b	H		H	三氟甲基
[0156]				
107 ^b	H		H	三氟甲基

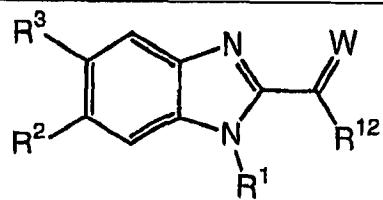
[0157] ^b使外消旋化合物 #59 反应, 得到非对映体 - 化合物 #78 和 #102 的混合物, 然后将其分离。

[0158] 表 3 :式 (I) 的代表化合物

					
ID No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
27	H	氯	氯	甲基	三氟甲基
33	甲基	氯	氯	甲基	三氟甲基
37	乙基	氯	氯	甲基	三氟甲基

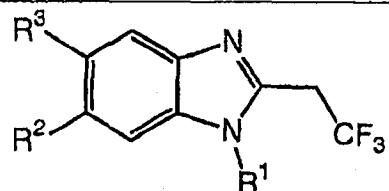
[0160] 表 4 :式 (II) 的代表化合物

[0161]



ID No.	R ¹	R ²	R ³	W	R ⁶
26	甲氧基甲基	氯	氯	O	甲基
114	H	氯	氯	O	三氟甲基
141	H	氯	氯	N(OH)	三氟甲基
159	H	氟	氯	O	三氟甲基
160	H	甲基	氯	O	三氟甲基

[0162] 表 5 :式 (II) 的代表化合物



[0163]

ID No.	R ¹	R ²	R ³
57	甲氧基甲基	氯	氯
58	甲硫基甲基	氯	氯
41	H	氯	氯
68	H	三氟甲基	氯
69	H	三氟甲基	氟基
71	甲基	氯	氯
72	4-氯苯氧基甲基	氯	氯
73	甲磺酰基甲基	氯	氯
74	苯基羧基甲基	氯	氯
75	4-氟苯基羧基甲基	氯	氯
76	4-硝基苯基羧基甲基	氯	氯
77	2,4-二甲氧基苯基羧基 甲基	氯	氯
79	4-溴苯基羧基甲基	氯	氯
80	乙基羧基甲基	氯	氯

81	乙氧基羰基甲基	氣	氣
84	2-苯并呋喃基羰基甲基	氣	氣
85	4-氯苯基羰基甲基	氣	氣
86	3-甲氧基苯基羰基甲基	氣	氣
87	3-吡啶基羰基甲基	氣	氣
88	2-(5-(2-吡啶基)-噻吩基)羰基甲基	氣	氣
89	4-氟苄基	氣	氣
90	2-甲氧基苯基羰基甲基	氣	氣
91	2-噻吩基羰基甲基	氣	氣
92	2-吡啶基羰基甲基	氣	氣
93	3-三氟甲基苄基	氣	氣
94	2,3,4,5,6-五氟苄基	氣	氣
95	3-甲基苄基	氣	氣
96	3-硝基苯基羰基甲基	氣	氣
97	苄基	氣	氣
98	2-羟基乙基	氣	氣
99	3-吡啶基甲基	氣	氣
100	4-三氟甲基苄基	氣	氣
101	4-三氟甲氧基苄基	氣	氣
102	2-吡啶基甲基	氣	氣
104	5-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基)-羰基甲基-	氣	氣
105	4-硝基苄基	氣	氣
108	4-吡啶基甲基	氣	氣
109	3-氨基甲基苄基	氣	氣
110	2-氨基甲基苄基	氣	氣
115	4-氟苯氧基乙基	氣	氣

[0164]

116	4-氟基苄基	氣	氣
117	2-氟苄基	氣	氣
119	3-氟苄基	氣	氣
120	3-氯苄基	氣	氣
121	4-氯苄基	氣	氣
123	3-氟苯氧基乙基	氣	氣
124	4-氟苯氧基乙基	氣	氣
125	2-氯苄基	氣	氣
126	3-苯基-5-甲基-异噁唑-4-基-羧基-甲基-	氣	氣
129	3-甲氧基苄基	氣	氣
130	2-甲氧基-5-硝基苄基	氣	氣
131	4-吡唑基苄基	氣	氣
132	4-[1,2,3]-噻二唑-4-基-苄基-	氣	氣
133	3-(5-甲基)-异噁唑基-甲基	氣	氣
134	3-三氟甲氧基苄基	氣	氣
136	4-氟基苯氧基乙基	氣	氣
137	2-硝基苄基	氣	氣
138	4-吡咯基苄基	氣	氣
139	3-硝基苄基	氣	氣
140	4-三氟甲基硫基苄基	氣	氣
142	4-甲基磺酰基苄基	氣	氣
144	反式-丁-2-酮肟	氣	氣
145	反式-丁-2-酮肟	氣	氣
146	4-苄氧基苄基	氣	氣
147	4-甲氧基苄基	氣	氣
148	2-羟基-正丁基	氣	氣
149	4-溴苄基	氣	氣
150	4-乙氧基羰基苄基	氣	氣
151	2-溴苄基	氣	氣

[0165]

[0166]

153	4-苯甲醛	氣	氣
-----	-------	---	---

[0167] 表 6 :式 (II) 的代表化合物

ID No.	R ¹	R ²	R ³	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
50	氟基甲基	氯	氯	甲基	H	甲基
60	甲氧基乙基	氯	氯	甲基	H	甲基
63	甲氧基甲基	氯	氯	甲基	H	甲基
65	甲氧基甲基	氯	氯	甲基	H	正丙基
70	H	氯	氯	H	H	2,2,2-三氟乙基
106	H	氯	氯		H	三氟甲基
152	H	氯	氯	氟	H	三氟甲基
154	H	氯	氯	氟	氟	三氟甲基

[0168] [0169] 除非另外说明, 本文中使用的“卤素”应表示氯、溴、氟和碘。

[0170] 在本文中无论单独, 或作为取代基的一部分使用的术语“烷基”应包括直链和支链。例如, 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。类似地, “C₁₋₄ 烷基”应表示含 1-4 个碳原子的以上定义的烷基链。

[0171] 除非另外说明, 本文中使用的术语“卤代 C₁₋₄ 烷基”应表示被一个或多个, 优选 1-3 个卤素取代的任何以上定义的烷基链。优选, 卤素选自氯或氟。合适的实例包括但不限于氯甲基、二氯甲基、氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基等。

[0172] 除非另外说明, 本文中使用的术语“烷氧基”和“-0- 烷基”应表示上述直链或支链烷基的氧醚基团。例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。类似地, “C₁₋₄ 烷氧基”或“-0-C₁₋₄ 烷基”应表示含 1-4 个碳原子的以上定义的氧醚基团。

[0173] 除非另外说明, 本文中使用的“芳基”应指未被取代的碳环芳基, 例如苯基、萘基等。

[0174] 除非另外说明, 本文中使用的“芳烷基”应指被芳基例如苯基、萘基等取代的任何低级烷基, 例如苄基、苯乙基-、苯基正丙基-、萘基甲基-等。本领域技术人员会认识到, 术语“苄基”和“-CH₂- 苯基”在本说明书中交替使用。

[0175] 除非另外说明, 本文中使用的术语“环烷基”应表示任何稳定的 3 元 -8 元单环饱

和环系统,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0176] 除非另外说明,本文中使用的“杂芳基”应表示任何 5 元或 6 元单环芳环结构,含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子;或 9 或 10 元双环芳环结构,含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含有 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子。杂芳基可与环上的任何杂原子或碳原子连接,以便导致稳定结构。

[0177] 合适的杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、purazolyl、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、呋咱基、中氮茚基、吲哚基、异二氢吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、肉啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、蝶啶基等。

[0178] 本文中使用的术语“杂环烷基”应表示任何 5 元 -7 元饱和或部分不饱和的单环环结构,含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子;或 9 元 -10 元饱和、部分不饱和或部分芳族双环环系统,含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含有 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子。杂环烷基可与环上的任何杂原子或碳原子连接,以便导致稳定结构。

[0179] 合适的杂环烷基的实例包括但不限于吡咯啉基、吡咯烷基、二氧杂环戊烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基二噁烷基、吗啉基、二噁烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噁烷基、吲哚啉基、色烯基、3,4-亚甲二氧基苯基、2,3-二氢苯并呋喃基等。

[0180] 本文中使用的符号“*”应表示存在手性中心。

[0181] 当特定基团被“取代”(例如 Phe、芳基、杂烷基、杂芳基)时,该基团可具有独立选自所列举取代基的一个或多个取代基,优选 1-5 个取代基,更优选 1-3 个取代基,最优选 1-2 个取代基。

[0182] 提及取代基时,术语“独立”表示当可存在一个以上的此类取代基时,此类取代基彼此可相同或不同。

[0183] 为提供更准确的描述,本文中给出的某些定量表达不适合术语“约”。应理解,无论是否明确使用术语“约”,本文中给出的每个数量表示实际给出的值,且也表示基于本领域一般技能可合理推断的该给定值的近似值,包括由于该给定值的实验和 / 或测量条件所致的近似值。

[0184] 除非另外说明,本文中使用的术语“非质子溶剂”应表示任何不提供质子的溶剂。合适的实例包括但不限于 DMF、二噁烷、THF、乙腈、吡啶、二氯乙烷、二氯甲烷、MTBE、甲苯等。

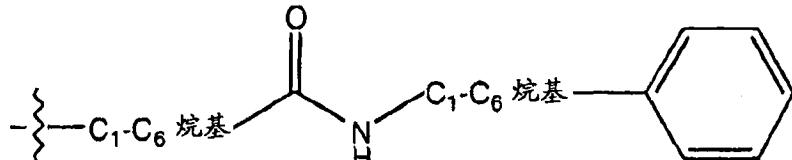
[0185] 除非另外说明,本文中使用的术语“离去基团”应表示在取代或置换反应期间脱离的带电荷或不带电荷的原子或基团。合适的实例包括但不限于 Br、Cl、I、甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基等。

[0186] 除非另外说明,本文中使用的术语“氮保护基团”应表示可与氮原子连接以防止所述氮原子参与反应,且在反应后可容易除去的基团。合适的氮保护基团包括但不限于氨基甲酸酯 - 式 -C(O)O-R 基团,其中 R 为例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、CH₂=CH-CH₂- 等;酰胺 - 式 -C(O)-R' 基团,其中 R' 为例如甲基、苯基、三氟甲基等;N- 磺酰基衍生物 - 式 -SO₂-R" 基团,其中 R" 为例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-基 -2,3,6- 三甲基-4- 甲氧基苯等。其它合适的氮保护基团可在教科书例

如 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中找到。

[0187] 按照本发明公开中使用的标准命名法,先描述指定为侧链的末端部分,然后从相邻官能团开始沿着连接点的方向依次描述。因此,例如“苯基 C₁-C₆ 烷基氨基羰基 C₁-C₆ 烷基”取代基表示下式基团

[0188]



[0189] 本领域技术人员还会认识到,某些取代基可用“ -” 开始或结尾,例如“乙基 - 羰基 - 甲基 -”。为清楚原因,“ -” 的存在应表示取代基和分子其余部分之间的连接点。

[0190] 在本说明书中,尤其流程和实施例中使用的缩写如下:

[0191] DCM = 二氯甲烷

[0192] DMAc = N,N- 二甲基乙酰胺

[0193] DME = 1,2- 二甲氧基乙烷

[0194] DMF = N,N- 二甲基甲酰胺

[0195] DMSO = 二甲基亚砜

[0196] EtOAc = 乙酸乙酯

[0197] mCPBA = 间氯 - 过氧苯甲酸

[0198] MeOH = 甲醇

[0199] NMP = N- 甲基 -2- 吡咯烷酮

[0200]

Oxone® = 单过硫酸氢钾三合盐

[0201] TEMPO = 2,2,6,6- 四甲基 -1- 味啶氧基,自由基

[0202] THF = 四氢呋喃

[0203] 本文使用的术语“患者”是指作为治疗、观察或实验对象的动物,优选哺乳动物,最优先人。

[0204] 本文使用的术语“治疗有效量”表示研究人员、兽医、医师或其他临床人员正在寻找的,在组织系统、动物或人中引起生物或医学反应的活性化合物或药物的量,生物或医学反应包括所治疗疾病或病症症状的缓解。

[0205] 本文使用的术语“组合物”将包括含有特定量的特定成分的产品,和由特定量的特定成分的组合直接或间接得到的任何产品。

[0206] 当本发明化合物具有至少一个手性中心时,它们因而可存在对映体。当化合物具有两个或多个手性中心时,它们还可存在非对映体。应理解,所有此类异构体及其混合物均包括在本发明范围内。另外,这些化合物的某些结晶形式可能存在多晶型,因此多晶型物应包括在本发明中。此外,某些化合物可与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂合物,此类溶剂合物也应包括在本发明范围内。

[0207] 本领域技术人员会认识到,其中本发明反应步骤可在各种溶剂或溶剂系统中进

行,所述反应步骤也可在合适的溶剂或溶剂系统的混合物中进行。

[0208] 当制备本发明化合物的过程中产生立体异构体的混合物时,可通过常规技术例如制备层析法分离这些异构体。可制备这些化合物的外消旋形式,或可通过对映有择合成或拆分制备单一一对映体。例如,可通过标准技术,例如通过与旋光性酸例如(-)-二-对甲苯甲酰基-D-酒石酸和 / 或 (+)-二-对甲苯甲酰基-L-酒石酸形成盐,形成非对映体对,然后通过分级结晶,再产生游离碱,将这些化合物拆分为其成分对映体。也可通过形成非对映体酯或酰胺,然后通过层析分离并除去手性助剂,将这些化合物拆分。或者,可用手性HPLC柱将这些化合物拆分。

[0209] 在制备本发明化合物的任何步骤期间,可能必须和 / 或需要保护所涉及任何分子上的敏感或活性基团。可通过常规保护基团,例如在Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie 编 著, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中所述那些保护基团,达到该目的。可在随后适宜的阶段,用本领域中已知方法除去此类保护基团。

[0210] 在其范围内,本发明包括本发明化合物的前药。一般而言,此类前药是此类化合物的官能衍生物,它们在体内可容易地转化为需要的化合物。因此,在本发明治疗方法中,术语“给药”应包括用具体公开的化合物,或用不能明确公开,但给予患者后,其在体内转化为具体化合物的化合物治疗所述各种病症。选择和制备合适的前药衍生物的常规方法,在例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard, Elsevier 编著, 1985 中描述。

[0211] 对于医药用途,本发明化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。但其它盐可用于制备本发明化合物或其药学上可接受的盐。化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,该酸加成盐可通过例如将化合物溶液与例如以下的药学上可接受的酸溶液混合形成:盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外,当本发明化合物具有酸性部分时,其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;和与合适的有机配体形成的盐,例如季铵盐。因此,代表性的药学上可接受的盐包括以下盐:

[0212] 乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基阿散酸盐、己雷琐辛盐、哈胺青霉素G(hydramidine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐(mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、油酸盐、双羟萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物(triethiodide)和戊酸盐。

[0213] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性酸和碱包括以下:

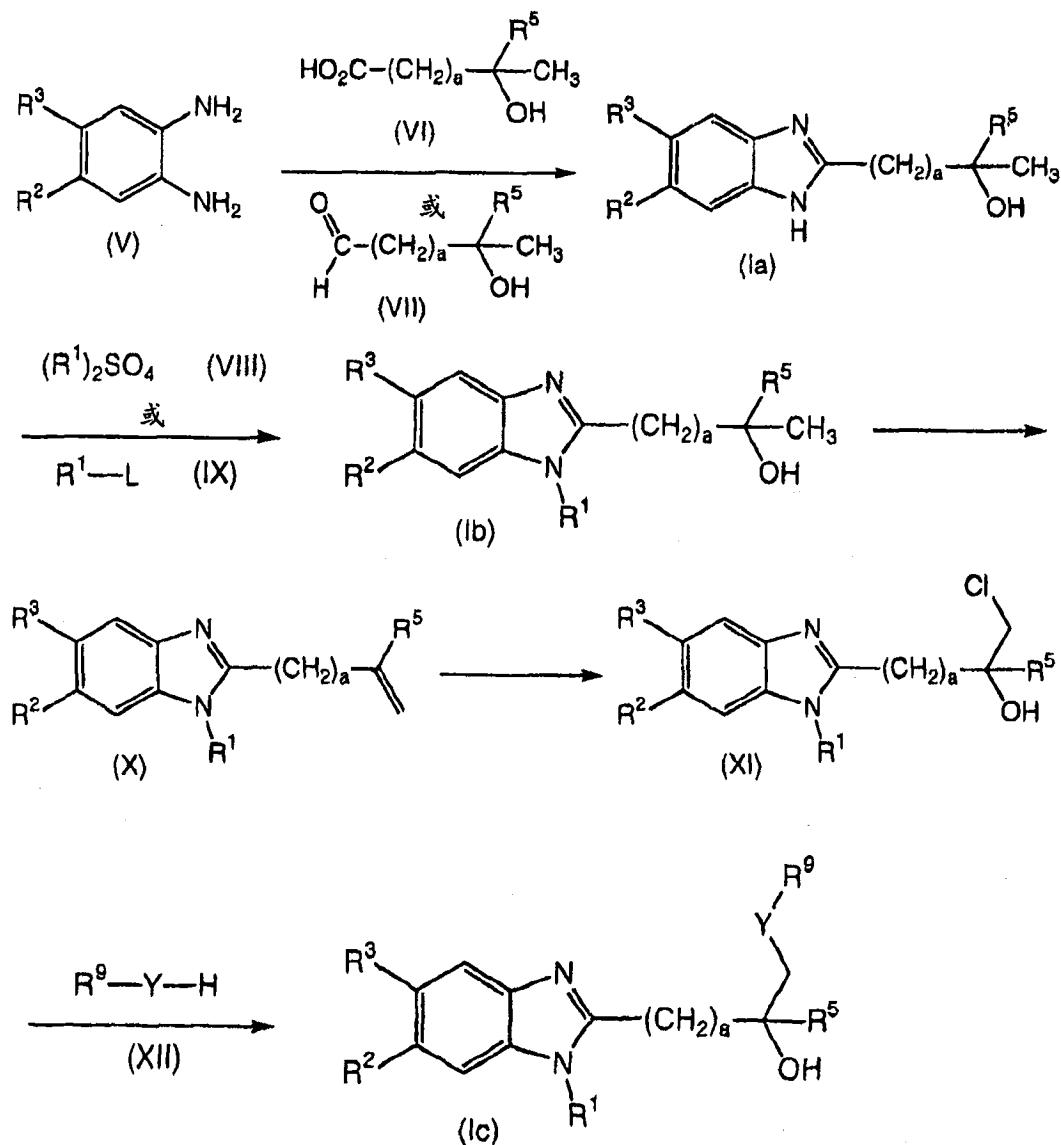
[0214] 酸,包括乙酸、2,2-二氯乙酸(actic acid)、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-hydroxy-乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡萄糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、

L-谷氨酸、 α -氧化-戊二酸、羟基乙酸、马尿酸 (hipuric acid)、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸 (sebaic acid)、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸和十一碳烯酸；和

[0215] 碱，包括氨、L-精氨酸、苯乙苄胺、苯乍生、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、哈胺青霉素G、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇和氢氧化锌。

[0216] 可按照流程 1 中所示方法，制备其中 R⁴ 为氢的式 (I) 化合物。

[0217]



[0218] 流程 1

[0219] 因此，在酸例如 HCl、H₂SO₄、乙酸等的存在下，在水中，使适当取代的式 (V) 化合物与适当取代的式 (VI) 化合物反应，得到相应的式 (Ia) 化合物，式 (V) 化合物和式 (VI) 化合物均为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0220] 或者,在亚硫酸氢钠的存在下,在水中,使适当取代的式(V)化合物与适当取代的式(VII)化合物反应,得到相应的式(Ia)化合物,式(V)化合物和式(VII)化合物均为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0221] 或者,在Oxone®或二氧化硅负载亚硫酰氯的存在下,使式(V)化合物与适当取代的式(VII)化合物按照已知方法反应,得到相应的式(Ia)化合物,式(V)化合物和式(VII)化合物均为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0222] 又或者,按照已知方法,使式(V)化合物与适当取代的羧酸衍生物例如适当取代的酰氯或酸酐反应,然后按照已知方法,用有机酸例如甲苯磺酸或Lewis酸例如Al(CH₃)₃、(CH₃CH₂)₂AlCl等处理,得到相应的式(Ia)化合物,羧酸衍生物为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0223] (也可参见例如Mayer, J. P., Lweis, G. S., McGee, C, Bankaitis-Davis, D., Tetrahedron Letters. 1998, 39 (37) 第 6655–6658 页; BenAlloum, A., Bougrin, k., Soufiaoui, M., Tetrahedron letters, 2003, 44 (31) 第 5935–5937 页; Beaulieu, P. L., Hache, B., Von Moos, E. . Synthesis, 2003 (11), 第 1683–1692 页; 和 / 或 Matsushita, H., Lee, S-H., Joung, M., Clapham, B., Janda, K. D., Tetrahedron Letters. 200445 (2), 第 313–316 页)。

[0224] 在碱例如NaOH、KOH、NaH、K₂CO₃等的存在下,在极性非质子有机溶剂例如乙腈、THF、DMF等中,使式(Ia)化合物任选与适当取代的式(VIII)化合物或其中L为离去基团的适当取代的式(IX)化合物反应,得到相应的式(Ib)化合物,式(VIII)化合物和式(IX)化合物均为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

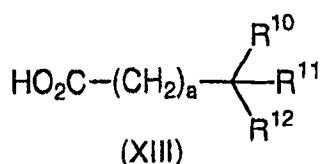
[0225] 在有机溶剂例如THF、DMF、DCM、乙腈、甲苯等的存在下,使式(Ib)化合物任选与脱水剂例如Burgess氏盐等反应,得到相应的式(X)化合物。

[0226] 在与水互溶的有机溶剂和水的混合物例如丙酮:水; THF:水; 乙腈:水; DMF:水; 二噁烷:水等中,可任选使其中a为0的式(X)化合物进一步与1,3,5-三氯异氰酸反应,得到相应的式(XI)化合物。

[0227] 在碱例如甲醇钠、叔丁醇钠、氢化钠等的存在下,在有机溶剂例如DMF、THF、二噁烷、甲醇等中,使式(XI)化合物与适当取代的式(XII)化合物反应,得到相应的式(Ic)化合物,式(XII)化合物为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

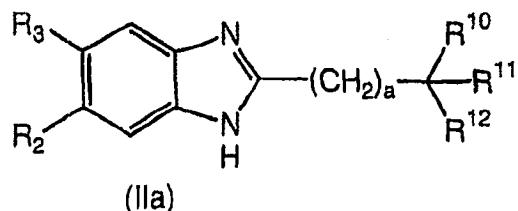
[0228] 本领域技术人员会认识到,可按照以上流程1中所示方法,通过选择和用适当取代的式(XIII)化合物

[0229]



[0230] 代替式(VI)化合物,得到相应的式(IIa)化合物

[0231]



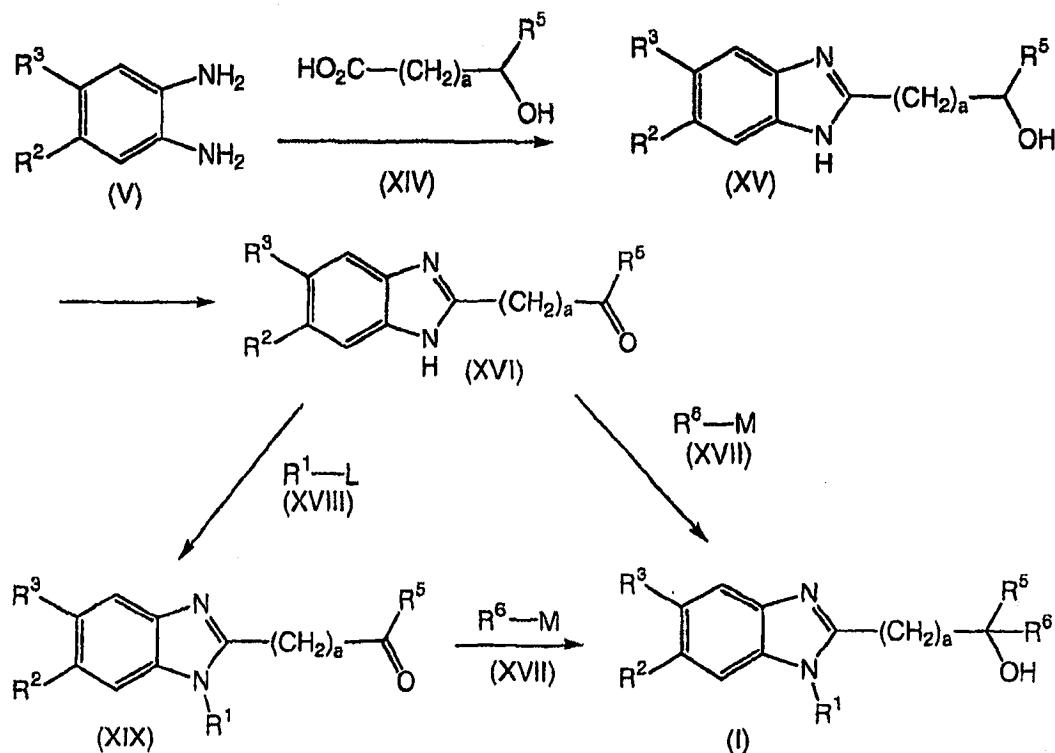
[0232] 类似地制备式 (II) 化合物, 式 (XIII) 化合物为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0233] 本领域技术人员还会认识到, 然后可按以上流程 1 所示, 式 (IIa) 化合物进一步任选用适当选择的 R¹ 基团取代。

[0234] 本领域技术人员还会认识到, 可按照已知方法, 通过使其中 R⁴ 为氢的相应式 (I) 化合物与适当取代的烷化剂或酰化剂反应, 制备其中 R⁴ 不为氢的式 (I) 化合物。

[0235] 或者, 可按照流程 2 中所示方法, 制备式 (I) 化合物。

[0236]



[0237] 流程 2

[0238] 因此, 在酸例如 HCl、H₂SO₄、乙酸等的存在下, 在水中, 使适当取代的式 (V) 化合物与适当取代的式 (XIV) 化合物反应, 得到相应的式 (XV) 化合物, 式 (V) 化合物和式 (XIV) 化合物均为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0239] 在酸例如硫酸等的存在下, 在水性溶剂中, 使式 (XV) 化合物与适当选择的氧化剂例如 Na₂Cr₂O₇ 等反应, 得到相应的式 (XVI) 化合物。

[0240] 或者, 在溶剂例如二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯等中, 在室温 -110 度, 优选室温下; 在 Dess-Martin Periodinane 的溶剂例如二氯甲烷、二氯乙烷等溶液中, 在 0°C - 室温, 优选室温下; 或在 (a) TEMPO, (b) 漂白剂和 (c) KBr 或 NaBr 在有机溶剂例如 THF、DME、二噁烷等中的混合物中, 在约 -40°C 至约室温, 优选在约 -10°C 至约 0°C 的低温下; 使其中 R⁵ 为氢的式 (XV) 化合物与适当选择的氧化剂例如 MnO₂ 反应, 得到相应的式 (XVI) 化合物。

[0241] 按照已知方法,使式(XVI)化合物与适当取代的其中M为MgBr或Li的式(XVII)化合物反应,得到相应的其中R¹为氢的式(I)化合物,式(XVII)化合物为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0242] 或者,在碱例如NaH、K₂CO₃、Na₂CO₃等的存在下,在有机溶剂例如DMF、DMAC、DMSO、NMP等中,使式(XVI)化合物与适当取代的其中L为合适的离去基团例如Br、I等的式(XVIII)化合物反应,得到相应的式(XIX)化合物,式(XVIII)化合物为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0243] 按照已知方法,使式(XIX)化合物与适当取代的其中M为MgBr或Li的式(XVII)化合物反应,得到相应的其中R¹不为氢的式(I)化合物,式(XVII)化合物为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

[0244] 本领域技术人员会认识到,可按照以上流程2所示方法,通过选择和用适当取代的原料和试剂代替,可类似地制备式(II)化合物。

[0245] 本领域技术人员还会认识到,可按照已知方法,由相应的其中R¹⁰和R¹¹与它们键合的碳原子结合在一起形成-C(O)的式(II)化合物,制备其中R¹⁰和R¹¹与它们键合的碳原子结合在一起形成选自-C=N(OH)或-C=N(O-C₁₋₄烷基)的基团的式(II)化合物。

[0246] 本发明还包括药用组合物,该组合物含有一种或多种式(I)和/或(II)化合物和药学上可接受的载体。可按照常规药学混合技术,通过使一种或多种化合物和药用载体充分混合,制备含有一种或多种本文中所述本发明化合物作为活性成分的药用组合物。根据期望的给药途径(例如口服、肠胃外),载体可采取各种形式。因此,对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于固体口服制剂例如散剂、胶囊剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。还可用物质例如糖给固体口服制剂包衣或包肠溶衣,以便调节主要的吸收部位。对于肠胃外给药,载体通常由无菌水组成,可加入其它成分以增加溶解度或防腐。还可用水性载体和适当的添加剂制备注射混悬剂或溶液剂。

[0247] 为制备本发明药用组合物,按照常规药学混合技术,使一种或多种本发明化合物作为活性成分与药用载体充分混合,根据给药需要的制剂形式例如口服或肠胃外例如肌内,载体可采取各种形式。在制备口服剂型的组合物时,可使用任何常用的药物介质。因此,对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇、醇类、油类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂例如散剂、胶囊剂、胶囊形片剂、软胶囊和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为它们便于给药,所以片剂和胶囊剂代表最有利的口服剂量单位形式,在此类情况下,显然使用固体药用载体。如需要,可通过标准技术给片剂包糖衣或肠溶衣。对于肠胃外制剂,载体通常包括无菌水,例如为助溶或防腐目的,可加入其它成分。也可制备注射混悬液,在这种情况下,可使用合适的液体载体、悬浮剂等。每剂量单位例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、一茶匙的量等的本文中药用组合物,含有释放上述有效剂量所需活性成分的量。每单位剂量单位例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、栓剂、一茶匙的量等的本文中药用组合物,含有约50-100mg,并可按约0.5-5.0mg/kg/日,优选约1.0-3.0mg/kg/日剂量给药。但是,可根据患者的需要、所治疗病症的严重性和所使用的化合物改变这些剂量。可采用每日给药或周

期性 (post-periodic) 给药。

[0248] 优选,这些组合物为单位剂型,例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或混悬液、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂;用于口服、肠胃外、鼻内、舌下或直肠给药,或用于通过吸入或吹入给药。或者,可提供适合每周一次或每月一次给药的组合物形式;例如,活性化合物的不溶性盐例如癸酸盐可适合提供用于肌内注射的储库制剂。为制备固体组合物例如片剂,将主要的活性成分与药用载体例如常规压片用成分例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶,和其它药用稀释剂例如水混合,形成含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当称这些预制剂组合物均匀时,它表示活性成分均匀地分散在组合物中,以便该组合物可容易地分成同等有效的剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂组合物再分成含 0.1- 约 500mg 本发明活性成分的上述类型的单位剂型。新组合物的片剂或丸剂可包衣,或者混合,以提供具有长效作用优势的剂型。例如,片剂或丸剂可含有内剂量和外剂量组分,后者是包围前者的形式。通过肠溶层将这两种组分分开,肠溶层的作用是防止在胃中崩解,使内组分完整通过十二指肠或延迟释放。许多物质可用于这种肠溶层或肠溶衣,此类物质包括许多高分子酸以及此类物质例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素。

[0249] 其中可加入本发明新组合物,用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水或油混悬液和含有食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳液;和酏剂以及相似的药用溶媒。适用于水性混悬液的分散剂或悬浮剂包括合成和天然胶,例如黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0250] 本发明中所述治疗由雄激素受体调节的疾病或病症的方法也可用药用组合物实施,所述组合物含有本文中定义的任何化合物和药学上可接受的载体。药用组合物可含有约 0.01mg-500mg,优选约 50-100mg 化合物,且可组成任何适合所选择给药模式的形式。载体包括必要且惰性的药用赋形剂,包括但不限于粘合剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣剂。适合口服给药的组合物包括固体形式,例如丸剂、片剂、胶囊形片剂、胶囊剂(各自包括即释、定时释放和缓释制剂)、颗粒剂和散剂;和液体形式,例如溶液剂、糖浆、酏剂、乳剂和混悬剂。可用于肠胃外给药的形式包括无菌溶液、乳液和混悬液。

[0251] 本发明化合物最好可按单个日剂量给药,或可将总日剂量分为每日 2、3 或 4 次的分剂量给予。另外,可按鼻内形式,通过局部使用合适的鼻内溶媒;或通过本领域普通技术人员熟知的透皮贴剂给予本发明化合物。为按透皮递药系统的形式给药,在整个剂量方案中,剂量自然以连续方式而非间断方式给予。

[0252] 例如,对于按片剂或胶囊剂形式的口服给药,活性药物组分可与口服无毒性药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等混合。此外,如需要或必要,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶例如阿拉伯胶、黄芪胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。

[0253] 在适当调味的悬浮剂或分散剂例如合成和天然胶,例如黄芪胶、阿拉伯胶、甲基纤

维素等中的液体形式,对于肠胃外给药,需要无菌混悬液和溶液;当需要静脉内给药时,采用通常含有合适防腐剂的等渗制剂。

[0254] 也可用脂质体递药系统例如小单层脂质体、大单层脂质体和多室脂质体的形式给予本发明化合物。脂质体可由各种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

[0255] 还可通过使用单克隆抗体释放本发明化合物,所述单克隆抗体作为单一载体与化合物分子偶联。也可使本发明化合物与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。另外,本发明化合物可与可生物降解类聚合物偶联,此类聚合物可用于实现药物的控制释放,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁烯酸 (butyric acid)、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0256] 无论何时需要治疗由雄激素受体调节的疾病或病症,可按本领域中建立的剂量方案,以任何前述组合物给予本发明化合物。

[0257] 产品的日剂量可在 0.01-1,000mg/成人/日的宽范围内变化。对于口服给药,组合物优选按片剂形式提供,此类片剂含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克活性成分,根据所治疗患者的症状调整剂量。药物有效量一般以约 0.01mg/kg- 约 300mg/kg 体重 / 日的剂量水平提供。优选,该范围为约 0.5- 约 5.0mg/kg 体重 / 日,最优选,约 1.0- 约 3.0mg/kg 体重 / 日。可按照每日 1-4 次的方案给予此类化合物。

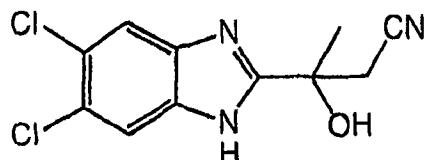
[0258] 最佳的给药剂量可由本领域技术人员容易地确定,并随具体使用的化合物、给药模式、制剂强度、给药模式和疾病病症的发展而变化。此外,与所治疗具体患者有关的因素包括患者的年龄、体重、饮食和给药时间,将导致调整剂量的需要。

[0259] 为帮助理解本发明,提出以下实施例,它们不会并且不应视为以任何方式对权利要求书中所描述的本发明进行限制。

[0260] 实施例 1

[0261] 3-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基-丁腈

[0262]



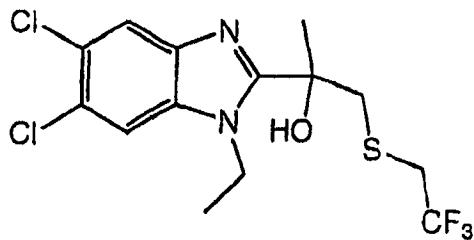
[0263] 在 -78°C 下,将 CH₃CN 加入正丁基锂的 THF 溶液 (8ml) 中,将混合物在 -78°C 下搅拌 45 分钟。向该溶液中加入 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙酮的 THF 溶液 (6ml),再将得到的混合物在 -78°C 下搅拌 1/2 小时。在 0°C 下搅拌 6h 后,加入水,将得到的溶液用 EtOAc 萃取,将有机层用盐水洗涤,然后经无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 10% -50%), 得到标题产物,为灰白色固体。

[0264] MS m/z (M+H) 270

[0265] 实施例 2

[0266] 2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-丙-2-醇

[0267]

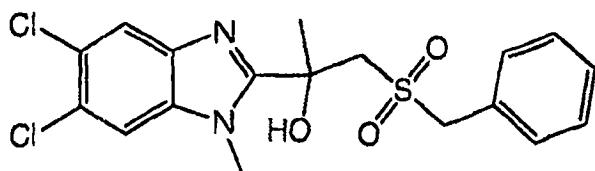


[0268] 在室温下,向 1- 氯 -2-(5,6- 二氯 -1- 乙基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基)- 丙 -2- 醇 (249mg) 的甲醇 (5ml) 溶液中加入 2,2,2- 三氟乙硫醇 (109mg) 和甲醇钠溶液 (0.222ml 25% (重量) 的 MeOH 溶液)。然后将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。粗产物经闪层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物,为棕色固体。

[0269] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.53-4.61 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.31 (ABq, 2H, $J_{AB} = 13.3\text{Hz}$, $\Delta v_B = 71\text{Hz}$), 1.69 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$).

[0270] 实施例 3[0271] 2-(5,6- 二氯 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基)-1- 苯基甲磺酰基 - 丙 -2- 醇

[0272]

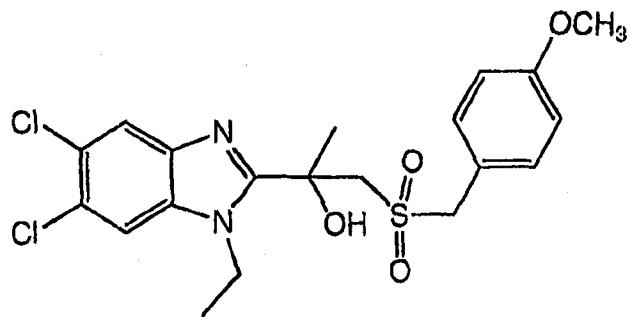


[0273] 在室温下,向 2-(5,6- 二氯 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基)-1- 苯基甲硫基 - 丙 -2- 醇 (76.5mg) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 mCPBA (69mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后用饱和 NaHCO_3 (水溶液) 将反应淬灭,用 EtOAC 萃取。粗产物经闪层析 (10% -70% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物,为白色泡沫状物。

[0274] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.82 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 4.56 (ABq, 2H, $J_{AB} = 13.7\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 137\text{Hz}$), 4.02 (s, 3H), 3.86 (ABq, 2H, $J_{AB} = 15.1\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 354\text{Hz}$), 1.68 (s, 3H).

[0275] 实施例 4[0276] 2-(5,6- 二氯 -1- 乙基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基)-1-(4- 甲氧基 - 苯基甲磺酰基)- 丙 -2- 醇

[0277]



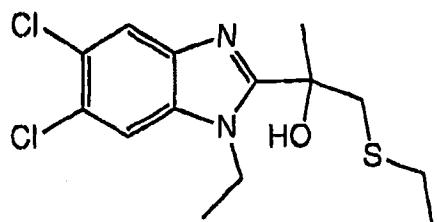
[0278] 在室温下,向 2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(4-甲氧基-苯基甲硫基)-丙-2-醇 (97.6mg) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液中加入 mCPBA (93mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。用饱和 NaHCO_3 (水溶液) 将反应淬灭,用 EtOAc 萃取。粗产物经闪层析 (20% -60% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$) 纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。

[0279] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (ABq, 2H, $J_{AB} = 8.6\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 173\text{Hz}$), 5.19 (s, 1H), 4.44 (ABq, 2H, $J_{AB} = 13.9\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 149\text{Hz}$), 4.41-4.69 (m, 2H), 3.85 (ABq, 2H, $J_{AB} = 15\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 367\text{Hz}$), 3.83 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.48 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$).

[0280] 实施例 5

[0281] 2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基硫基-丙-2-醇

[0282]



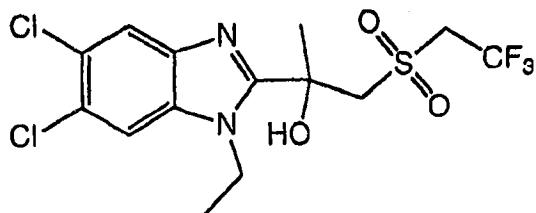
[0283] 在室温下,向 1-氯-2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-丙-2-醇 (161mg) 的甲醇 (5ml) 溶液中加入乙硫醇 (37mg) 和甲醇钠 (0.144ml 25% (重量) 的 MeOH 溶液) 的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 NH_4Cl (水溶液) 淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经闪层析 (10% -40% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$) 纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。

[0284] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.80 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.43-4.64 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.35 (ABq, 2H, $J_{AB} = 13.6\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 246\text{Hz}$), 2.48-2.60 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.24 (t, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$)

[0285] 实施例 6

[0286] 2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(22,2-三氟乙磺酰基)-丙-2-醇

[0287]



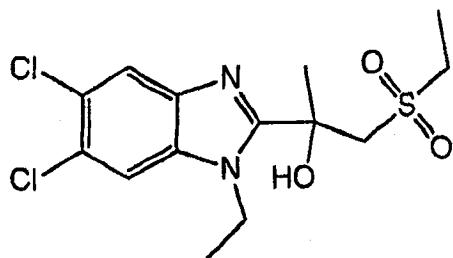
[0288] 在室温下,向 2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基硫基)-丙-2-醇 (101mg) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 mCPBA (106mg)。将得到的混合物在室温下搅拌 16h。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 (水溶液) 淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,滤除干燥剂,浓缩。残渣进行层析,用 10% -60% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ 作为洗脱液,得到标题化合物,为白色固体。

[0289] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.87-5.01 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.41-4.66 (m, 2H), 4.16 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 15.4\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 334\text{Hz}$), 3.78-3.93 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.48 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0290] 实施例 7

[0291] 2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙磺酰基-丙-2-醇

[0292]



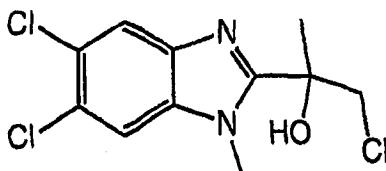
[0293] 在室温下,向 2-(5,6-二氯-1-乙基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙硫基-丙-2-醇 (134.8mg) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 mCPBA (164mg)。将得到的混合物在室温下搅拌 16h。用饱和 NaHCO_3 (水溶液) 将反应淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,滤除干燥剂,浓缩。残渣经层析,用 10% -60% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ 作为洗脱液,得到标题化合物,为白色固体。

[0294] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.40-4.72 (m, 2H), 3.96 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 14.8\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 289\text{Hz}$), 3.00-3.26 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.47 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.41 (t, 3H, $J = 7.8\text{Hz}$)。

[0295] 实施例 8

[0296] 1-氯-2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-丙-2-醇

[0297]



[0298] 在室温下,向 5,6-二氯-1-甲基-2-异丙烯基-1H-苯并咪唑 (2.5g) 的丙酮 (30mL) 和水 (6mL) 溶液中加入三氯异氰脲酸 (845mg)。将得到的混合物在室温下搅拌 18h。将反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na_2SO_4 干燥。过滤除去干燥剂后,浓缩,得到橙色

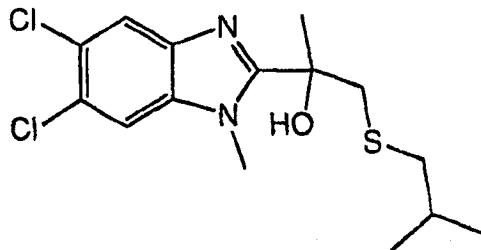
粗油状物。该粗产物经闪层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0299] ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)

[0300] 实施例 9

[0301] 2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-异丁基硫基-丙-2-醇

[0302]



[0303] 在室温下, 向 1-氯-2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-丙-2-醇 (408mg) 的甲醇 (10ml) 溶液中加入 2-甲基-1-丙硫醇 (150mg) 和甲醇钠 (0.381ml 25% (重量) 的 MeOH 溶液) 的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩。粗产物经闪层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为浅橙色固体。

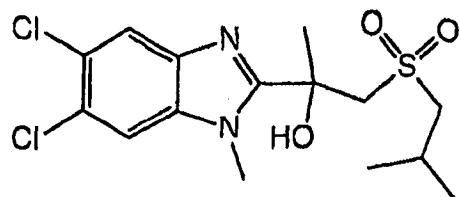
[0304] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.80 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.33 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 13.6\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 248\text{Hz}$), 2.36-2.51 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.95 (d, 6H, $J = 6.8\text{Hz}$)

[0305] MS ($M+1$) = 347.1; ($M+\text{Na}$) = 369.1.

[0306] 实施例 10

[0307] 2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-甲基-丙-1-碘酰基)-丙-2-醇

[0308]



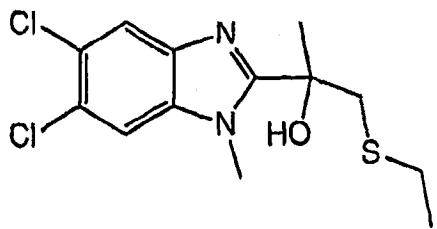
[0309] 在室温下, 向 2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-异丁基硫基-丙-2-醇 (97mg) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液中加入 mCPBA (113mg), 然后搅拌过夜。将反应混合物用 NaHCO_3 (水溶液) 淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经闪层析 (10% -70% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0310] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.73 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 14.9\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 260\text{Hz}$), 2.37 (nonet, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.73 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.07 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$).

[0311] 实施例 11

[0312] 2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基硫基-丙-2-醇

[0313]



[0314] 在室温下,向1-氯-2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-丙-2-醇(141mg)的MeOH(4mL)溶液中加入乙硫醇(34mg)和甲醇钠(0.132ml 25% (重量)的MeOH溶液)的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩。粗产物经闪层析(10% -40% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为黄色结晶固体。

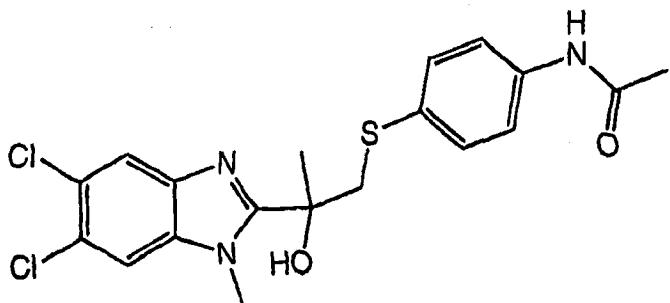
[0315] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.80(s, 1H), 7.43(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.74(s, 1H), 3.34(ABq, 2H, J_{AB} = 13.7Hz, Δv_{AB} = 246Hz), 2.48-2.62(m, 2H), 1.71(3, 3H), 1.25(t, 3H, J = 7.4Hz)

[0316] MS(M+1) = 319.0.

实施例 12

[0318] N-[4-[2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-丙基硫基]-苯基]-乙酰胺

[0319]



[0320] 在室温下,向1-氯-2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-丙-2-醇(60mg)的MeOH(2mL)溶液中加入4-乙酰氨基苯硫酚(40mg)和甲醇钠(0.047ml 25% (重量)的MeOH溶液)的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。粗产物经闪层析(25% -100% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为白色泡沫状固体。

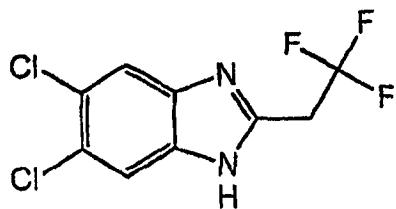
[0321] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.72(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.20(s, 4H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 1H), 3.62(ABq, 2H, J_{AB} = 14Hz, Δv_{AB} = 179Hz), 2.16(s, 3H), 1.76(s, 3H)

[0322] MS(M+1) = 424.0 ; (M+Na) = 446.0

实施例 13

[0324] 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0325]



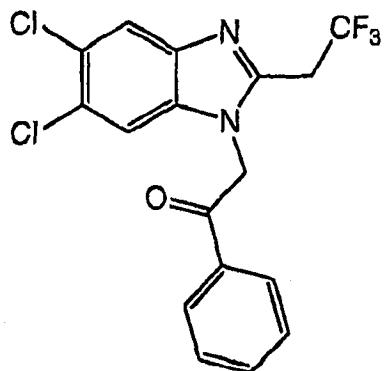
[0326] 向 4,5- 二氯 -1,2- 苯二胺 (25g) 加入 3,3,3- 三氟丙酸 (25ml) 和 4N HCl (90ml)。将得到的混合物加热至 100℃ 过夜。将反应混合物用水淬灭, 用浓 NH₄OH 碱化, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。使粗产物经硅胶短柱过滤, 用 30% EtOAc/ 己烷洗脱, 收集红色带。将组分浓缩, 得到需要的标题化合物和 4,5- 二氯 -1,2- 苯二胺的混合物。将该粗物质溶于少量 CH₂Cl₂, 用己烷研磨, 得到标题化合物, 为棕褐色固体。

[0327] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 12.92 (br s, 1H), 7.88 (s, 2H), 4.06 (ABq, 2H, J_{AB} = 11Hz, Δ ν_{AB} = 19Hz)

[0328] 实施例 14

[0329] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-苯基-乙酮

[0330]



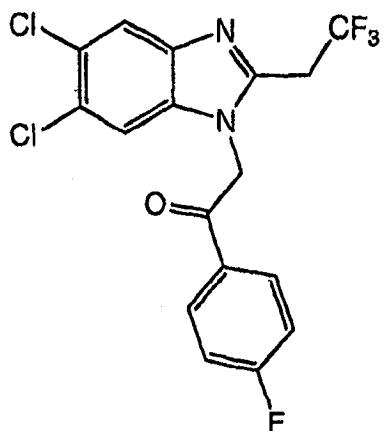
[0331] 向 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (301mg) 的 DMF (5ml) 溶液中加入氢化钠 (67mg 60% 的油分散液)。将得到的混合物在室温下搅拌 5min。向该深绿色溶液加入 2- 溴 - 苯乙酮 (273mg), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0332] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.04-8.07 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.72 (ABq, 2H, J_{AB} = 9.9Hz, Δ ν_{AB} = 17.2Hz).

[0333] 实施例 15

[0334] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮

[0335]



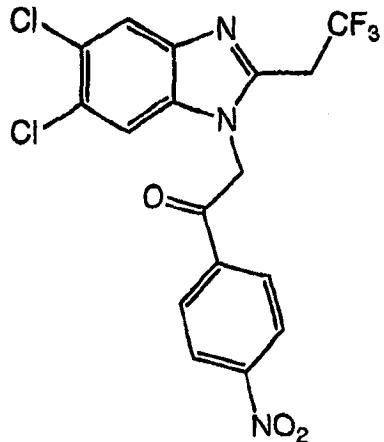
[0336] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (318mg) 的 DMF(5ml) 溶液中加入氢化钠 (71mg 60% 油分散液)。将得到的混合物在室温下搅拌 5min。向该深绿色溶液中加入 2-溴 -4' - 氟苯乙酮 (317mg) , 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为桃色固体。

[0337] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.07-8.12 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 3.72 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.9\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 17.2\text{Hz}$)

[0338] 实施例 16

[0339] 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-(4-硝基 -苯基)-乙酮

[0340]

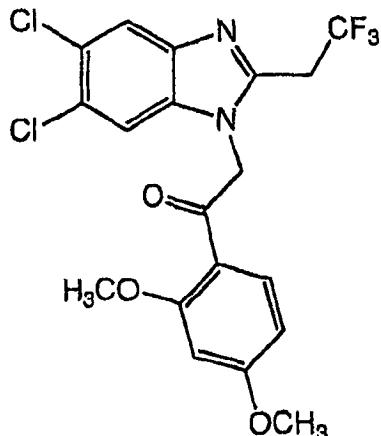


[0341] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (304mg) 的 DMF(5mL) 溶液中加入氢化钠 (68mg 60% 油分散液)。将得到的混合物在室温下搅拌 5min。向该深绿色溶液中加入 2-溴 -4' 硝基苯乙酮 (348mg) , 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为橙色固体。

[0342] 实施例 17

[0343] 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-(2,4-二甲氧基 -苯基)-乙酮

[0344]



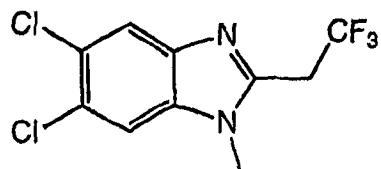
[0345] 向 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (317mg) 的 DMF (5mL) 溶液中加入氢化钠 (71mg 60% 油分散液)。将得到的混合物在室温下搅拌 5min。向该深绿色溶液中加入 2- 溴 -2' ,4' - 二甲氧基苯乙酮 (382mg) , 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0346] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.67-6.70 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.13 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 11\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 19\text{Hz}$), 4.03 (s, 3H), 3.89 (s, 3H),

[0347] 实施例 18

[0348] 5,6- 二氯 -1- 甲基 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0349]



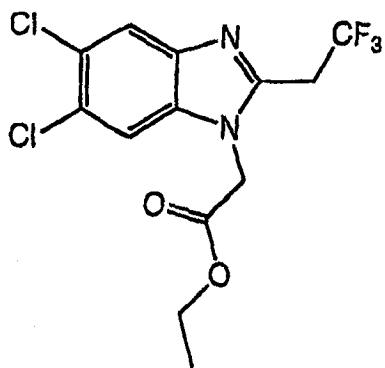
[0350] 向 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (1g) 的 DMF (20mL) 溶液中加入氢化钠 (230mg 60% 油分散液)。将得到的混合物在室温下搅拌 5min。向该深绿色溶液中加入碘甲烷 (815mg) , 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (5% -25% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为橙色固体。

[0351] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.85 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.80 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.9\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 14\text{Hz}$), 3.79 (s, 3H).

[0352] 实施例 19

[0353] [5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酸乙酯

[0354]



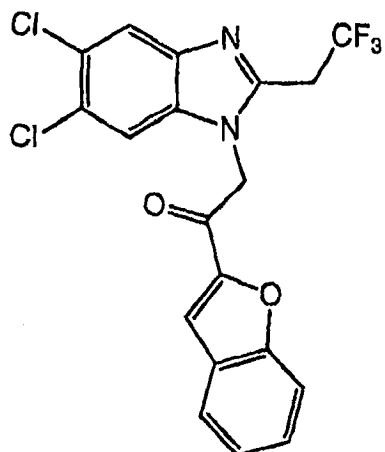
[0355] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (1g) 的 DMF(5mL) 溶液中加入氢化钠 (85mg 60% 油分散液)。将得到的混合物在室温下搅拌 5min。向该深绿色溶液中加入溴乙酸乙酯 (363mg) , 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (5% -30% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0356] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.89 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.79 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.9\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 17.1\text{Hz}$), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$).

[0357] 实施例 20

[0358] 1-苯并呋喃-2-基-2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

[0359]



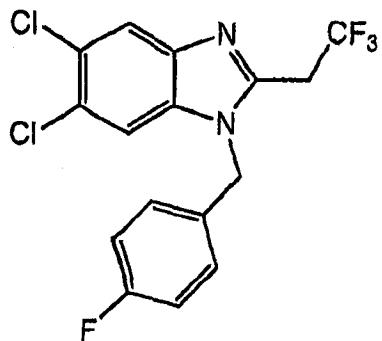
[0360] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (460.5mg) 的 DMF(5ml) 溶液中加入氢化钠 (103mg 60% 油分散液)。将得到的混合物在室温下搅拌 5min。向该深绿色溶液中加入 1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-溴乙-1-酮 (633mg) , 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0361] ^1H NMR (300MHz, $d_6\text{-DMSO}$) : δ 8.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.62 (t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.44 (t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.05 (s, 2H), 4.23 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 10.6\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 18.6\text{Hz}$).

[0362] 实施例 21

[0363] 5,6-二氯-1-(4-氟-苄基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0364]



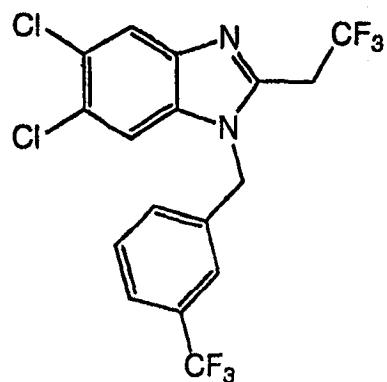
[0365] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (301mg) 的 DMF(5ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (298mg) 和 4- 氟苄基溴 (841mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为桃色固体。

[0366] MS(M-1) = 375.0。

[0367] 实施例 22

[0368] 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1-(3-三氟甲基 -苄基)-1H- 苯并咪唑

[0369]



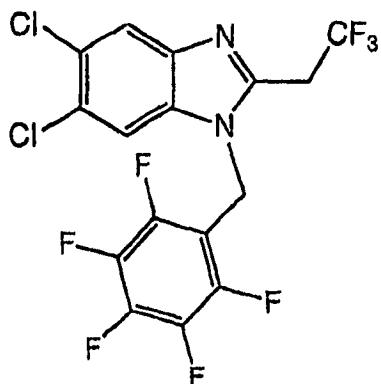
[0370] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (355mg) 的 DMF(5mL) 溶液中加入碳酸钾粉末 (548mg) 和 3- 三氟甲基苄基溴 (947mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为橙色固体。

[0371] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.94(s, 1H), 7.62(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.48(t, 1H, J = 7.8Hz), 7.36(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.05(d, 1H, J = 8.1Hz), 5.45(s, 2H), 3.73(ABq, 2H, J_{AB} = 9.7Hz, Δ ν_{AB} = 17Hz).

[0372] 实施例 23

[0373] 5,6-二氯 -1- 五氟苯基甲基 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0374]

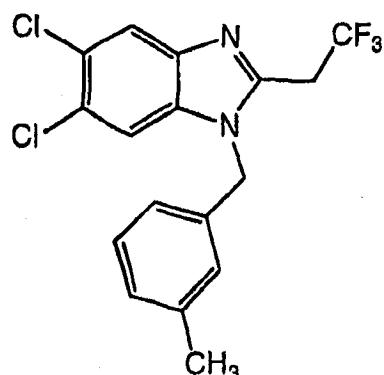


[0375] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (354mg) 的 DMF (5ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (545mg) 和 2,3,4,5,6-五氟甲基苄基溴 (1.028g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物,为棕褐色固体。

[0376] 实施例 24

[0377] 5,6-二氯-1-(3-甲基-苄基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0378]

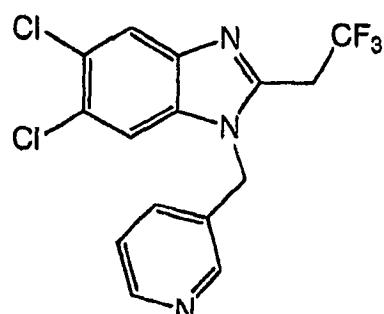


[0379] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (360mg) 的 DMF (5ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (555mg) 和 3-甲基苄基溴 (774mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。

[0380] 实施例 25

[0381] 5,6-二氯-1-吡啶-3-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0382]



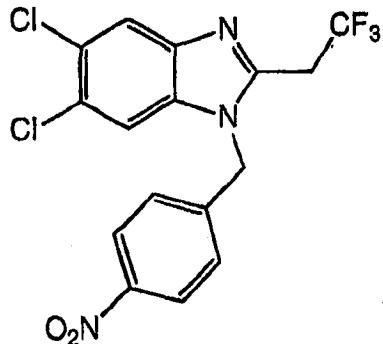
[0383] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (423mg) 的 DMF (5ml) 溶液

中加入碳酸钾粉末 (868mg) 和 3-(溴甲基) 吡啶氢溴酸盐 (615mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (15% -60% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为绿色固体。

[0384] 实施例 26

[0385] 5,6-二氯-1-(4-硝基-苄基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0386]



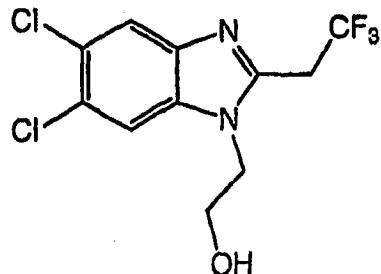
[0387] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (355mg) 的 DMF (5mL) 溶液中加入氢化钠 (110mg 60% 油分散液) 和 4-硝基苄基溴 (596mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为浅橙色固体。

[0388] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.20 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.50 (s, 2H), 3.75 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.7\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 23\text{Hz}$).

[0389] 实施例 27

[0390] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-乙醇

[0391]



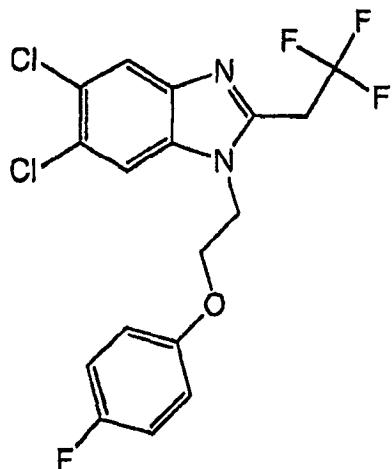
[0392] 在 -78°C 下, 向 [5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸乙酯 (915mg) 的甲苯 (20mL) 溶液中加入 DiBA1-H (3.43mL 1.5M 的甲苯溶液)。将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物用 Rochelle 氏盐 (水溶液) 淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。将萃取液浓缩至甲苯溶液, 加入乙醇 (10mL)。向得到的溶液中加入 NaBH_4 (533mg)。将得到的混合物搅拌 5 小时。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (15% -60% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0393] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.37 (t, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.30 (t, 2H, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.99-4.03 (m, 2H), 3.86 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.8\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 17\text{Hz}$).

[0394] 实施例 28

[0395] 5,6-二氯-1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0396]

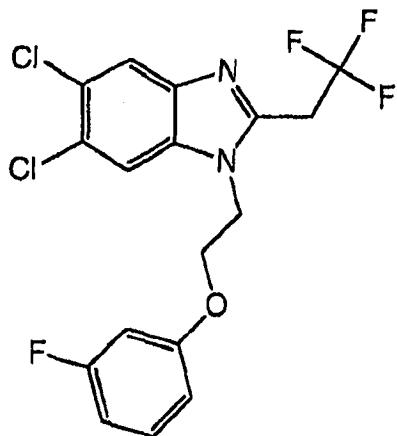


[0397] 在 0℃ 下, 向 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙醇 (171mg)、4- 氟苯酚 (92mg) 和三苯膦 (158mg) 在甲苯 (5ml) 中的混合物中加入偶氮基二甲酸二乙酯 (0.11ml)。将得到的混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl (水溶液) 淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (4% -25% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0398] 实施例 29

[0399] 5,6-二氯 -1-[2-(3-氟 -苯氧基)-乙基]-2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0400]



[0401] 在 0℃ 下, 向 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙醇 (164mg)、3- 氟苯酚 (88mg) 和三苯膦 (158mg) 在甲苯 (5ml) 中的混合物中加入偶氮基二甲酸二乙酯 (0.11ml)。将得到的混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl (水溶液) 淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (4% -25% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。

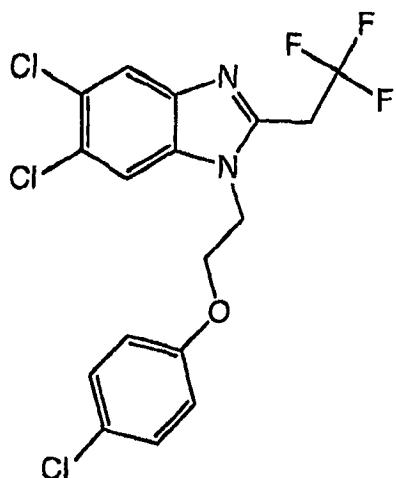
[0402] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.86 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 6.64-6.71 (m, 1H), 6.47-6.58 (m, 2H), 4.59 (t, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.25 (t, 2H, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.99 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.9\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 17\text{Hz}$).

[0403] 实施例 30

[0404] 5,6-二氯 -1-[2-(4-氯 -苯氧基)-乙基]-2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪

唑

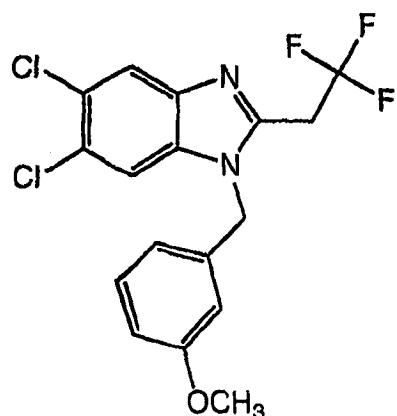
[0405]



[0406] 在 0℃ 下, 向 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙醇 (153mg)、4- 氯苯酚 (94mg) 和三苯膦 (141mg) 在甲苯 (5ml) 中的混合物中加入偶氮基二甲酸二乙酯 (0.10ml)。将得到的混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl (水溶液) 淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (4% -25% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色泡沫状固体。

[0407] 实施例 31[0408] 5,6-二氯 -1-(3- 甲氧基 - 苯基)-2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0409]



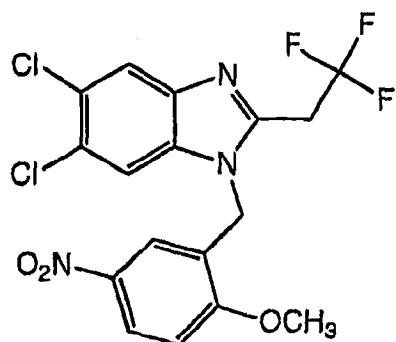
[0410] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (368mg) 在 DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾粉末 (567mg) 和 3- 甲氧基苄基溴 (825mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 然后溶于 CH₂Cl₂, 用己烷研磨, 得到标题化合物, 为桃色固体。

[0411] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.91 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J = 6.7Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 8.3, 2.3Hz), 6.55 (d, 1H, J = 7.6Hz), 6.51 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (ABq, 2H, J_{AB} = 9.8Hz, Δv_{AB} = 17Hz).

[0412] 实施例 32

[0413] 5,6-二氯 -1-(2- 甲氧基 -5- 硝基 - 苯基)-2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0414]

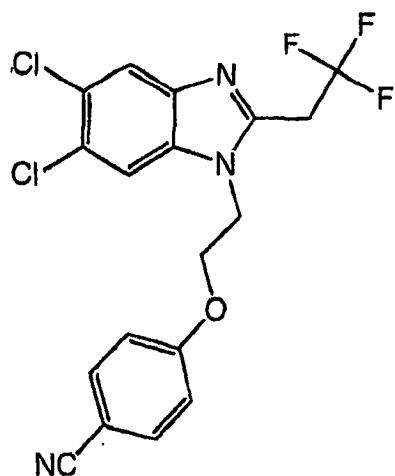


[0415] 向 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (387mg) 的 DMF(5ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (596mg) 和 3- 甲氧基 -5- 硝基 - 苄基溴 (1.06g) 。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为桃色固体。

[0416] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.25 (dd, 1H, $J = 9.1, 2.7\text{Hz}$), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.33 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 9.1\text{Hz}$), 5.37 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (ABq, 2H, $J_{AB} = 9.7\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 17\text{Hz}$).

[0417] 实施例 33[0418] 4-[2-[5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙氧基]- 苄腈

[0419]



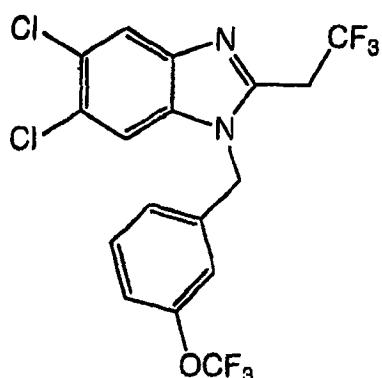
[0420] 在 0 ℃ 下, 向 2-[5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙醇 (142mg)、4- 氰基苯酚 (81mg) 和三苯膦 (143mg) 在甲苯 (5ml) 中的混合物中加入偶氮基二甲酸二叔丁酯 (125mg) 。将得到的混合物在环境温度下搅拌过夜。向该混合物中加入 2 滴三氟乙酸, 并搅拌 4 小时。将反应混合物用 1N HCl (水溶液) 淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (5% -30% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色泡沫状固体。

[0421] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.63 (t, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.33 (t, 2H, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.97 (ABq, 2H, $J_{AB} = 9.8\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 17\text{Hz}$).

[0422] 实施例 34

[0423] 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1-(3-三氟甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑

[0424]



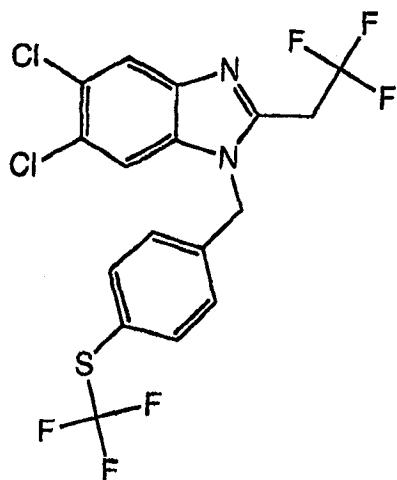
[0425] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (495mg) 的 DMF (5ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (763mg) 和 3-(三氟甲氧基) 苄基溴 (1.41g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为棕色固体。

[0426] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.90 (s, 1H), 7.39 (t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.89 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.40 (s, 2H), 3.73 (ABq, 2H, $J_{AB} = 9.8\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 17\text{Hz}$).

[0427] 实施例 35

[0428] 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1-(4-三氟甲基硫基-苄基)-1H-苯并咪唑

[0429]



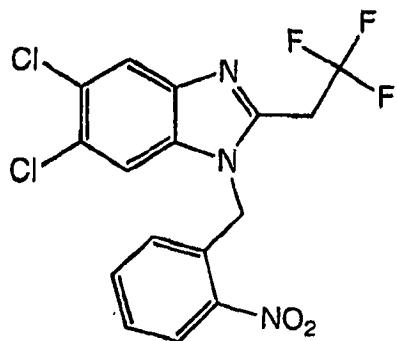
[0430] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (434mg) 的 DMF (5ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (669mg) 和 4-(三氟甲基硫基) 苄基溴 (596mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为棕色固体。

[0431] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.3 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 5.42 (s, 2H), 3.71 (ABq, 2H, $J_{AB} = 9.8\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 17\text{Hz}$).

[0432] 实施例 36

[0433] 5,6-二氯-1-(2-硝基-苄基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0434]



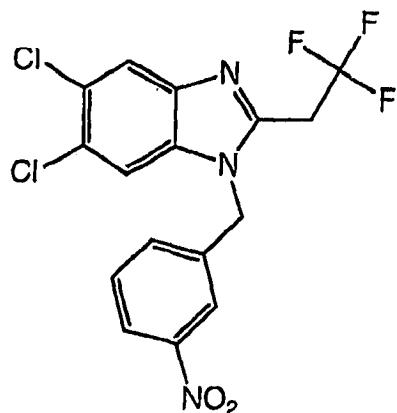
[0435] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (319mg) 的 DMF (5mL) 溶液中加入碳酸钾粉末 (491mg) 1) 和 2- 硝基苄基溴 (768mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (5% -35% EtOAc/ 己烷) 纯化, 然后溶于 CH_2Cl_2 , 用己烷研磨, 得到标题化合物, 为橙色固体。

[0436] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.96 (s, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.42-6.45 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.74 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.7\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 17\text{Hz}$).

[0437] 实施例 37

[0438] 5,6-二氯 -1-(3-硝基 -苄基)-2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0439]



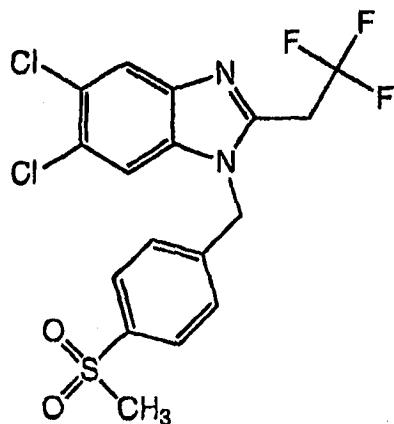
[0440] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (355mg) 的 DMF (5mL) 溶液中加入氢化钠 (110mg 60% 油分散液) 和 3- 硝基苄基溴 (596mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为红色固体。

[0441] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.22 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.96 (d, 1H, $J = 11.8\text{Hz}$), 7.94 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 5.50 (s, 2H), 3.76 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.5\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 17\text{Hz}$).

[0442] 实施例 38

[0443] 5,6-二氯 -1-(4-甲磺酰基 -苄基)-2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0444]



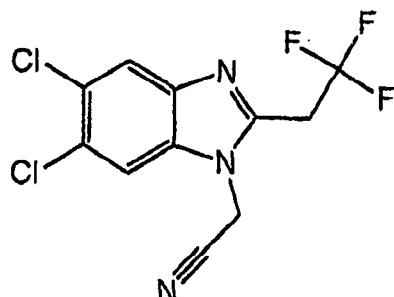
[0445] 向 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (483mg) 的 DMF (5mL) 溶液中加入碳酸钾粉末 (744mg) 和 4- 甲基磺酰基苄基溴 (1.68g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% -75% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。

[0446] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.94 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 7.9Hz), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8.3Hz), 5.48 (s, 2H), 3.74 (ABq, 2H, J_{AB} = 9.7Hz, Δ v_{AB} = 17Hz), 3.06 (s, 3H).

[0447] 实施例 39

[0448] 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-苯并咪唑 -1- 基]-乙腈

[0449]



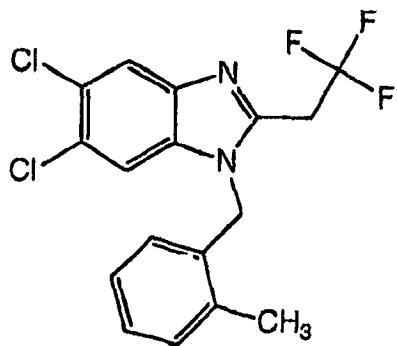
[0450] 向 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (356mg) 的 DMF (5mL) 溶液中加入氢化钠 (79mg 60% 油分散液) 和碘乙腈 (331mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析 (10% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化,然后用 CH₂Cl₂ 洗涤固体,得到标题化合物,为桃色固体。

[0451] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.31 (ABq, 2H, J_{AB} = 11Hz, Δ v_{AB} = 19Hz).

[0452] 实施例 40

[0453] 5,6- 二氯 -1-(2- 甲基 -苄基)-2-(2,2,2- 三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0454]



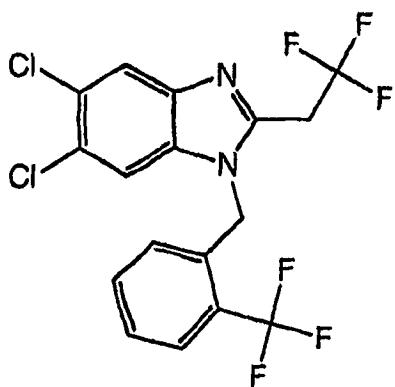
[0455] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑(583mg) 的 DMF(6mL) 溶液中加入碳酸钾粉末(900mg) 和 2-甲基苄基溴(1.2g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析(10% -40% EtOAc/己烷) 纯化, 然后用己烷洗涤固体, 得到标题化合物, 为棕褐色固体。

[0456] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.93(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.04-7.10(m, 1H), 6.31(d, 1H, J = 7.9Hz), 5.33(s, 2H), 3.65(ABq, 2H, J_{AB} = 9.8Hz, Δv_{AB} = 17Hz).

[0457] 实施例 41

[0458] 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1-(2-三氟甲基-苄基)-1H-苯并咪唑

[0459]



[0460] 向 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑(577mg) 的 DMF(6mL) 溶液中加入碳酸钾粉末(890mg) 和 2-(三氟甲基)苄基溴(1.54g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗产物经硅胶层析(5% -40% EtOAc/己烷) 纯化, 然后用己烷重结晶, 得到标题化合物, 为橙色-棕色固体。

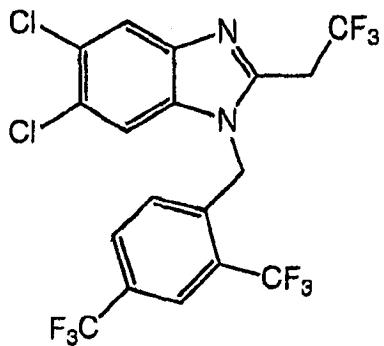
[0461] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.95(s, 1H), 7.80(d, 1H, J = 7.2Hz), 7.38-7.48(m, 2H), 7.29(s, 1H), 6.44(d, 1H, J = 7.5Hz), 5.58(s, 2H), 3.68(ABq, 2H, J_{AB} = 9.7Hz, Δv_{AB} = 17Hz).

[0462] MS(M+1) = 427.0

[0463] 实施例 42

[0464] 1-(2,4-双-三氟甲基-苄基)-5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0465]



[0466] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (622mg) 的 DMF (7ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (958mg) 和 2,4- 二 (三氟甲基) - 苄基溴 (2.13g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (5% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化,然后用己烷重结晶,得到标题化合物,为橙色固体。

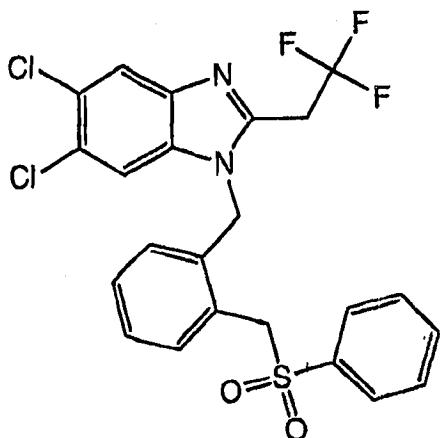
[0467] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.25 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 5.63 (s, 2H), 3.71 (ABq, 2H, $J_{AB} = 9.7\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 17\text{Hz}$).

[0468] MS ($M-1$) = 492.9

实施例 43

[0470] 1-(2-苯磺酰基甲基 - 苄基)-5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0471]



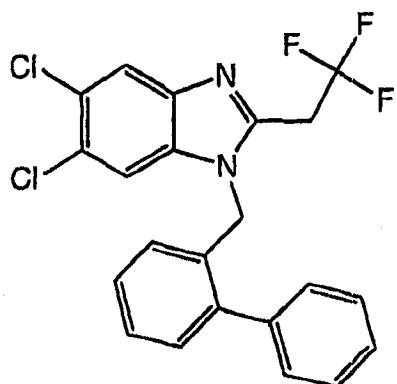
[0472] 向 5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑 (629mg) 的 DMF (7ml) 溶液中加入碳酸钾粉末 (969mg) 和 1- 溴甲基 -2-[苄基磺酰基] 甲基] 苄基溴 (2.28g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取,经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (5% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化,然后用己烷重结晶,得到标题化合物,为黄色固体。

[0473] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.69-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.36 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, $J = 6.8, 1.5\text{Hz}$), 6.32 (dd, 1H, $J = 8.7, 6.8\text{Hz}$), 5.69 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.76 (ABq, 2H, $J_{AB} = 9.8\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 17\text{Hz}$).

实施例 44

[0475] 1- 联苯 -2- 基甲基 -5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0476]



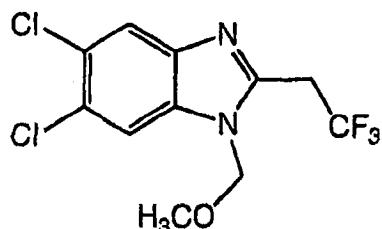
[0477] 向 5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (521mg) 的 DMF (5mL) 溶液中加入碳酸钾粉末 (802mg) 和 2- 苯基苄基溴 (1.43g)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥。粗产物经硅胶层析 (5% -40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 然后用 Et₂O/ 己烷重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0478] ¹H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.84 (s, 1H), 7.20-7.48 (m, 8H), 7.43 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 5.25 (s, 2H), 3.40 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 9.8\text{Hz}$, $\Delta v_{\text{AB}} = 17\text{Hz}$).

[0479] 实施例 46

[0480] 5,6- 二氯 -1- 甲氧基甲基 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0481]



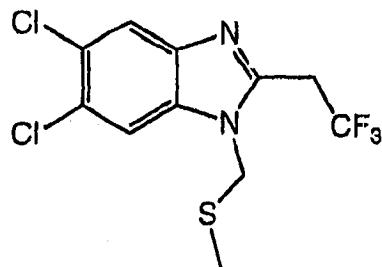
[0482] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (44.6mg, 1.1153mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (200mg, 0.7435mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。在 0°C 下, 加入溴甲基甲基醚 (139.4mg, 0.09ml, 1.1153mmol)。将反应温度升至 25°C, 搅拌 18 小时。加入 NH_4Cl (水溶液), 用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO_4 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷 0% -30%), 得到标题化合物, 为棕色固体。

[0483] MS m/z (M+H) 232

[0484] 实施例 47

[0485] 5,6- 二氯 -1- 甲基硫基甲基 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0486]



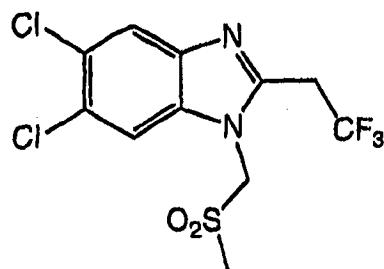
[0487] 在 0℃ 下, 将 NaH(60 %) (44.6mg, 1.1153mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (200mg, 0.7435mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0℃ 下搅拌半小时。在 0℃ 下, 加入氯甲基甲基硫醚 (108mg, 0.092ml, 1.1153mmol)。将反应温度升至 25℃, 将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl(水溶液), 将反应混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -30%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0488] MS m/z (M+H) 329, (M-H) 327

[0489] 实施例 48

[0490] 5,6-二氯 -1- 甲磺酰基甲基 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0491]



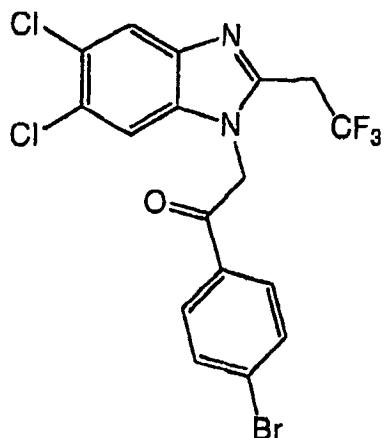
[0492] 将 Oxone® (614.8mg, 1mmol) 溶于水 (10ml), 用 NaHCO₃ 将 pH 调至 pH 7。然后向溶液中加入硫酸氢四丁基铵 (20mg)。在室温下, 将得到的溶液加入按实施例 47 制备的 5, 6-二氯 -1- 甲基硫基甲基 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (109.6mg, 0.33mmol) 的 EtOAc (4ml) 溶液中。加入 Oxone® 溶液 (608.87mg), 直至反应完全。将得到的混合物用 1N NaOH 洗涤, 然后用 EtOAc 萃取。将有机层用 15% NaCl 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 将溶剂减压蒸馏除去, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0493] MS m/z (M+H) 361

[0494] 实施例 49

[0495] 1-(4-溴 - 苯基)-2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-苯并咪唑 -1- 基]-乙酸

[0496]



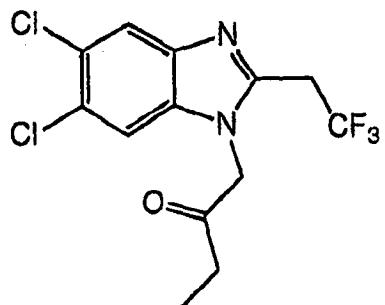
[0497] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2,4' - 二溴苯乙酮 (417mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 将反应混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -55%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0498] MS m/z (M-H) 464。

实施例 50

[0500] 1-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]-丁 -2- 酮

[0501]



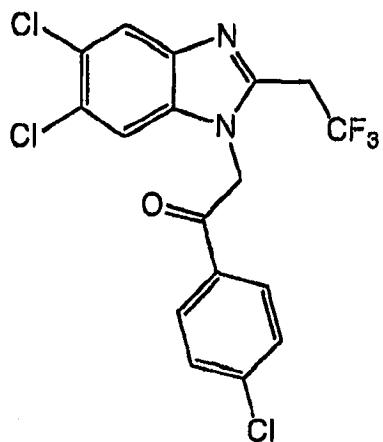
[0502] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下将 1- 溴 -2- 丁酮 (226.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 将反应混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -55%), 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0503] MS m/z (M+H) 339。

实施例 51

[0505] 1-(4-氯 - 苯基)-2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]-乙酮

[0506]



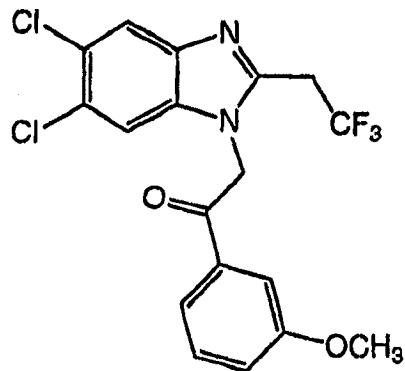
[0507] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H-苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2-溴 -4' -氯苯乙酮 (350.25mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 将反应混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为乳白色固体。

[0508] MS m/z (M+H) 421, (M-H) 419。

[0509] 实施例 52

[0510] 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-苯并咪唑 -1- 基]-1-(3-甲氧基 -苯基)-乙酮

[0511]



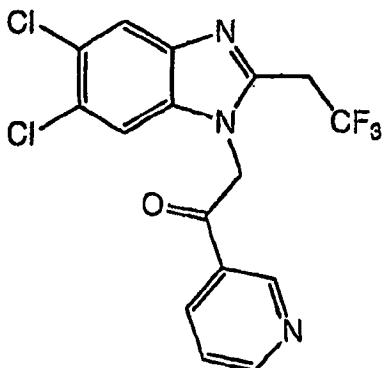
[0512] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-1H-苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2-溴 -3' -甲氧基苯乙酮 (343.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 将反应混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0513] MS m/z (M-H) 415。

[0514] 实施例 53

[0515] 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 -乙基)-苯并咪唑 -1- 基]-1-吡啶 -3- 基 -乙酮

[0516]



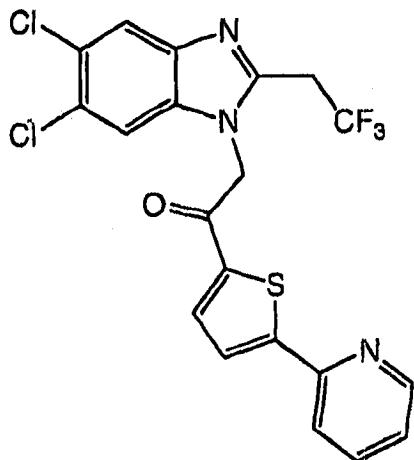
[0517] 在0℃下,将NaH(60%) (120mg, 3mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑)(269mg, 1mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将2-溴-1-吡啶-3-基乙-1-酮氢溴酸盐(421.43mg, 1.5mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),将反应混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶, EtOAc/己烷30%-100%),得到标题化合物,为灰白色固体。

[0518] MS m/z (M-H) 386。

[0519] 实施例 54

[0520] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-乙酮

[0521]



[0522] 在0℃下,将NaH(60%)(60mg, 1.5mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑(269mg, 1mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将2-溴-1-[5-(2-吡啶基)-2-噻吩基]-1-乙酮(423.24mg, 1.5mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),将反应混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶, EtOAc/己烷50%-100%),得到标题化合物,为黄色固体。

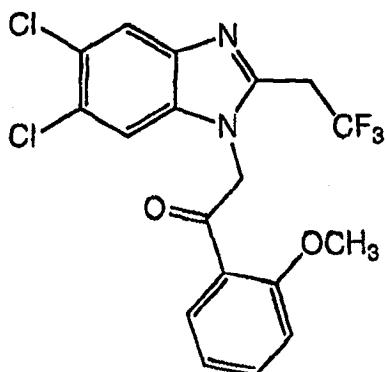
[0523] MS m/z (M-H) 468。

[0524] 实施例 55

[0525] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-(2-甲氧基-苯

基)-乙酮

[0526]



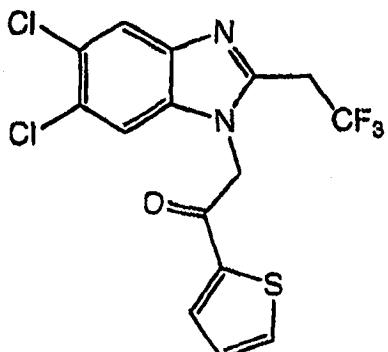
[0527] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2- 溴 -2' - 甲氧基 - 苯乙酮 (350.25mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 5% -60%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0528] MS m/z (M+H) 415。

[0529] 实施例 56

[0530] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-噻吩-2-基-乙酮

[0531]



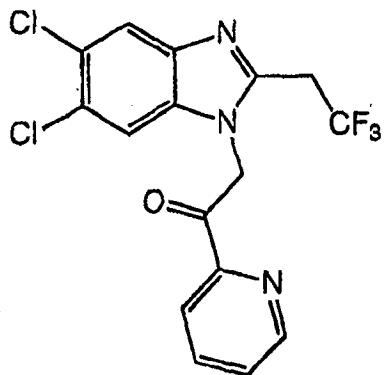
[0532] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2- 溴 -1-(2- 噻吩基)-1- 乙酮 (307.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为棕色固体。

[0533] MS m/z (M+H) 393, (M-H) 391。

[0534] 实施例 57

[0535] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-吡啶-2-基-乙酮

[0536]



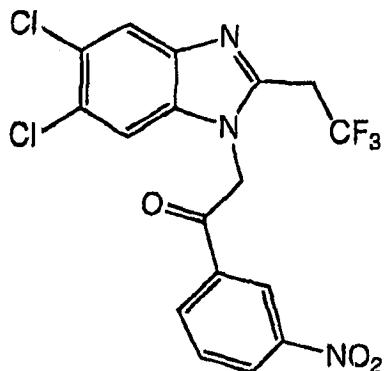
[0537] 在0℃下,将NaH(60%) (120mg,3mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑(269mg,1mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将2-溴-1-(2-吡啶基)-1-乙酮氢溴酸盐(421.4mg,1.5mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶,EtOAc/己烷0%~70%),得到标题化合物,为黄色固体。

[0538] MS m/z (M+H) 388, (M-H) 386。

[0539] 实施例 58

[0540] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-(3-硝基-苯基)-乙酮

[0541]



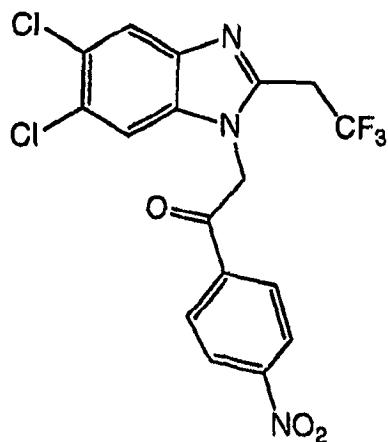
[0542] 在0℃下,将NaH(60%) (60mg,1.5mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑(269mg,1mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将2-溴-3'-硝基苯乙酮(366mg,1.5mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶,EtOAc/己烷0%~70%),得到标题化合物,为浅棕色固体。

[0543] MS m/z (M-H) 430。

[0544] 实施例 59

[0545] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-1-(4-硝基-苯基)-乙酮

[0546]



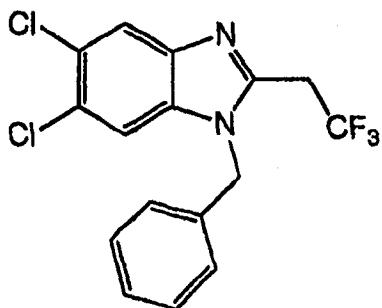
[0547] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2- 溴 -4' - 硝基苯乙酮 (366mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl(水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -70%), 得到标题化合物, 为浅棕色固体。

[0548] MS m/z (M+H) 432, (M-H) 430。

[0549] 实施例 60

[0550] 1- 苯基 -5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0551]



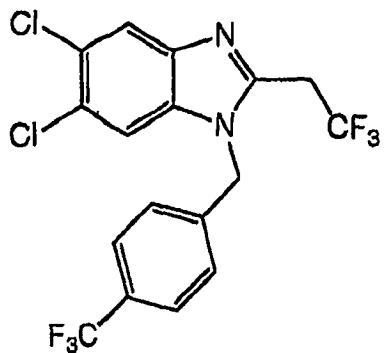
[0552] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 苯基溴 (256.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl(水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -40%), 得到标题化合物, 为浅棕色固体。

[0553] MS m/z (M+H) 359, (M-H) 357。

[0554] 实施例 61

[0555] 5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1-(4- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 苯并咪唑

[0556]



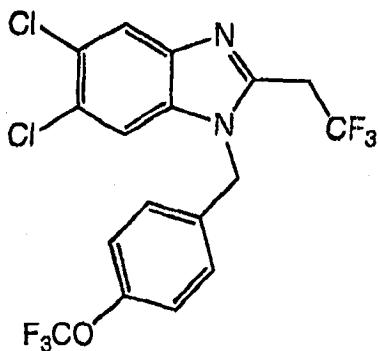
[0557] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 4-(三氟甲基)-苄基溴 (358.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -50%), 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0558] MS m/z (M+H) 427。

[0559] 实施例 62

[0560] 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑

[0561]



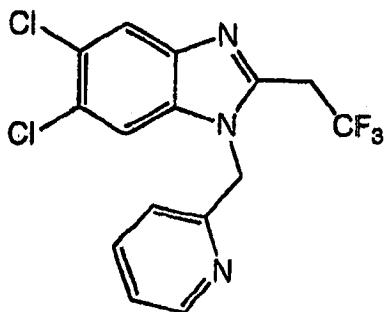
[0562] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 4-(三氟甲氧基)-苄基溴 (382.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为棕色固体。

[0563] MS m/z (M+H) 443。

[0564] 实施例 63

[0565] 5,6-二氯-1-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0566]



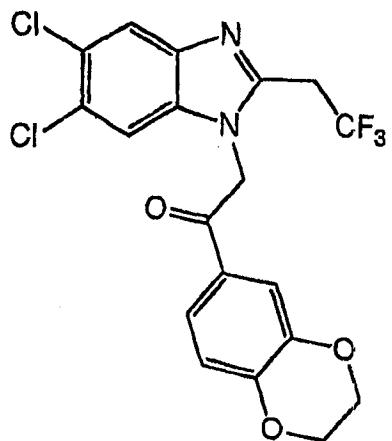
[0567] 在 0℃ 下, 将 NaH(60%) (120mg, 3mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0℃ 下搅拌半小时。然后在 0℃ 下, 将 2-(溴甲基)- 吡啶氢溴酸盐 (379.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25℃, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 30% -100%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0568] MS m/z (M+H) 360。

[0569] 实施例 64

[0570] 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]-1-(2,3-二氯 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基)- 乙酮

[0571]



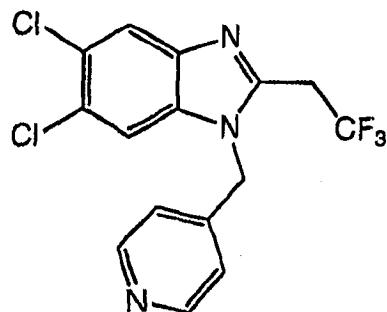
[0572] 在 0℃ 下, 将 NaH(60%) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0℃ 下搅拌半小时。然后在 0℃ 下, 将 2- 溴 -1-(2,3- 二氢 -1,4- 苯并二氧杂环己烯 -6- 基) 乙 -1- 酮 (385.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25℃, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。将残渣用 DCM 研磨, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0573] MS m/z (M-H) 443。

[0574] 实施例 65

[0575] 5,6-二氯 -1- 吡啶 -4- 基甲基 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0576]



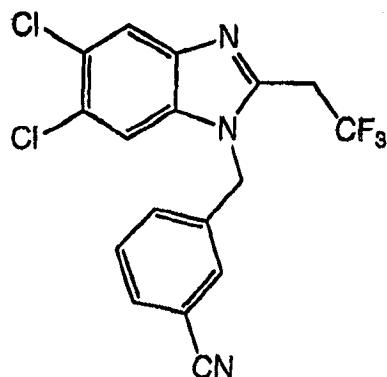
[0577] 在0℃下,将NaH(60%) (120mg, 3mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑(269mg, 1mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将4-(溴甲基)-吡啶氢溴酸盐(379.5mg, 1.5mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶, EtOAc/己烷(30% -100%)),得到标题化合物,为白色固体。

[0578] MS m/z (M+H) 360。

[0579] 实施例 66

[0580] 3-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基甲基]-苯腈

[0581]



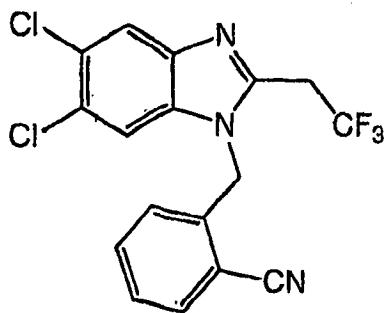
[0582] 在0℃下,将NaH(60%) (60mg, 1.5mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚(269mg, 1mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将α-溴-间甲苯基氯(294mg, 1.5mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶, EtOAc/己烷, 0% -60%),得到标题化合物,为灰白色固体。

[0583] MS m/z (M+H) 384 ; (M-H) 382。

[0584] 实施例 67

[0585] 2-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基甲基]-苯腈

[0586]



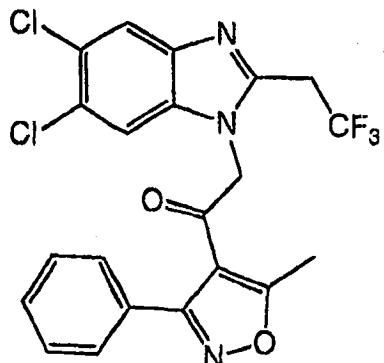
[0587] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呋噪 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 α - 溴 - 邻甲苯基氯 (294mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 0% -60%), 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0588] MS m/z (M+H) 384。

[0589] 实施例 68

[0590] 2-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-苯并咪唑 -1- 基]-1-(5- 甲基 -3- 苯基 - 异噁唑 -4- 基)-乙酮

[0591]



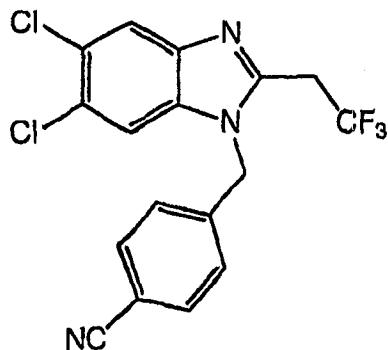
[0592] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呋噪 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2-溴 -1-(5- 甲基 -3- 苯基异噁唑 -4- 基) 乙 -1- 酮 (420mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为白色固体。

[0593] MS m/z (M+H) 466。

[0594] 实施例 69

[0595] 4-[5,6-二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-苯并咪唑 -1- 基甲基]- 苯腈

[0596]



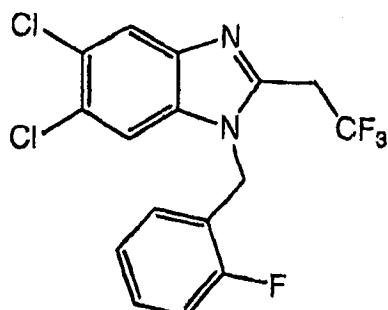
[0597] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呋唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 α - 溴 - 对甲苯基氰 (294mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为棕色固体。

[0598] MS m/z (M-H) 381。

[0599] 实施例 70

[0600] 5,6-二氯 -1-(2-氟 - 苯基)-2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0601]



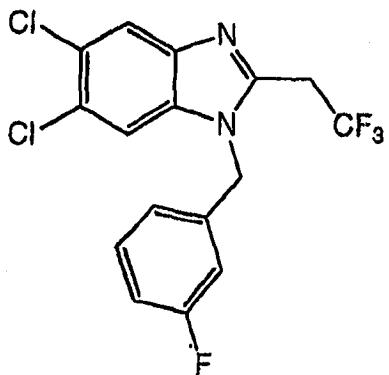
[0602] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呋唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2- 氟 苯基溴 (283.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为浅黄色固体。

[0603] MS m/z (M+H) 377。

[0604] 实施例 71

[0605] 5,6-二氯 -1-(3-氟 - 苯基)-2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0606]



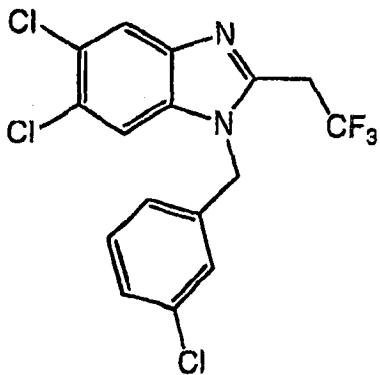
[0607] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呋唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 3- 氟苄基溴 (283.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25 °C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0608] MS m/z (M+H) 377。

[0609] 实施例 72

[0610] 5,6-二氯 -1-(3-氯 - 苄基)-2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0611]



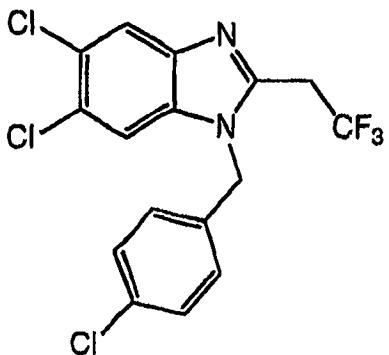
[0612] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呋唑 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 3- 氯苄基溴 (308.25mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25 °C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0613] MS m/z (M+H) 393。

[0614] 实施例 73

[0615] 5,6-二氯 -1-(4-氯 - 苄基)-2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0616]



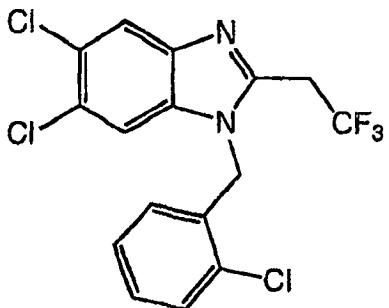
[0617] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 吲哚 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 4- 氯苄基溴 (308.25mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0618] MS m/z (M-H) 393。

[0619] 实施例 74

[0620] 5,6- 二氯 -1-(2- 氯 - 苄基)-2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0621]



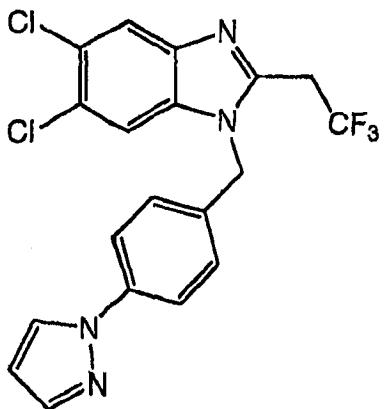
[0622] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 吲哚 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 2- 氯苄基溴 (283.5mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0623] MS m/z (M+H) 393。

[0624] 实施例 75

[0625] 5,6- 二氯 -1-(4- 吡唑 -1- 基 - 苄基)-2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0626]



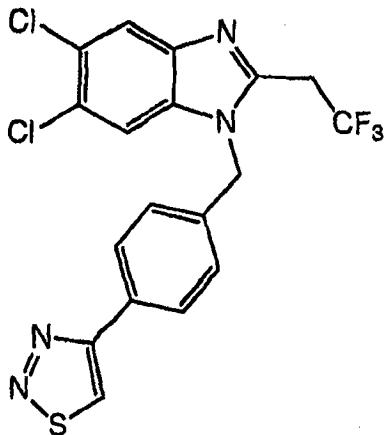
[0627] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呤哚 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 1-[4-(溴甲基)-苯基]-1H- 吡唑 (356mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0628] MS m/z (M+H) 425。

[0629] 实施例 76

[0630] 5,6-二氯 -1-(4-[1,2,3] 嘻二唑 -4- 基 - 苯基)-2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑

[0631]



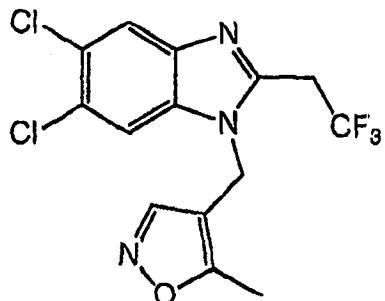
[0632] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %) (60mg, 1.5mmol) 加入二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 苯并咪唑、5,6- 二氯 -2-(2,2,2-三氟 - 乙基)-1H- 呤哚 (269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0°C 下搅拌半小时。然后在 0°C 下, 将 4-[4-(溴甲基)-苯基]-1,2,3-噻唑 (382.7mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25°C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0633] MS m/z (M+H) 443。

[0634] 实施例 77

[0635] 5,6-二氯-1-(5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0636]



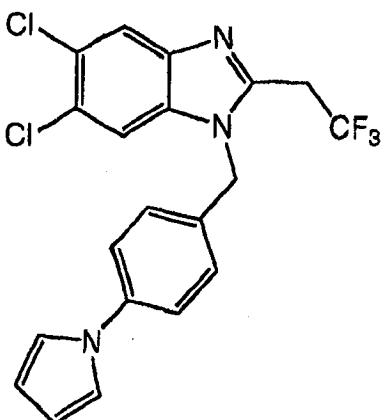
[0637] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %)(60mg, 1.5mmol) 加入 二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氟-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚(269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0 °C 下搅拌半小时。然后在 0 °C 下, 将 3-(溴甲基)-5-甲基异噁唑(264mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25 °C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl(水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0638] MS m/z (M-H) 363.

[0639] 实施例 78

[0640] 5,6-二氯-1-(4-吡咯-1-基-苯基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0641]



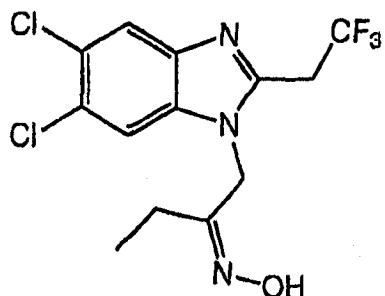
[0642] 在 0 °C 下, 将 NaH(60 %)(60mg, 1.5mmol) 加入 二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚(269mg, 1mmol) 的 DMF(5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0 °C 下搅拌半小时。然后在 0 °C 下, 将 1-[4-(溴甲基)苯基]-1H-吡咯(354mg, 1.5mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25 °C, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl(水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶, EtOAc/己烷 0% -70%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0643] ¹H-NMR(300Hz, d₆-DMSO) δ 4.26(ABq, 2H, J_{AB} = 10.7Hz, Δv_{AB} = 18Hz), 5.65(s, 2H), 6.24(t, 2H, J = 2.1Hz), 7.20(d, 2H, J = 8.6Hz), 7.34(t, 2H, J = 2.2Hz), 7.55(d, 2H, J = 8.6Hz), 7.90(s, 1H), 8.02(s, 1H).

[0644] 实施例 79

[0645] 1-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-丁-2-酮肟

[0646]



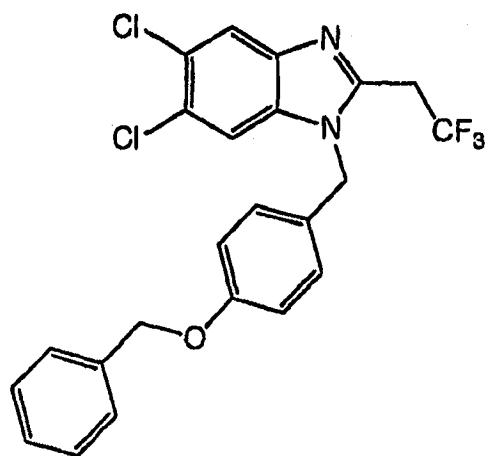
[0647] 将 1-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-丁-2-酮 (339mg, 1mmol)、盐酸羟胺 (227.5mg, 325mmol) 和吡啶 (3ml) 的乙醇 (3ml) 溶液加热至 70℃, 保持 5 小时。然后将反应混合物倾入水中, 用 EtOAc 萃取。将有机层用 15% NaCl、盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -60%), 得到标题化合物, 为白色固体。

[0648] MS m/z (M-H) 354。

[0649] 实施例 80

[0650] 1-(4-苄氧基-苄基)-5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0651]



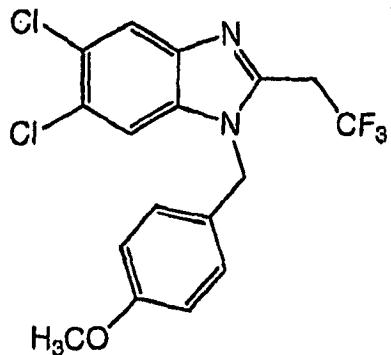
[0652] 在 0℃ 下, 将 NaH(60%) (120mg, 3mmol) 加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚 (538mg, 2mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的混合物在 0℃ 下搅拌半小时。然后在 0℃ 下, 将 4-苄氧基-苄基氯 (698mg, 3mmol) 和碘化钾 (498mg, 3mmol) 加入反应混合物中。将反应温度升至 25℃, 然后将反应混合物搅拌 18 小时。加入 NH₄Cl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析 (硅胶, EtOAc/己烷 0% -70%), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0653] MS m/z (M-H) 463。

[0654] 实施例 81

[0655] 5,6-二氯-1-(4-甲氧基-苄基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0656]



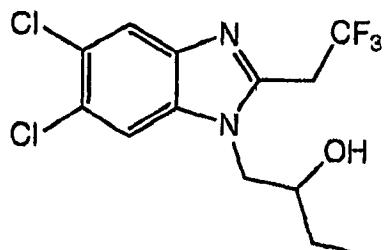
[0657] 在0℃下,将NaH(60%) (120mg, 3mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚(538mg, 2mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将4-甲氧基-苄基氯(470mg, 3mmol)和碘化钾(498mg, 3mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶, EtOAc/己烷0%-70%),将溶剂减压蒸馏除去,将残渣溶于DCM。将得到的溶液用己烷稀释。将沉淀过滤,干燥,得到标题化合物,为灰白色固体。

[0658] MS m/z (M+H) 389 ; (M-H) 387。

[0659] 实施例 82

[0660] 1-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-丁-2-醇

[0661]



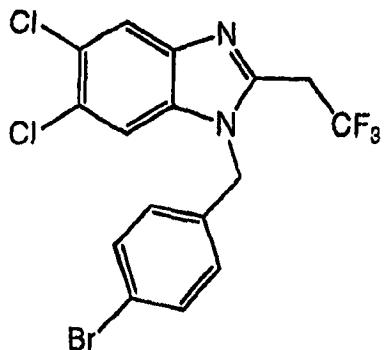
[0662] 将硼氢化钠(11.16mg, 0.2949mmol)加入甲醇(5ml)中。气泡产生停止后,加入1-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基]-丁-2-酮(19170-168)(100mg, 0.2949mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。将得到的混合物倾入水中,然后用EtOAc萃取。有机层经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去,得到标题化合物,为灰白色固体。

[0663] MS m/z (M+H) 341。

[0664] 实施例 83

[0665] 1-(4-溴-苄基)-5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0666]



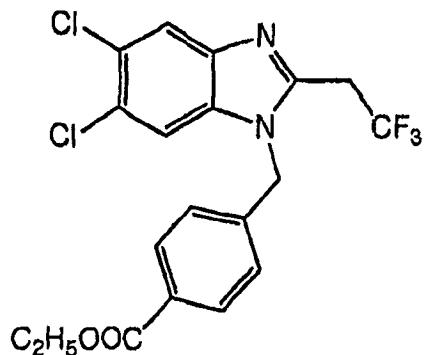
[0667] 在0℃下,将NaH(60%)(120mg,3mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚(538mg,2mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将4-溴-苄基溴(749.8mg,3mmol)和碘化钾(498mg,3mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶,EtOAc/己烷0%-60%),得到标题化合物,为浅棕色固体。

[0668] MS m/z (M+H) 438。

[0669] 实施例84

[0670] 4-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基甲基]-苯甲酸乙酯

[0671]



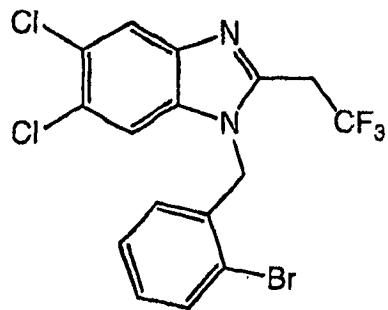
[0672] 在0℃下,将NaH(60%)(120mg,3mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚(538mg,2mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将4-(溴甲基)-苯甲酸乙酯(729.3mg,3mmol)和碘化钾(498mg,3mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶,EtOAc/己烷0%-60%),得到标题化合物,为灰白色固体。

[0673] ¹H-NMR(300Hz,d₆-DMSO) δ 1.29(t,3H,J=7.1Hz),4.22(ABq,2H,J_{AB}=10.6Hz,Δv_{AB}=18.4Hz),429(q,2H,J=7.1Hz),5.75(s,2H),7.20(d,2H,J=8.3Hz),7.84(s,1H),7.92(d,2H,J=8.4Hz),8.03(s,1H).

[0674] 实施例85

[0675] 1-(2-溴-苄基)-5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0676]



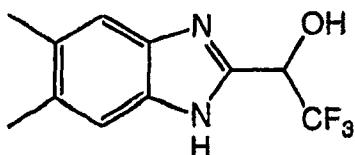
[0677] 在0℃下,将NaH(60%)(120mg,3mmol)加入二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑、5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吲哚(538mg,2mmol)的DMF(5ml)溶液中。将得到的混合物在0℃下搅拌半小时。然后在0℃下,将4-(溴甲基)-苯甲酸乙酯(729.3mg,3mmol)和碘化钾(498mg,3mmol)加入反应混合物中。将反应温度升至25℃,然后将反应混合物搅拌18小时。加入NH₄Cl(水溶液),并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,然后经无水MgSO₄干燥。将溶剂减压蒸馏除去。经柱层析(硅胶,EtOAc/己烷0%-60%),得到标题化合物,为白色固体。

[0678] MS m/z (M+H) 439。

[0679] 实施例 86

[0680] 1-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基-)-2,2,2-三氟-乙醇

[0681]



[0682] 在氮气氛下,将4,5-二甲基-苯-1,2-二胺(5.04g;37.0mmol)和3,3,3-三氟-2-羟基-丙酸(8.01g;55.6mmol)悬浮于6N HCl(9mL;54mmol)中。将反应物剧烈搅拌并加热至108℃,保持18h,然后冷却至室温。将反应物用水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释,然后缓慢、分批加入碳酸氢钠(6.90g;81.00mmol),淬灭反应。将水层分离,用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将萃取液合并,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥。将滤液真空浓缩,得到粗棕色固体,经柱层析(SiO₂;30%乙酸乙酯/CH₂Cl₂)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。

[0683] ¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δ 10.51(br s, 1H), δ 7.37(br d, 2H), δ 5.36(q, J = 6.9Hz, 1H), δ 5.16(brs, 1H), δ 2.35(s, 6H).

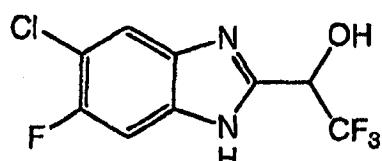
[0684] MS 理论值 C₁₁H₁₁F₃N₂O :244.08

[0685] MS 实测值 :245(M+H);243(M-H)。

[0686] 实施例 87

[0687] 1-(5-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基-)-2,2,2-三氟-乙醇

[0688]



[0689] 在氮气氛下,将4-氯-5-氟-苯-1,2-二胺(5.20g;32.4mmol)和3,3,3-三

氟-2-羟基-丙酸 (7.00g; 48.6mmol) 悬浮于 6N HCl (9ml; 54mmol) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108°C, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (6.90g; 81.00mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 (3×40ml) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗棕色固体, 然后经柱层析 (SiO₂; 30% 乙酸乙酯 / CH₂Cl₂) 纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0690] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.74 (d, J = 6.7Hz, 1H), δ 7.49 (d, J = 9.5, 1H), δ 5.41 (q, J = 6.8Hz, 1H), δ 5.16 (brs, 1H), δ 2.35 (s, 6H)

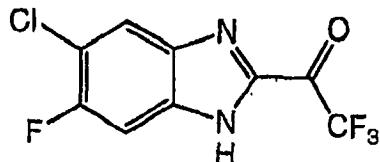
[0691] MS 理论值 C₉H₅ClF₄N₂O : 268.00

[0692] MS 实测值 : 269 (M+H) ; 267 (M-H)。

[0693] 实施例 88

[0694] 1-(5-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮

[0695]



[0696] 将 1-(5-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇 (34g; 1.3mmol)、4-甲氧基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氨基自由基 (4-甲氧基-TEMPO 自由基; 6.1mg; 0.03mmol) 和溴化钾 (KBr; 18mg; 0.15mmol) 溶于 THF (3.5ml)。将反应混合物搅拌, 同时冷却至 -10°C, 10min 后, 加入次氯酸钠溶液 (漂白剂; 10-13% 水溶液; 3.0ml; 5.04mmol), 搅拌 15min, 然后升温至室温, 搅拌 15min。将反应混合物用水 (20mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 将各层分离, 将水层用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (40ml) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 经柱层析 (SiO₂; 100% 乙醚) 纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色固体。

[0697] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.83 (d, J = 6.7Hz, 1H), δ 7.77 (d, J = 9.5Hz, 1H)

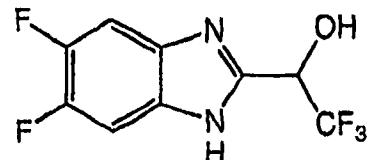
[0698] MS 理论值 C₉H₃ClF₄N₂O : 265.99

[0699] MS 实测值 : 265, 267 (M-H)。

[0700] 实施例 89

[0701] 1-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0702]



[0703] 在氮气气氛下, 将 4,5-二氟-苯-1,2-二胺 (4.98g; 34.5mmol) 和 3,3,3-三氟-2-羟基-丙酸 (7.48g; 51.9mmol) 悬浮于 6N HCl (8ml; 48mmol) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108°C, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (6.05g; 72.0mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 (3×40ml) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓

缩,得到粗棕色固体,经柱层析 (SiO_2 ;30%乙酸乙酯/ CH_2Cl_2) 纯化,得到标题化合物,为浅橙色固体。

[0704] ^1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ 7.35(m, 1H), 7.21(m, 1H), 5.44(q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H)

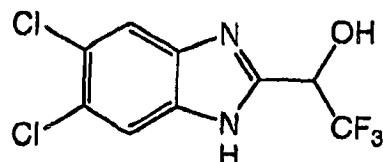
[0705] MS 理论值 $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_5\text{N}_2\text{O} : 252.03$

[0706] MS 实测值 :253(M+H) ;251(M-H)。

[0707] 实施例 90

[0708] 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0709]



[0710] 在氮气氛下,将4,5-二氯-苯-1,2-二胺(8.50g;48.0mmol)和3,3,3-三氟-2-羟基-丙酸(10.59g;73.52mmol)悬浮于6N HCl(19mL;114mmol)中。将反应物剧烈搅拌并加热至108°C,保持18h,然后冷却至室温。将反应物用水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释,然后缓慢、分批加入碳酸氢钠(6.05g;72.0mmol),淬灭反应。将水层分离,用乙酸乙酯(3×80ml)萃取。将萃取液合并,用水(60ml)和盐水(60ml)洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥。将滤液真空浓缩,得到粗棕色固体,经柱层析(SiO_2 ;30%乙酸乙酯/ CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物,为棕色固体。

[0711] ^1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ 7.80(s, 2H), 5.43(q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H)

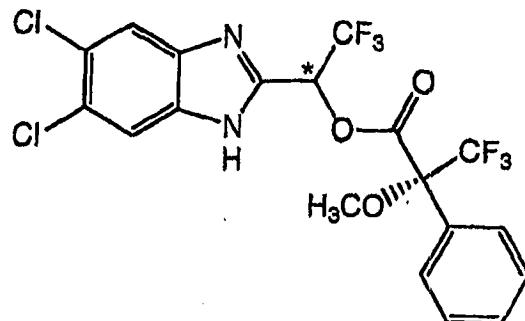
[0712] MS 理论值 $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O} : 283.97$

[0713] MS 实测值 :285, 287(M+H) ;283, 285(M-H)。

[0714] 实施例 91

[0715] 3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙酸1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基酯的非对映体

[0716]



[0717] 将2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(2.24g;7.86mmol)溶于吡啶(1.4ml;17mmol)和THF(20ml),然后在氮气氛下搅拌。将(R)-(-)-α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基乙酰氯(1.85ml;9.91mmol)加入反应混合物中,在室温下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩,然后溶于50%乙醚/乙酸乙酯(50ml),然后用水(30ml)洗涤。将水层用50%乙醚/乙酸乙酯(3×50mL)萃取,将萃取液合并,用水(30mL)、盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥。将滤液真空浓缩,经柱层析(SiO_2 ;100% CH_2Cl_2)

纯化, 得到标题化合物, 为黄色油状物, 为非对映体混合物。将该非对映体混合物用手性层析法 (Chiralpak AD ;30% 异丙醇 / 庚烷) 分离, 得到白色泡沫状物 (峰 1; 保留时间 : 9.04min, (@100mL/min)), 和灰白色固体 (峰 2; 保留时间 : 19.04min, (@100mL/min))。

[0718] 峰 1 :

[0719] ^1H NMR (300MHz, CD₃CN) δ 11.19 (br s, 1H), δ 7.87 (br s, 1H), δ 7.77 (br s, 1H), δ 7.51–7.37 (一系列 m, 5H), δ 6.76 (q, J = 6.4, 1H), δ 3.61 (s, 3H)

[0720] MS 理论值 C₁₉H₁₂Cl₂F₆N₂O₃ :500.01

[0721] MS 实测值 :501, 503 (M+H) ;499, 501 (M-H)。

[0722] $[\alpha]_D^{20} = -22$; c = .306, 甲醇为溶剂。

[0723] 峰 2 :

[0724] ^1H NMR (300MHz, CD₃CN) δ 11.18 (br s, 1H), δ 7.91–7.81 (br m, 2H), δ 7.58–7.45 (一系列 m, 5H), δ 6.78 (q, J = 6.3, 1H), δ 3.53 (s, 3H)

[0725] MS 理论值 C₁₉H₁₂Cl₂F₆N₂O₃ :500.01

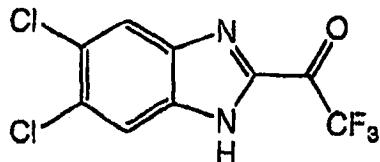
[0726] MS 实测值 :501, 503 (M+H) ;499, 501 (M-H)

[0727] $[\alpha]_D^{20} = -49$; c = 314, 甲醇为溶剂。

[0728] 实施例 92

[0729] 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮

[0730]



[0731] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇 (29g ;1.00mmol)、4-甲氧基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基自由基 (4-甲氧基-TEMPO 自由基 ;4.4mg ;0.3mmol) 和溴化钾 (KBr ;13mg ;11mmol) 溶于 THF (2.9mL)。将反应混合物搅拌, 同时冷却至 -10°C, 10min 后, 加入次氯酸钠溶液 (漂白剂 ;10–13% 水溶液 ;2.10mL ;3.53mmol), 搅拌 15min, 然后升温至室温, 搅拌 15min。将反应混合物用水 (20mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 将各层分离, 将水层用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 经柱层析 (SiO₂; 100% 乙醚) 纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色固体。

[0732] ^1H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.01 (s, 1H), δ 7.83 (br s, 2H)

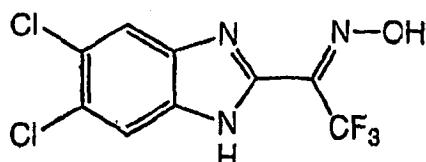
[0733] MS 理论值 C₉H₈Cl₂F₃N₂O :281.96

[0734] MS 实测值 :281, 283 (M-H)。

[0735] 实施例 93

[0736] 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮肟

[0737]



[0738] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (3005g ;1.062mmol) 和盐酸羟胺 (.2389g, 3.438mmol) 悬浮于吡啶 (3mL) 和乙醇 (3mL) 中, 然后加热至 70℃, 保持 3h。将反应混合物冷却至室温。水是水 (50mL), 然后将反应混合物用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取。然后将萃取液合并, 用水 (20mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。将滤液真空浓缩, 经柱层析 (SiO_2 ; 30% 乙酸乙酯 / CH_2Cl_2) 纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体, 为肟 E 和 Z 异构体的混合物。

[0739] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.33-7.64 (一系列 s, 2H)

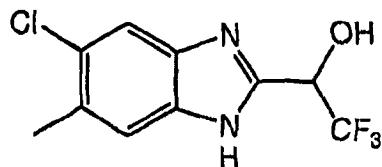
[0740] MS 理论值 $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 296.96

[0741] MS 实测值 : 296, 298 (M-H)。

[0742] 实施例 94

[0743] 1-(5-氯-6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0744]



[0745] 在氮气氛下, 将 4-氯-5-甲基-苯-1,2-二胺 (5.06g ;32.3mmol) 和 3,3,3-三氟-2-羟基-丙酸 (7.11g ;49.4mmol) 悬浮于 6N HCl (12mL ;72mmol) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108℃, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (9.12g ;109mmol), 泡灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗棕色固体, 经柱层析 (SiO_2 ; 30% 乙酸乙酯 / CH_2Cl_2) 纯化, 得到标题化合物, 为紫色 / 棕色固体。

[0746] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.65 (s, 1H), δ 7.52 (s, 1H), δ 5.40 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), δ 2.46 (s, 3H)

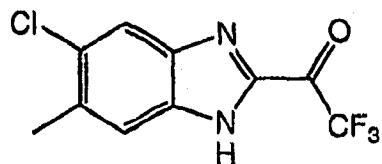
[0747] MS 理论值 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: 264.03

[0748] MS 实测值 : 265, 267 (M+H) ; 263, 265 (M-H)。

[0749] 实施例 95

[0750] 1-(5-氯-6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮

[0751]



[0752] 将 1-(5-氯-6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇 (.33g ;1.2mmol)、4-甲氧基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基自由基 (4-甲氧基-TEMPO 自由基; 5.6mg ;.03mmol) 和溴化钾 (KBr ;22mg, .18mmol) 溶于 THF (3.5mL)。将反应混合物搅拌, 同时冷却至 -10℃, 10min 后, 加入次氯酸钠溶液 (漂白剂; 10-13% 水溶液 ;3.0mL ;5.0mmol), 将反应混合物搅拌 15min, 然后升温至室温, 搅拌 15min。将反应混合物用水 (20mL) 和乙酸

乙酯 (30mL) 稀释, 将各液层分离, 将水层用乙酸乙酯 ($3 \times 30\text{ml}$) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (40ml) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。将滤液真空浓缩, 然后经柱层析 (SiO_2 ; 100% 乙醚) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0753] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.86 (br s, 1H), δ 7.69 (br s, 1H), δ 7.54 (br s, 1H), δ 2.47 (s, 3H)

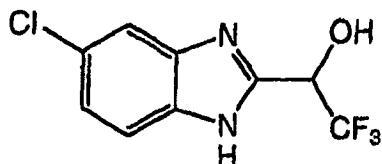
[0754] MS 理论值 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: 262.01

[0755] MS 实测值 : 261, 263 (M-H)。

[0756] 实施例 96

[0757] 1-(5-1H- 苯并咪唑 -2- 基 -)2,2,2- 三氟 - 乙醇

[0758]



[0759] 在氮气氛下, 将 4-氯 - 苯 -1,2- 二胺 (2.02g; 14.2mmol) 和 3,3,3- 三氟 -2- 羟基 - 丙酸 (3.10g; 21.5mmol) 悬浮于 6N HCl (5mL; 30mmol) 和水 (4ml) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108°C, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (400mL) 和乙酸乙酯 (500mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (3.83g; 45.6mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 ($3 \times 30\text{ml}$) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗棕色固体, 然后经柱层析 (SiO_2 ; 30% 乙酸乙酯 / CH_2Cl_2) 纯化, 得到标题化合物, 为棕褐色固体。

[0760] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.65 (n d, $J = 1.5$, 1H), δ 7.58 (d, $J = 8.6$, 1H), δ 7.27 (dd, $J = 6.6, 2.0$, 3H) δ 5.42 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H)

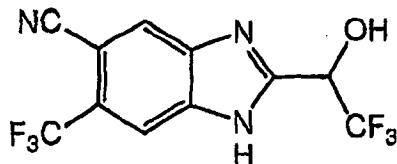
[0761] MS 理论值 $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: 250.01

[0762] MS 实测值 : 251, 253 (M+H); 249, 251 (M-H)。

[0763] 实施例 97

[0764] 2-(2,2,2- 三氟 -1- 羟基 - 乙基)-6- 三氟甲基 -1H- 苯并咪唑 -5- 甲腈

[0765]



[0766] 在氮气氛下, 将 4,5- 二氨基 -2- 三氟甲基 - 苯腈 (4.14g; 20.6mmol) 和 3,3,3- 三氟 -2- 羟基 - 丙酸 (4.50g; 31.2mmol) 悬浮于 6N HCl (7mL; 42mmol) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108°C, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (5.19g; 62.0mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 ($3 \times 40\text{ml}$) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗黑色固体, 然后经柱层析 (SiO_2 ; 30% 乙酸乙酯 / CH_2Cl_2) 纯化, 得到标题化合物, 为深棕色固体。

[0767] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 8.27 (s, 1H), δ 8.14 (s, 1H), δ 5.54 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H)

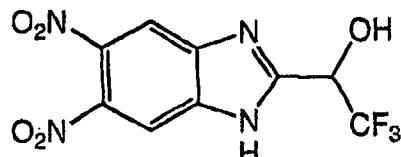
[0768] MS 理论值 C₁₁H₅F₆N₃O :309. 03

[0769] MS 实测值 :310 (M+H) ;308 (M-H)。

实施例 98

[0771] 1-(5,6-二硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0772]



[0773] 在氮气氛下, 将 4,5-二硝基-苯-1,2-二胺 (2.01g; 10.2mmol) 和 3,3,3-三氟-2-羟基-丙酸 (2.22g; 15.4mmol) 悬浮于 6N HCl (5mL; 30mmol) 和水 (4mL) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108°C, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (40mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (3.79g; 45.0mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (40ml) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗棕色固体, 然后经柱层析 (SiO₂; 30% 乙酸乙酯 / CH₂Cl₂) 纯化, 得到标题化合物, 为棕色固体。

[0774] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.29 (s, 2H), δ 5.55 (q, J = 6.8, 1H)

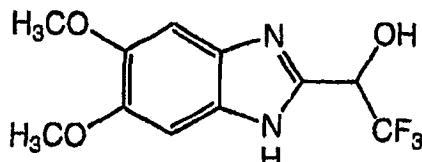
[0775] MS 理论值 C₉H₅F₃N₄O₅ :306.16

[0776] MS 实测值 :305 (M-H)。

实施例 99

[0778] 1-(5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0779]



[0780] 在氮气氛下, 将 4,5-二甲氧基-苯-1,2-二胺 (2.02g; 12.0mmol) 和 3,3,3-三氟-2-羟基-丙酸 (2.67g; 18.5mmol) 悬浮于 6N HCl (5mL; 30mmol) 和水 (4mL) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108°C, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (40mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (3.84g; 46.0mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (40ml) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗深橙色固体, 然后经柱层析 (SiO₂; 30% 乙酸乙酯 / CH₂Cl₂) 纯化。得到标题化合物, 为亮橙色固体。

[0781] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.15 (br s, 1H), δ 7.06 (br s, 1H), δ 5.34 (q, J = 6.8, 1H)

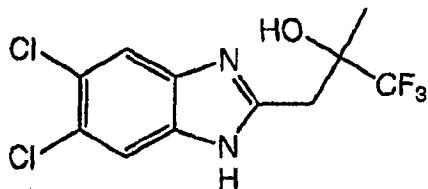
[0782] MS 理论值 C₁₁H₁₁F₃N₂O₃ :267.07

[0783] MS 实测值 :277 (M+H) ;275 (M-H)。

实施例 100

[0785] 3-(5,6-二氯-2-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-2-甲基-丙-2-醇

[0786]



[0787] 在氮气氛下,将 4,5-二氯 - 苯 -1,2- 二胺 (53g ;3. 0mmol) 和 4,4,4- 三氟 -3- 羟基 -3- 甲基 - 丁酸 (78g ;4. 5mmol) 悬浮于 6N HCl (4mL ;24mmol) 和水 (4ml) 中。将反应物剧烈搅拌并加热至 108℃,保持 18h,然后冷却至室温。将反应物用水 (25mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 稀释,然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (7. 59g ;90. 3mmol),淬灭反应。将水层分离,用乙酸乙酯 (3×20ml) 萃取。将萃取液合并,用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤,然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩,得到粗棕色固体,然后经柱层析 (SiO₂ ;100% CH₂Cl₂) 纯化,得到标题化合物,为浅橙色固体。

[0788] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7. 74 (s, 2H) , δ 3. 28 (d, J = 15, 1H) , δ 3. 15 (d, J = 15, 1H) , δ 1. 37 (s, 3H)

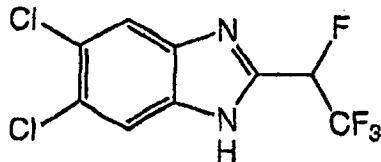
[0789] MS 理论值 C₁₁H₁₉Cl₂F₃N₂O :312. 00

[0790] MS 实测值 :313, 315 (M+H) ;311, 313 (M-H) 。

实施例 101

[0792] 5,6-二氯 -2-(1,2,2,2-四氟 -乙基)-1H- 苯并咪唑

[0793]



[0794] 在氮气氛下,将 4,5-二氯 - 苯 -1,2- 二胺 (2. 03g ;11. 5mmol) 和 2,3,3,3- 四氟 -丙酸 (1. 99g ;13. 6mmol) 悬浮于 6N HCl (5mL ;30mmol)。将反应物剧烈搅拌并加热至 108℃,保持 18h,然后冷却至室温。将反应物用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (60mL) 稀释,然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (4. 02g ;47. 9mmol),淬灭反应。将水层分离,用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取。将萃取液合并,用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤,然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩,得到粗棕色固体。将该粗棕色固体样品通过柱层析 (SiO₂ ;100% CH₂Cl₂) 纯化,得到标题化合物,为浅橙色固体。

[0795] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7. 65 (s, 1H) , δ 6. 28 (dq, J = 37, 6. 0Hz, 1H)

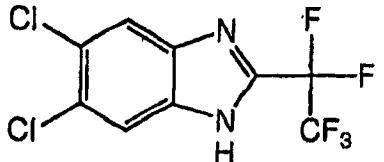
[0796] MS 理论值 C₉H₅Cl₂F₄N₂ :285. 97

[0797] MS 实测值 :287, 289 (M+H) ;285, 287 (M-H) 。

实施例 102

[0799] 5,6-二氯 -2-(五氟乙基)-1H- 苯并咪唑

[0800]



[0801] 在氮气氛下,将 4,5-二氯 - 苯 -1,2- 二胺 (2. 01g ;11. 4mmol) 和 2,2,3,3,3- 五

氟 - 丙酸 (1.80ml ; 17.3mmol) 悬浮于 6N HCl (10ml ; 60mmol)。将反应物剧烈搅拌并加热至 108°C, 保持 18h, 然后冷却至室温。将反应物用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (60mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (7.59g ; 90.3mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取。将萃取液合并, 用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗棕色固体, 然后经柱层析 (SiO₂; 100% CH₂Cl₂) 纯化, 得到标题化合物, 为浅棕褐色固体。

[0802] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.94 (s, 2H)

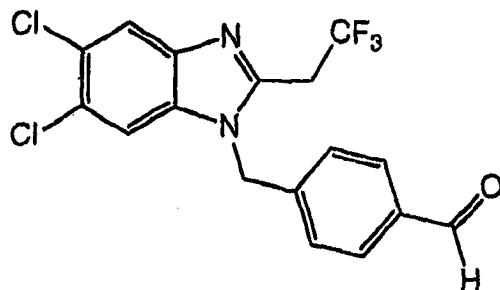
[0803] MS 理论值 C₉H₃Cl₂F₅N₂ : 303.96

[0804] MS 实测值 : 305, 307 (M+H) ; 303, 305 (M-H)。

[0805] 实施例 103

[0806] 4-[5,6-二氯-2-(三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基甲基]-苯甲醛

[0807]



[0808] 将 4-[5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯并咪唑-1-基甲基]-苯腈 (4079g ; 1.0617mmol) 悬浮于 CH₂Cl₂ (3ml) 中, 用 1.5M 氢化二异丁基铝的甲苯溶液 (1.42ml ; 2.13mmol) 处理, 在室温下搅拌 3h。将反应混合物用饱和 Roche 11e 氏盐溶液 (1ml) 淬灭, 搅拌过夜, 然后通过 Celite 硅藻土短柱过滤。将滤液用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用水 (20ml)、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 然后经柱层析 (SiO₂; 100% CH₂Cl₂) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色油状物。

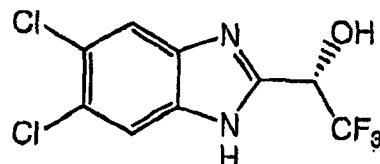
[0809] MS 理论值 C₁₇H₁₁Cl₂F₃N₂O : 389.02

[0810] MS 实测值 : 389, 387 (M+H) ; 385, 387 (M-H)。

[0811] 实施例 104

[0812] (+)-1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0813]



[0814] 将按实施例 91 制备的“峰 1”溶液 (136mg ; 0.27mmol) 悬浮于二噁烷和水的混合物 (10mL, 4 : 1) 中, 用 NaOH (0.5mL ; 2mmol) 处理。将反应物剧烈搅拌并加热至 50°C, 保持 30min, 然后冷却至室温。将反应物用水 (50mL) 和 1N HCl (3mL, 3mmol) 稀释。将得到的白色沉淀通过抽滤收集, 使其溶于乙酸乙酯, 然后经闪层析 (SiO₂, 30% 乙酸乙酯 / dcm) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0815] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.80 (s, 2H), δ 5.43 (q, J = 6.8Hz, 1H)

[0816] MS 理论值 C₉H₅Cl₂F₃N₂O :283. 97

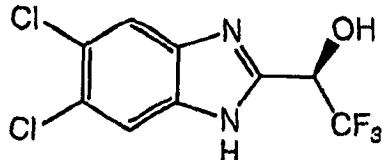
[0817] MS 实测值 :285, 287 (M+H) ;283, 285 (M-H)。

[0818] [α]_D²⁰ = +29 ;c = 0. 196, MeOH 为溶剂。

[0819] 实施例 105

[0820] (-)-1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0821]



[0822] 将按实施例 91 制备的“峰 2”溶液 (103mg ;0. 21mmol) 悬浮于二噁烷和水的混合物 (10mL, 4 : 1) 中, 用 NaOH (0. 5mL ;2mmol) 处理。将反应物剧烈搅拌并加热至 50℃, 保持 30min, 然后冷却至室温。将反应物用水 (50mL) 和 1N HCl (3mL, 3mmol) 稀释。将得到的白色沉淀通过抽滤收集, 使其溶于乙酸乙酯, 然后经闪层析 (SiO₂, 30% 乙酸乙酯 / dcm) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0823] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7. 80 (s, 2H), δ 5. 43 (q, J = 6. 8Hz, 1H)

[0824] MS 理论值 C₉H₅Cl₂F₃N₂O :283. 97

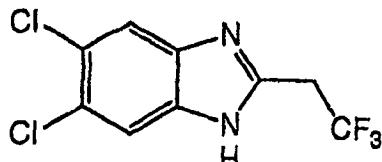
[0825] MS 实测值 :285, 287 (M+H) ;283, 285 (M-H)。

[0826] [α]_D²⁰ = -27 ;c = 0. 183, MeOH 为溶剂。

[0827] 实施例 106

[0828] 5,6-二氯-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-苯并咪唑

[0829]



[0830] 将 4,5-二氯-苯-1,2-二胺 (10. 0114g ;56. 5520mmol) 和 3,3,3-三氟-丙酸 (7. 5ml ;84. 9mmol) 与 6N HCl (20ml ;120mmol) 混合, 加热至 108℃, 保持 18h。将反应混合物冷却至室温, 用水 (200mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 然后缓慢、分批加入碳酸氢钠 (15. 15g ;180. 3mmol), 淬灭反应。将水层分离, 用乙酸乙酯 (3×60ml) 萃取。将萃取液合并, 用水 (60ml) 和盐水 (60ml) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。将滤液真空浓缩, 得到粗棕色固体。将该粗棕色固体样品通过柱层析 (SiO₂ ;100% CH₂Cl₂) 纯化, 得到标题化合物, 为浅棕色固体。

[0831] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7. 78 (s, 2H), δ 3. 87 (q, J = 10. 7Hz, 2H)

[0832] MS 理论值 C₉H₅Cl₂F₃N₂ :267. 98

[0833] MS 实测值 :269, 271 (M+H) ;267, 269 (M-H)。

[0834] 实施例 107

[0835] 体内测定前侧前列腺和精囊重量

[0836] 用测试化合物 (通常按 40mg/kg, 经口给予 0. 3ml 体积, 以 30% 环糊精或 0. 5% 甲基纤维素为溶媒) 和丙酸睾酮 (按 2mg/kg, 通过在颈背皮下注射给予 0. 1ml 体积的芝麻油

溶液), 每天一次, 持续5天处理未成熟(约50g)阉割的雄性Sprague Dawley大鼠(Charles River)。在第6天, 通过在二氧化碳中窒息将大鼠无痛处死。摘除前侧前列腺和精囊, 测定其重量。按睾酮 - 增加的组织重量抑制百分率确定测试化合物的活性, 将溶媒处理对照组设为0%, 单独用睾酮处理对照组设为100%。

[0837] 按照所述方法测试本发明代表性化合物, 结果列于下表7。如果@2mg/日剂量下, 重量未改变的前列腺重量≤40mg, 或前列腺重量抑制%、体重变化≥40%, 则测试化合物以“有活性”列出。如果测得ID₅₀≤15mg/日, 也表示“有活性”的化合物。对于表7中列为“无活性”的化合物, 本领域技术人员会认识到, 所述化合物对前列腺和/或精囊重量可能有或可能没有显示影响, 因为它们不符合以上定义的特定标准, 所以在本文中以“无活性”将它们列出。

[0838] 表7

[0839]

ID No.	活性
1	有活性
2	有活性
3	无活性
4	有活性
5	无活性
7	有活性
8	有活性
9	有活性
10	无活性
12	有活性
13	有活性
14	有活性
15	有活性
16	有活性
17	无活性

18	有活性
20	无活性
21	有活性
22	无活性
23	有活性
24	无活性
25	有活性
26	无活性
27	有活性
28	有活性
29	有活性
30	有活性
31	有活性
33	有活性
36	无活性
37	有活性
38	无活性
39	有活性
40	有活性
41	有活性
42	无活性
44	无活性
45	无活性
46	无活性

48	有活性
49	无活性
50	有活性
51	有活性
53	无活性
54	无活性
55	有活性
56	无活性
57	有活性
58	有活性
59	有活性
60	无活性
61	有活性
62	有活性
63	有活性
64	无活性
65	无活性
66	有活性
68	有活性
69	无活性
70	无活性
71	有活性
72	无活性
73	有活性

74	无活性
75	有活性
76	有活性
77	无活性
78	有活性
79	无活性
80	有活性
81	无活性
82	有活性
83	有活性
84	无活性
85	无活性
86	无活性
87	无活性
88	无活性
89	有活性
90	无活性
91	有活性
92	有活性
93	有活性
94	无活性
95	无活性
96	无活性
97	有活性

98	有活性
99	有活性
100	有活性
101	无活性
102	有活性
104	无活性
105	有活性
106	有活性
107	有活性
108	有活性
109	有活性
110	有活性
111	无活性
112	有活性
113	无活性
114	有活性
115	有活性
116	有活性
117	有活性
119	有活性
120	有活性
121	有活性
123	无活性
124	有活性

125	有活性
126	无活性
128	无活性
129	无活性
131	无活性
132	无活性
133	有活性
134	无活性
135	无活性
136	有活性
137	有活性
138	有活性
139	有活性
140	无活性
141	有活性
142	无活性
144	有活性
146	有活性
147	有活性
148	有活性
149	有活性
150	有活性
151	有活性
152	有活性

153	无活性
154	无活性
155	无活性
156	无活性
157	无活性
159	有活性
160	有活性

[0840] 实施例 108

[0841] 体内测定前侧前列腺和肛提肌 (Levator ani) 重量

[0842] 用测试化合物（通常按高达需要的剂量，在高达 30mg/kg 下，经口灌饲给予 1ml 体积，以 30% 环糊精或 0.5% 甲基纤维素为溶媒）或用丙酸睾酮（按 5mg/kg，通过在颈背皮下注射给予 0.1ml 体积的芝麻油溶液），或用溶媒（1mL 30% 环糊精或 0.5% 甲基纤维素，经口给予），每天一次，持续 14 天处理成熟（150–200g）阉割雄性 Sprague Dawley 大鼠（Charles River）。在第 15 天，通过在二氧化碳中窒息将大鼠无痛处死。摘除前侧前列腺和肛提肌肌肉，测定其湿重量。

[0843] 按组织重量的刺激百分率确定测试化合物的活性，将溶媒处理对照组设为 0%，单独用睾酮处理对照组设为 100%。如果在 30mg/kg 下，化合物产生大于或等于 25% 的肛提肌刺激，则将该化合物称为“有活性”。

[0844] 按照上述方法测试化合物 #7，给药剂量为 30mg/kg，按照以上标准测得其有活性。

[0845] 实施例 109

[0846] 作为口服组合物的特定实施方案，将 100mg 在实施例 1 中制备的化合物 #7 与足够细的微粉乳糖一起配制，得到总量 580–590mg，填充到 0 号硬凝胶胶囊中。

[0847] 虽然，上述说明书用为举例说明目的提供的实施例教授了本发明的原理，但应理解，本发明的实施包括在权利要求及其等同权利要求范围内的所有通常改变、变化和 / 或修改。