



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I617546 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：102131223

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl. :	<i>C07D233/86 (2006.01)</i>	<i>C07D401/04 (2006.01)</i>
	<i>C07D401/12 (2006.01)</i>	<i>C07D403/12 (2006.01)</i>
	<i>C07D405/12 (2006.01)</i>	<i>C07D409/12 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/4166 (2006.01)</i>	<i>A61K31/4178 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/4439 (2006.01)</i>	<i>A61K31/454 (2006.01)</i>
	<i>A61P5/28 (2006.01)</i>	<i>A61P13/08 (2006.01)</i>
	<i>A61P35/00 (2006.01)</i>	

(30)優先權：2012/09/04 中國大陸 201210323870.3

(71)申請人：上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：呂賀軍 LU, HEJUN (CN)；孫飄揚 SUN, PIAO YANG (CN)；費洪博 FEI, HONGBO (CN)；蔣宏健 JIANG, HONGJIAN (CN)；王浩蔚 WANG, HAOWEI (CN)；董慶 DONG, QING (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 101817787A

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 134 頁

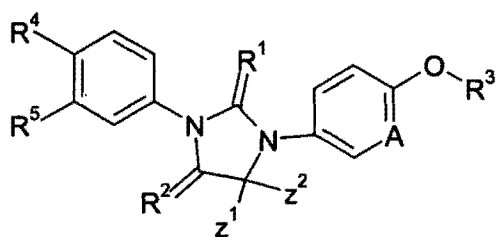
(54)名稱

咪唑啉類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

IMIDAZOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

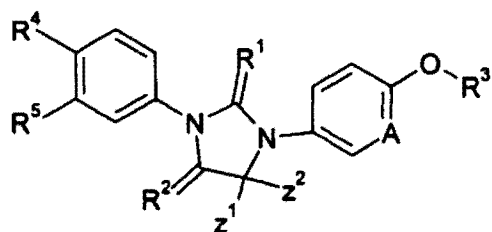
(57)摘要

本發明涉及咪唑啉類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的新的咪唑啉類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為雄激素受體拮抗劑和在製備治療前列腺癌等疾病的藥物中的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



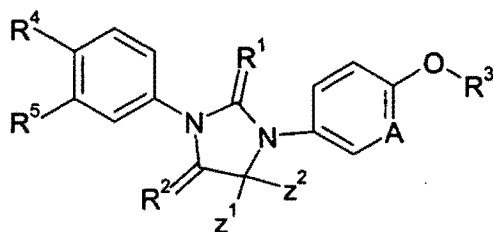
(I)

The present invention relates to imidazoline derivatives, the preparation method and medical use thereof. Specifically, the present invention relates to a novel imidazoline derivative represented by formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the same, a use as a therapeutic agent especially as an androgen receptor antagonist and in the preparation of a medicament for the treatment of prostate cancer and so on, wherein all substituents of formula (I) are defined as those in the specification.



(I)

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

咪唑啉類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

IMIDAZOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND
MEDICAL USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明涉及一類新的咪唑啉類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑特別是作為雄激素受體拮抗劑和在製備治療和預防前列腺癌等疾病的藥物中的用途。

【先前技術】

【0002】前列腺癌是西方男性最常見的癌症，過高的發生率使其成為第三大癌症致死的病因。根據全球癌症統計，2008年男性中前列腺癌的發生率高達90多萬例，僅次於肺癌及支氣管癌(1,095,200)，死亡率近26萬例，約占癌症總死亡率的6%。當癌症被侷限在原位、可治癒的早期階段時，可以藉由PSA (prostate specific antigen, 前列腺特異性抗原)的檢測而得到診斷並藉由手術切除或放射治療而治癒。多數前列腺癌患者在一定時期內對雄激素阻斷治療(androgen deprivation therapy, ADT)有效，其主要機理在於降低雄激素的水準，可以阻斷或降低前列腺癌的雄激素受體(androgen receptor, AR)的活性，從而抑制雄激素依賴的信號通路的啟動。然而幾乎所有的患者病情都發展為“雄激素抵抗型前列腺癌”(castration-resistant prostate cancer, CRPC)。

【0003】AR 信號在前列腺癌的發生發展過程中是必需的，雄激素不敏感症候群和脊髓延髓肌肉萎縮症患者缺乏 AR 信號通路或 AR 信號微弱，會導致前列腺發育不良，不會發生癌症。從雄激素敏感型前列腺癌發展到激素抵抗型前列腺癌(HRPC)，AR 的表達及其信號通路仍保持完整不變。遺傳和後生遺傳變異顯示前列腺腫瘤的 AR 生長信號依然活躍，因此，他們仍是“激素”治療的目標。新的治療策略和新的藥物更加有效地阻滯 AR 信號，產生極為有效的臨床效果。

【0004】AR 基因位於染色體 Xq11-12，屬於配體啟動的核轉錄因子超家族中類固醇受體家族。AR 包含 4 個功能區：N 端轉錄啟動區(AF-1 位點)，DNA 結合區(含兩個鋅指結構)，鉸鏈區(含核定位元信號)和 C 端配體結合區(AF-2 位點)。正常情況下，AR 在胞漿中，與熱休克蛋白(HSPs)90、70、56 和 23 結合，形成穩定的適於雄激素結合的三級結構。當雄激素和 AR 結合，HSPs 從 AR 解離，游離的 AR 二聚化，繼而酪胺酸激酶磷酸化，AR 入核，與雄激素反應元件結合，位於靶基因啟動子和增強子位點的雄激素反應元件招募共調控蛋白並形成有活性的轉錄複合物。共調控蛋白在 AR、起始前複合物、RNA 聚合酶間形成橋樑。共啟動劑可以招募蛋白複合物到 DNA 上，改變染色體結構，形成一個轉錄活化的構象，促進基因轉錄。而共抑制劑介導染色體的壓縮並使轉錄沉默。

【0005】有 25%至 30%的 HRPC 患者發生 AR 基因擴增，而初期前列腺癌患者的 AR 基因擴增率很低(1%至 2%)，提示 AR 基因擴增與 HRPC 的發展相關。AR 基因擴增突出了在雄激素剝奪的環

境下腫瘤發展過程中持續的 AR 信號的強烈的選擇壓力，並為更加有效的 AR 信號抑制的發展提供了動力。AR 點突變會改變配體的特異性，比如突變的 AR 蛋白可以被非雄激素配體如抗雄激素因素啓動。

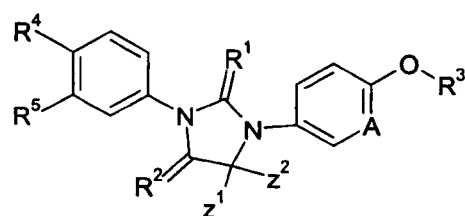
【0006】比卡魯胺(商標名：康士德)是最常用的抗雄激素物質，儘管它對激素敏感性前列腺癌中的 AR 具有抑制作用，但當癌症變成激素抵抗性時，比卡魯胺不能有效地抑制 AR 的活性。而 Medivation 公司開發的新型雄激素受體拮抗劑 MDV-3100 可以有效地抑制雄激素與 AR 蛋白結合，阻斷 AR 的入核作用和配體-受體複合物的共啓動劑的招募。同時，目前未發現其在 AR 過表達的腫瘤中會轉變為激動劑反而促進腫瘤的生長。2012 年 5 月 21 號，MDV-3100 進入預註冊階段。

【0007】目前公開了一系列的雄激素受體拮抗劑的專利申請，其中包括 WO2010092371、WO2011008543、WO2012011840 或 WO2012015723 等。

【0008】儘管目前已公開了一系列的治療前列腺癌的雄激素受體拮抗劑，但仍需要開發新的具有更好的藥效的化合物，經過不斷努力，本發明設計具有通式(I)所示的結構的化合物，並發現具有此類結構的化合物表現出優異的效果和作用。

【發明內容】

【0009】本發明的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物，以及它們的互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式和可藥用的鹽，以及代謝產物和代謝前體或前藥。



(I)

其中：

A 爲 -CR' 或 N；

R' 爲氫原子、鹵素、烷基、環烷基或雜環基，其中該烷基、環烷基或雜環基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、烷基、烷氧基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

Z¹ 或 Z² 各自獨立地爲烷基；或者，Z¹ 和 Z² 與其相連接的 C 原子一起形成一個環烷基或雜環基；

R¹ 或 R² 各自獨立地選自 S 或 O；

R³ 選自烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 -S(O)_mR⁶，其中該烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)OR⁸ 或 -C(O)OR⁶ 的取代基所取代；其中該烷基進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)OR⁸ 或 -C(O)OR⁶ 的取代基所取代，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、

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

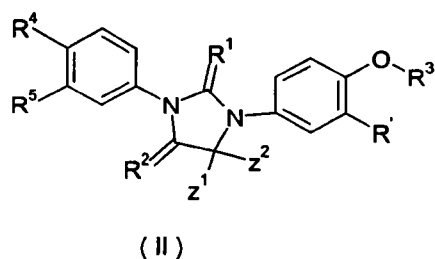
R^4 或 R^5 各自獨立地選自氰基、硝基、烷基、鹵代烷基、羥基、鹵素、烷氧基或鹵代烷氧基；

R^6 為氫原子、烷基、烯基、炔基、羥基、鹵素、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、胺基、側氧基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^7 或 R^8 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、胺基、側氧基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

m 為 0、1 或 2。

【0010】在本發明的一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽：



其中 R' 為氫原子或鹵素， Z^1 、 Z^2 、 $R^1 \sim R^5$ 的定義如通式(I)中所述。

【0011】在本發明的一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 A 為 N。

【0012】在本發明的一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 A 為 $-CR'$ ； R' 為鹵素。

【0013】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^1 為 S。

【0014】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^2 為 O。

【0015】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 Z^1 或 Z^2 各自獨立地為甲基。

【0016】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所

示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^4 為氰基。

【0017】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^5 為鹵代烷基。

【0018】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^5 為三氟甲基。

【0019】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^3 選自烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、胺基、烷基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；其中該烷基進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地選自氫原子或烷基，其中該烷基視需

要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、胺基、側氧基、烷基、鹵代烷基的取代基所取代；且

m 為 2。

【0020】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^3 為烷基，該烷基進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地選自氫原子或烷基，其中該烷基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、胺基、側氧基、烷基、鹵代烷基的取代基所取代；且

m 為 2。

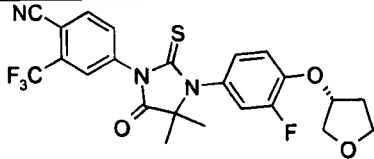
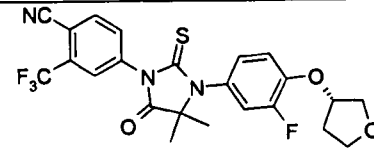
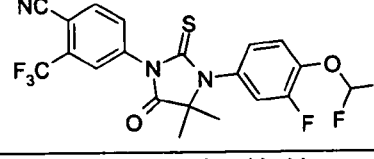
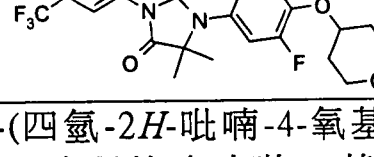
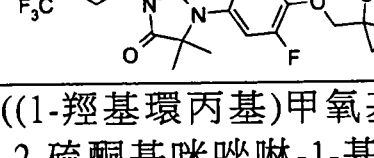
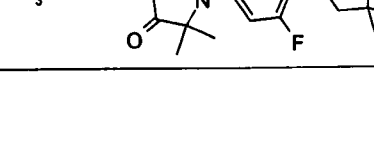
【0021】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^3 為烷基，該烷基進一步被一個或多個羥基所取代。

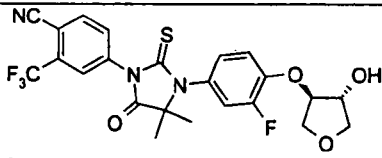
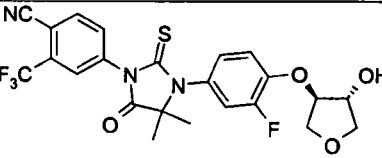
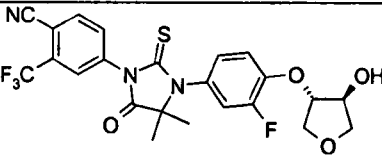
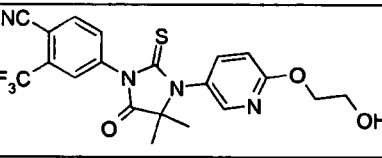
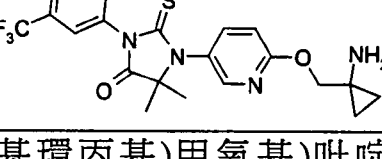
【0022】在本發明的另一個具體實施方案中，一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^3 為雜環基，所述雜環基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、胺基、烷基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

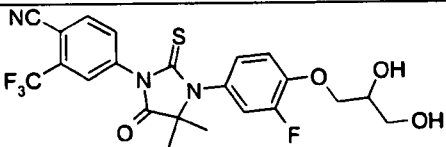
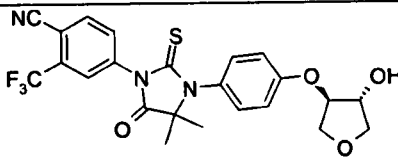
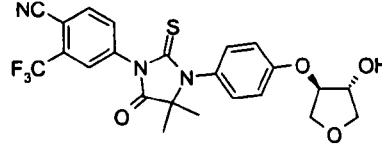
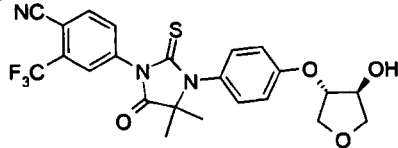
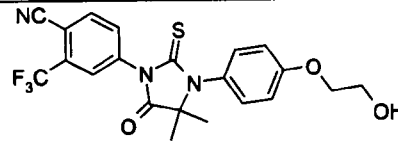
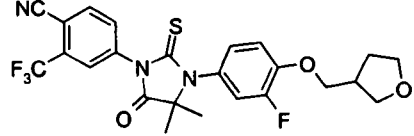
R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地選自氫原子或烷基；且

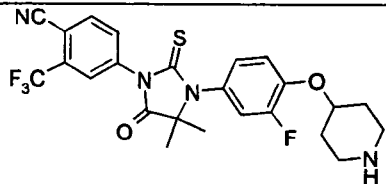
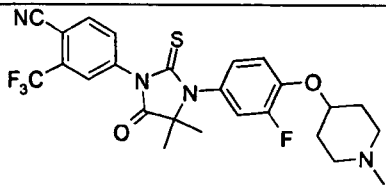
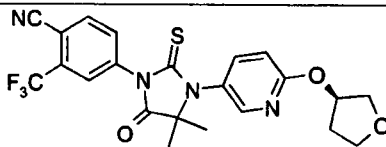
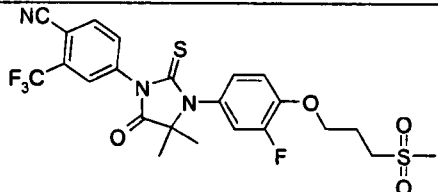
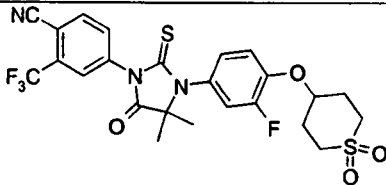
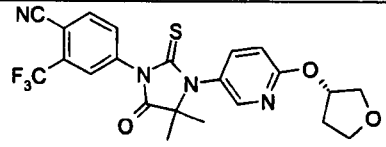
m 為 2。

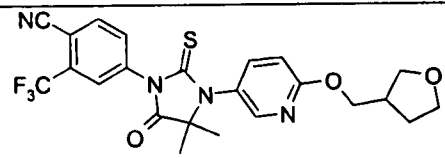
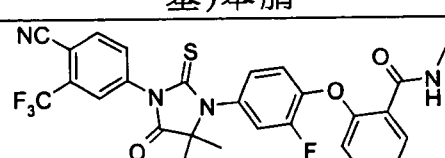
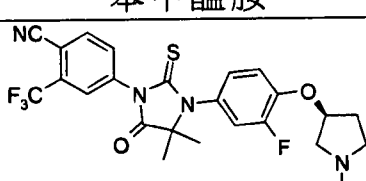
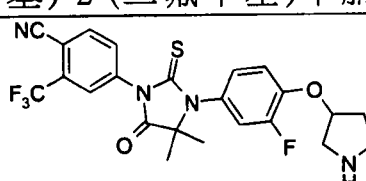
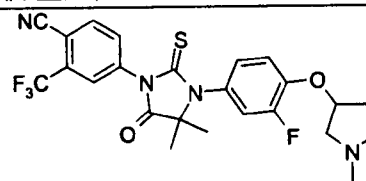
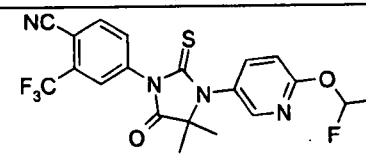
【0023】 本發明的典型化合物包括，但不限於：

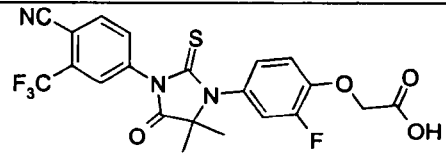
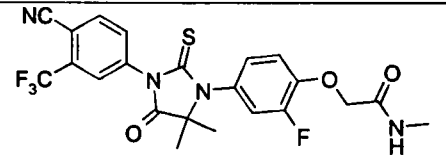
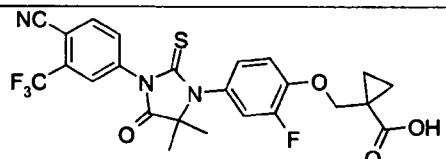
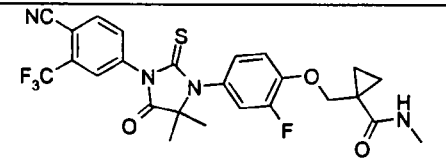
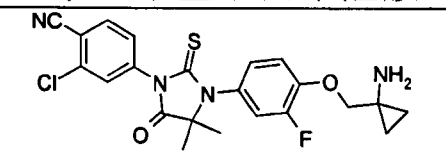
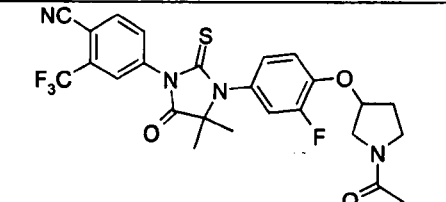
實施例編號	化合物結構與命名
1	
	(<i>R</i>)-4-(3-(3-氟-4-(四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
2	
	(<i>S</i>)-4-(3-(3-氟-4-(四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
3	
	4-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
4	
	4-(3-(3-氟 4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
5	
	4-(3-(3-氟 4-((1-羥基環丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
6	

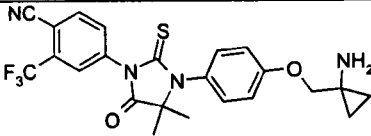
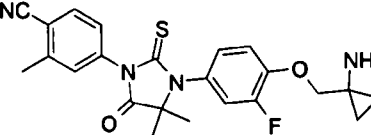
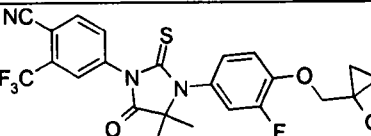
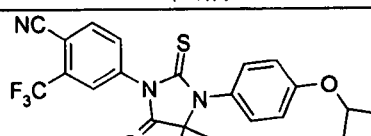
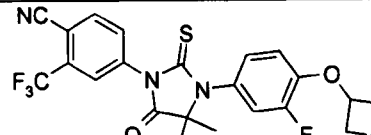
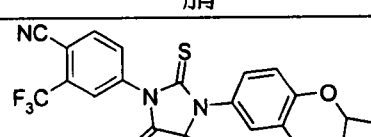
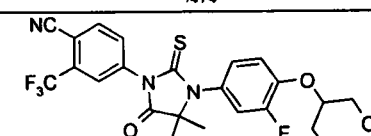
	4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
7	
	4-(3-(3-氟-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> /3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
8	
	4-(3-(3-氟-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
9	
	4-(3-(3-氟-4-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
10	
	4-(3-(6-(2-羥乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
11	
	4-(3-(6-((1-胺基環丙基)甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
12	
	4-(3-(3-氟-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

13	
	4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
14	
	4-(3-(4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> /3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
15	
	4-(3-(4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
16	
	4-(3-(4-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
17	
	4-(3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
18	
	4-(3-(3-氟-4-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

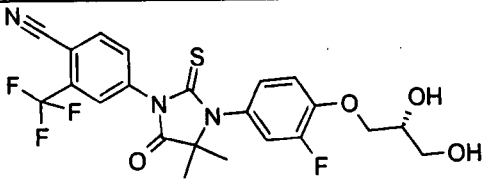
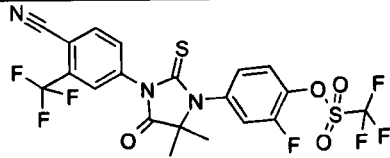
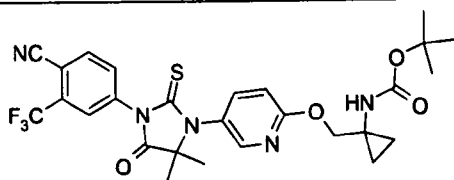
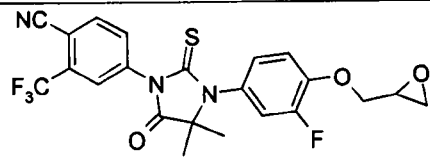
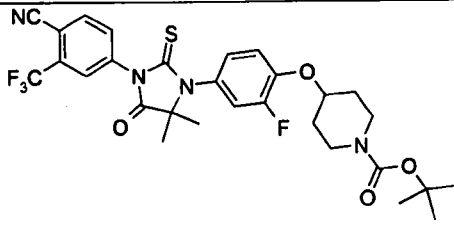
19	
	4-(3-(3-氟-4-(吡啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
20	
	4-(3-(3-氟-4-(1-甲基吡啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
21	
	(R)-4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
22	
	4-(3-(3-氟-4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
23	
	4-(3-(3-氟-4-(四氢-1-二侧氧基噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
24	
	(S)-4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-(四氢呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

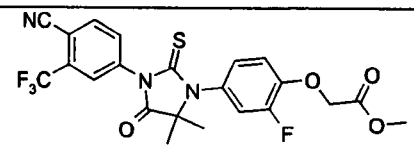
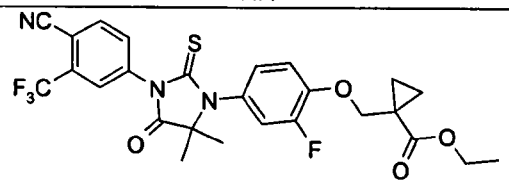
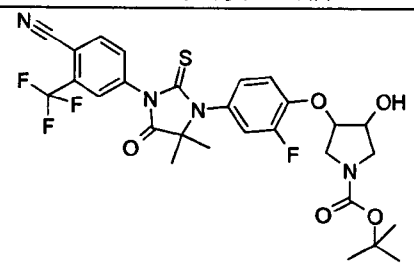
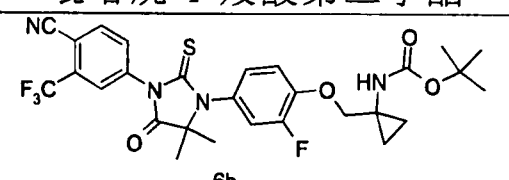
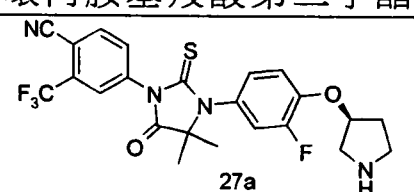
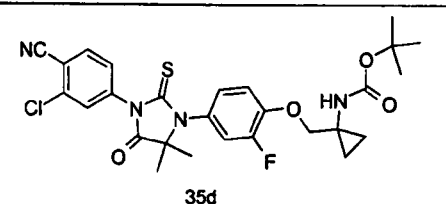
25	
	4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
26	
	2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基苯甲酰胺
27	
	(S)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
28	
	4-(3-(3-氟-4-(四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
29	
	4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氢吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
30	
	4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

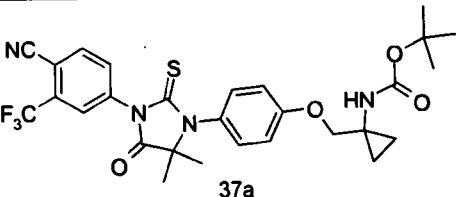
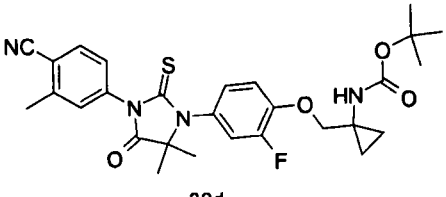
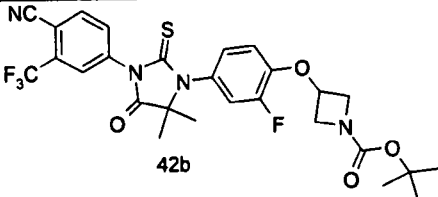
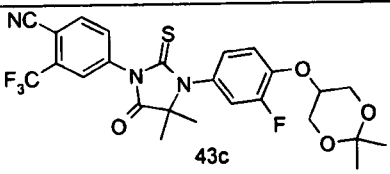
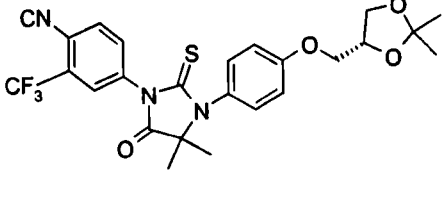
31	
	2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸
32	
	2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基乙醯胺
33	
	1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸
34	
	1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)-N-甲基環丙甲醯胺
35	
	4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈
36	
	4-(3-(4-(1-乙醯基四氫吡咯-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

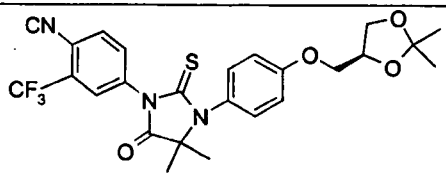
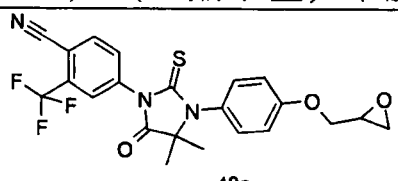
37	
	4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
38	
	4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈
39	
	4-(3-(4-((1-氰基環丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
40	
	4-(4,4-二甲基-3-(4-(氧雜環丁烷-3-氧基)苯基)-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
41	
	4-(3-(3-氟-4-(氧雜環丁烷-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
42	
	4-(3-(4-(氮雜環丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
43	

	4-(3-(4-(1,3-二羟基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
44	
	(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
45	
	(R)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
46	
	4-(3-(4-((1-乙酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
47	
	4-(3-(3-氟-4-((4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
48	
	4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
49	

	(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
50	
	(R)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
51	
	4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯基 三氟甲磺酸酯
11a	
	1-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)环丙基胺基羧酸第三丁酯
13a	
	4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
19b	
	4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

31a	
	2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯
33b	
	1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸乙酯
46b	
	3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯
6b	
	1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯
27a	
	(S)-4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
35d	

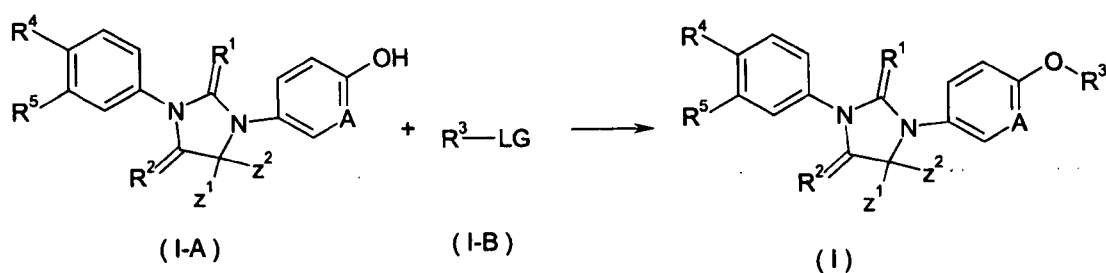
	1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯
37a	 37a
	1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯
38d	 38d
	1-((4-(3-(4-氰基-3-甲苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯
42b	 42b
	3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯
43c	 43c
	4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
44a	 44a

	(R)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基) 苯腈
45a	 45a
	(S)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基) 苯腈
48a	 48a
	4-(4,4-二甲基-3-(4-(環氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基) 苯腈

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽。

【0024】本發明還提供合成化合物的中間體，如上所述的化合物 11a，13a，19b，31a，33b，46b，6b、27a、35d、37a、38d、42b、43c、44a、45a、48a，可以做為合成相應化合物的中間體。例如 11a 可以做為合成化合物 11 的中間體，13a 可以做為合成化合物 13 的中間體，其他類推。

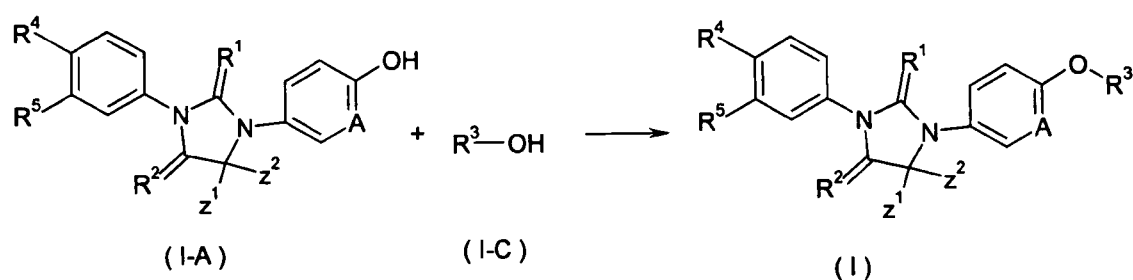
【0025】本發明涉及一種製備如上所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的方法，該方法包括以下步驟：



通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在鹼性條件下反應，得到通式(I)化合物；

其中：LG 為離去基團，較佳為鹵素或對甲苯磺醯氧基；A、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 至 R^5 的定義如通式(I)中所述。

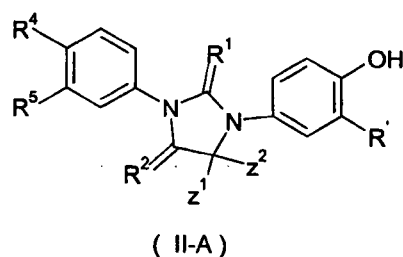
【0026】本發明涉及一種製備如上所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的方法，該方法包括以下步驟：



通式(I-A)化合物和通式(I-C)化合物在三苯基磷或三正丁基磷、偶氮二羧酸酯(較佳為 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二羧酸二異丙酯)存在下，發生縮合反應得到通式(I)化合物；

其中：A、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 至 R^5 的定義如通式(I)中所述。

【0027】本發明涉及一種通式(IIA)所示的化合物：



可作為合成通式(II)所示的化合物的中間體，其中：

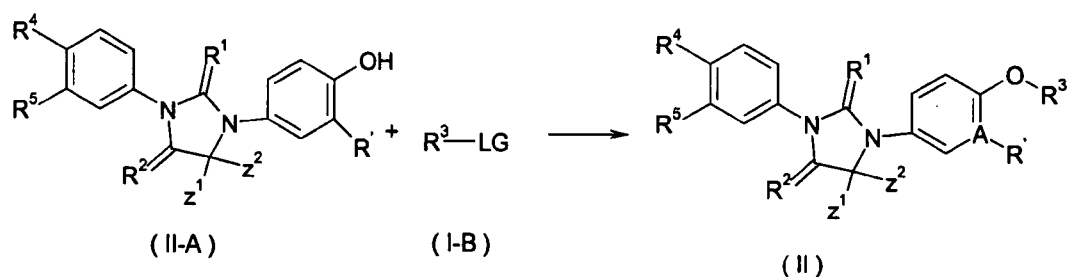
R' 為氫原子、鹵素、烷基、環烷基或雜環基，其中該烷基、環烷基或雜環基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、烷基、烷氧基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；R' 較佳為氫原子或鹵素；

Z¹ 或 Z² 各自獨立地為烷基；或者，Z¹ 和 Z² 與其相連接的 C 原子一起形成一個環烷基或雜環基；

R¹ 或 R² 各自獨立地選自 S 或 O；且

R⁴ 或 R⁵ 各自獨立地選自氰基、硝基、烷基、鹵代烷基、羥基、鹵素、烷氧基或鹵代烷氧基。

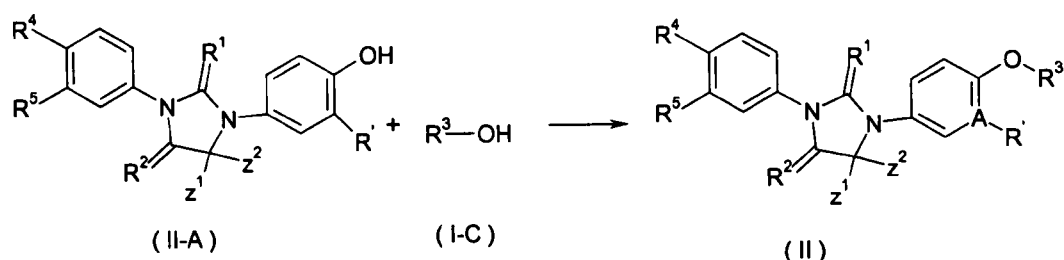
【0028】本發明涉及一種製備如上所述的通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的方法，該方法包括以下步驟：



通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在鹼性條件下反應，得到通式(II)化合物；

其中：LG 為離去基團，較佳為鹵素或對甲苯磺醯氧基；A、 Z^1 、 Z^2 、 R' 、 R^1 至 R^5 的定義如通式(I)中所述。

【0029】本發明涉及一種製備如上所述的通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的方法，該方法包括以下步驟：



通式(I-A)化合物和通式(I-C)化合物在三苯基磷或三正丁基磷、偶氮二羧酸酯(較佳為 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二羧酸二異丙酯)存在下，發生縮和反應得到通式(II)化合物；

其中：A、 Z^1 、 Z^2 、 R' 、 R^1 ~ R^5 的定義如通式(I)中所述。

【0030】進一步，本發明的另一方面涉及一種醫藥組成物，其含有治療有效劑量的如通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽和其可藥用的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0031】本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備雄激素受體調節劑中的用途。

【0032】本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、

混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備雄激素受體拮抗劑中的用途。

【0033】本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物，其作為調節雄激素受體活性的藥物；較佳作為拮抗雄激素受體活性的藥物。

【0034】本發明的另一方面涉及一種體外調節雄激素受體活性的方法，較佳為體外拮抗雄激素受體活性的方法，該方法包括給予受試體(如待檢測細胞、病體取樣，所述的取樣來源病體不限於人，也可以是動物)，有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物。如採用常規方法進行檢測試劑盒的製備。

【0035】本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備治療或預防由雄激素受體介導的病症的藥物中的用途，其中由雄激素受體介導的病症選自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脫髮、神經性厭食症、乳腺癌、痤瘡、男性性功能障礙、愛滋病或惡病質的病症，較佳為乳腺癌或前列腺癌，更佳為前列腺癌，最佳為激素敏感的前列腺癌或激素難治的前列腺癌。

【0036】本發明的另一方面涉及一種治療或預防由雄激素受體介導的病症的方法，其中由雄激素受體介導的病症選自前列腺

癌、前列腺增生、多毛症、脫髮、神經性厭食症、乳腺癌、痤瘡、男性性功能障礙、愛滋病或惡病質的病症，較佳為乳腺癌或前列腺癌，更佳為前列腺癌，最佳為激素敏感的前列腺癌或激素難治的前列腺癌，該方法包括給予需要治療的患者有效治療量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物。

【0037】本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物，其作為治療或預防由雄激素受體介導的病症的藥物，其中由雄激素受體介導的病症選自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脫髮、神經性厭食症、乳腺癌、痤瘡、男性性功能障礙、愛滋病或惡病質的病症，較佳為乳腺癌或前列腺癌，更佳為前列腺癌，最佳為激素敏感的前列腺癌或激素難治的前列腺癌。

【0038】本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於男性避孕的藥物中的用途。

【0039】本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物，其作為男性避孕的藥物。

【0040】本發明的另一方面涉及一種使男性避孕的方法，其

包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物。

發明的詳細說明

【0041】除非有相反陳述，否則下列用在說明書和權利要求書中的術語具有下述含義。

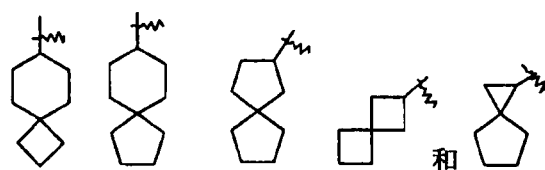
【0042】“烷基”指飽和的脂族烴基團，包括 1 至 20 個碳原子的直鏈和支鏈基團。較佳含有 1 至 10 個碳原子的烷基，更佳含有 1 至 6 個碳原子的烷基。非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、

正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

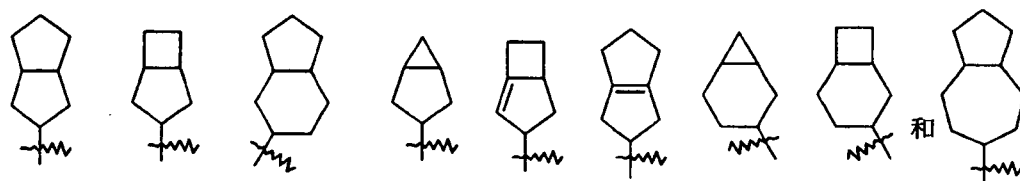
【0043】“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包括 3 至 20 個碳原子，較佳包括 3 至 12 個碳原子，更佳環烷基環包含 3 至 10 個碳原子，最佳環烷基環包含 3 至 6 個碳原子。單環環烷基的非限制性實施例包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。

【0044】“螺環烷基”指 5 至 20 員，單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或

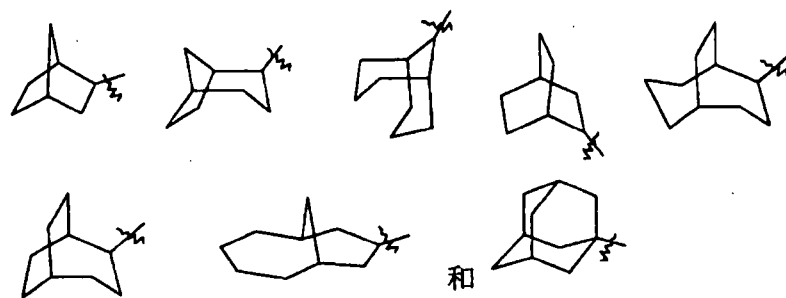
5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實施例包含



【0045】“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實施例包含



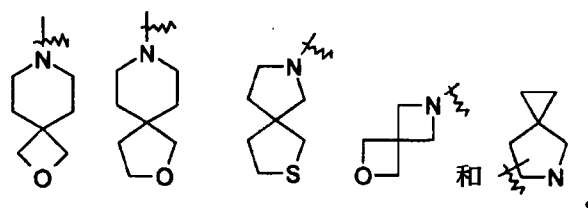
【0046】“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實施例包含



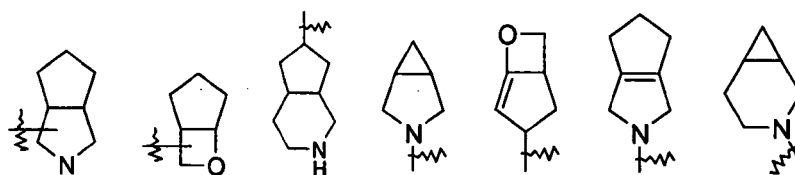
該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實施例包括茛滿基、四氫萘基、苯並環庚烷基等。環烷基可以是視需要取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

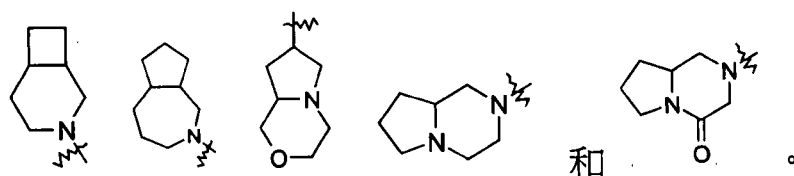
【0047】“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包括 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的環部分，其餘環原子為碳。較佳包括 3 至 12 個環原子，其中 1 至 4 個是雜原子，更佳雜環烷基環包含 3 至 10 個環原子，最佳雜環烷基環包含 4 至 6 個環原子。單環雜環基的非限制性實施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氫呋喃基、1,1-二側氧基-四氫噻喃基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基等。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

【0048】“螺雜環基”指 5 至 20 員，單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實施例包含

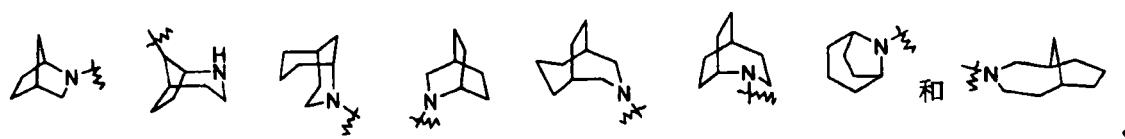


【0049】“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實施例包含

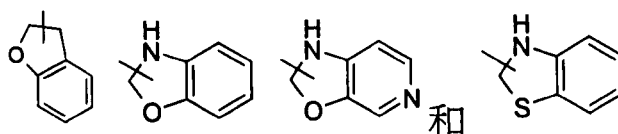




【0050】“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子或多環雜環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實施例包含：

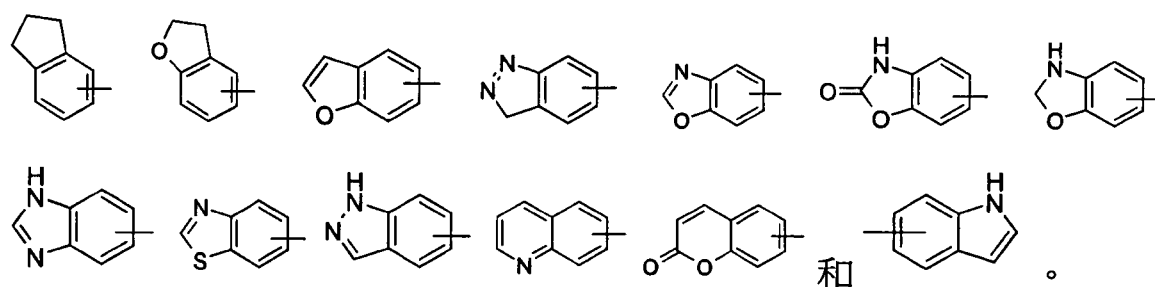


所述雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，非限制性實施例包含：



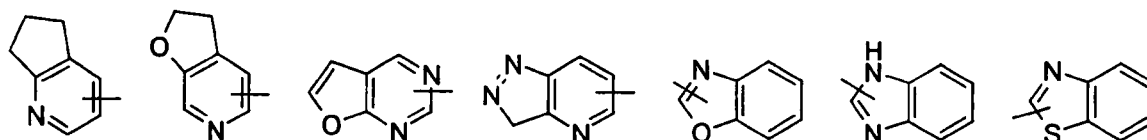
等。雜環基可以是視需要取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

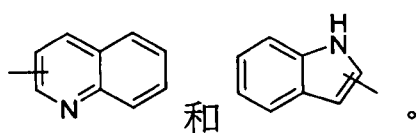
【0051】“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員的芳基，更佳為苯基和萘基，最佳為苯基。所述芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，非限制性實施例包含：



芳基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

【0052】“雜芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 5 至 14 員全碳單環或稠合多環基團，進一步包含 1 至 4 個雜原子的，其中雜原子選自一個或多個氧、硫或氮。較佳為 5 至 10 員的雜芳基，更佳為 5 員至 6 員的雜芳基，甚至更佳為呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，非限制性實施例包含：





【0053】雜芳基可以是視需要取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

【0054】術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，較佳為 C_{2-6} 烯基，更佳為 C_{2-4} 烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

【0055】術語“炔基”指至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵組成的如上所定義的烷基，較佳 C_{2-6} 炔基，更佳為 C_{2-4} 炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、

側氧基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

【0056】“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的環烷基)，其中烷基、環烷基的定義如上所述。非限制性實施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。烷氧基可以是視需要取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自為烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

【0057】“羥烷基”指-(烷基)-OH，其中烷基的定義如上所述

【0058】“鹵代烷基”指烷基被一個或多個鹵素取代，其中烷基的定義如上所述。

【0059】“羥基”指-OH 基團。

【0060】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0061】“胺基”指- NH_2 。

【0062】“氰基”指-CN。

【0063】“硝基”指- NO_2 。

【0064】“側氧基”指=O。

【0065】“羧基”指- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

【0066】“羧酸酯基”指- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ (烷基)或(環烷基)，其中烷基、環烷基的定義如上所述。

【0067】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0068】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0069】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

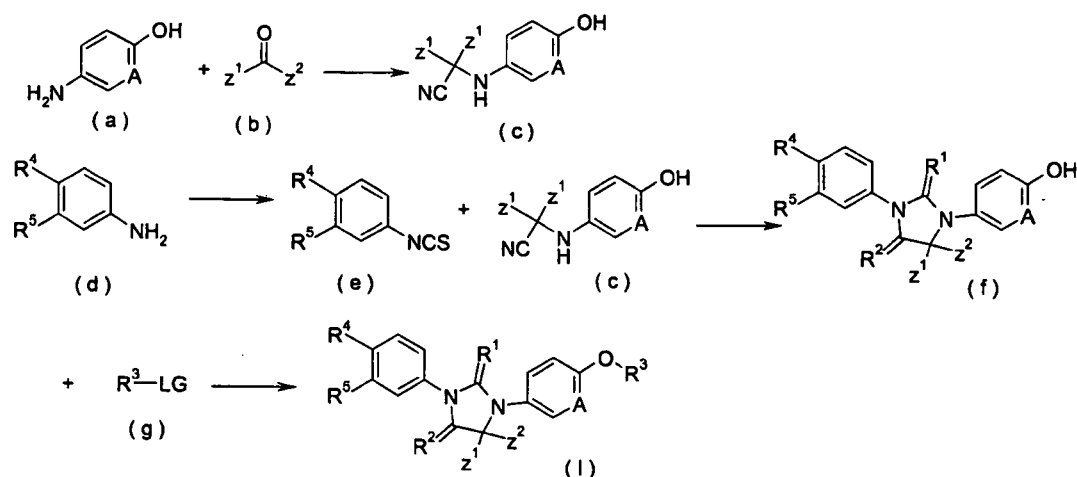
【0070】 m 和 R^6 至 R^8 的定義如通式(I)化合物中所述。

本發明化合物的合成方法

【0071】為了完成本發明的目的，本發明採用如下技術方案：

【0072】本發明通式(I)所述的化合物或其互變異構體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用鹽的製備方法，該方法包括以下步驟：

方案一：



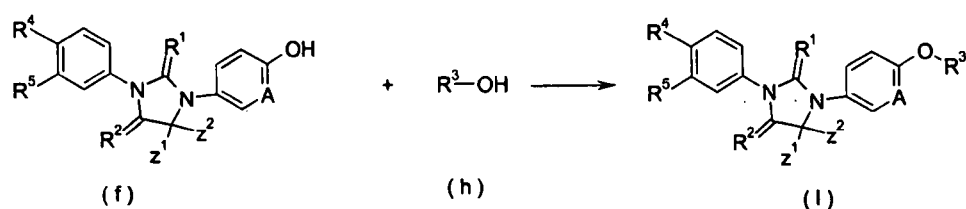
【0073】胺基化合物(a)在溶劑中與酮(b)、三甲基氰矽烷在三氟甲磺酸三甲基矽酯存在下反應得到氰基化合物(c)；苯胺化合物(d)在溶劑中與硫光氣反應得到異硫氰基苯環化合物(e)；異硫氰基苯環化合物(e)在溶劑中與氰基化合物(c)進行環合反應，並在酸性條件下水解得到硫酮基咪唑啉化合物(f)；硫酮基咪唑啉化合物(f)在鹼性條件下溶劑中與 LG 取代的 R^3 化合物(g)反應得到通式(I)化合物。其中 LG 為離去基團，較佳為鹵素或對甲苯磺醯氧基；A、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 至 R^5 的定義如通式(I)中所述。

【0074】酸性條件的試劑包括但不限於三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸或甲磺酸，較佳為鹽酸。

【0075】鹼性的條件包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二甲基甲醯胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀或四丁基溴化銨；該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸銨，較佳為碳酸銨，碳酸鉀或氫氧化鉀。

【0076】所用溶劑包括但不限於醋酸、乙醇、四氫呋喃、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、正己烷、丙酮、甲醇、水，乙腈、二氯甲烷、甲苯，N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺。

方案二：

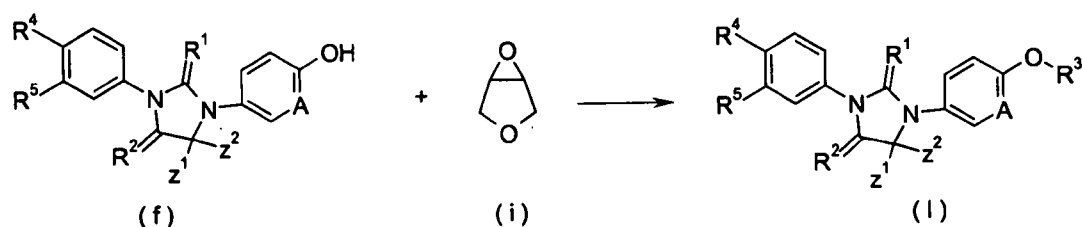


【0077】硫酮基咪唑啉化合物(f)與羟基取代的 R^3 化合物(h)在溶劑中、在三苯基磷或三正丁基磷、偶氮二羧酸衍生物(較佳為1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二羧酸二異丙酯)存在下，發生縮和反應得到通式(I)化合物。其中 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 至 R^5 的定義如通式(I)中所述。

【0078】鹼性的條件包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二甲基甲醯胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀或四丁基溴化銨；該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸銨，較佳為碳酸銨，碳酸鉀或氫氧化鉀。

【0079】所用溶劑包括但不限於醋酸、乙醇、四氫呋喃、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、正己烷、丙酮、甲醇、水，乙腈、二氯甲烷、甲苯，N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺。

【0080】進一步，本發明的方案三：



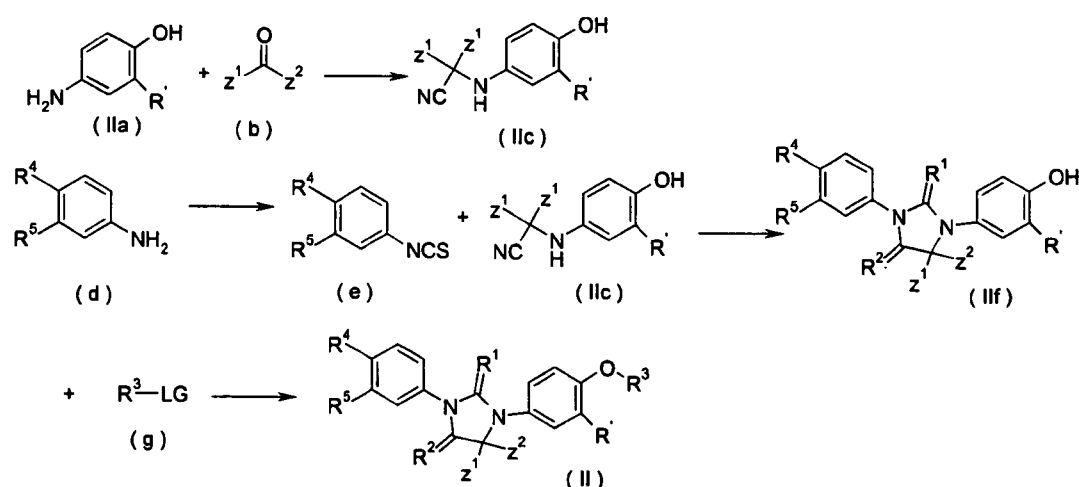
【0081】硫酮基咪唑啉化合物(f)在鹼性條件下溶劑中與 3,4-環氧四氫呋喃(i)反應得到通式(I)化合物。其中 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 的定義如通式(I)中所述， R^3 為 4-羟基-四氫呋喃。

【0082】鹼性的條件包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二甲基甲醯胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀或四丁基溴化銨；該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸銨，較佳為碳酸銨，碳酸鉀或氫氧化鉀。

【0083】所用溶劑包括但不限於醋酸、乙醇、四氫呋喃、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、正己烷、丙酮、甲醇、水，乙腈、二氯甲烷、甲苯，N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺。

【0084】本發明通式(II)該化合物或其互變異構體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、混合物形式、及其可藥用鹽的製備方法，該方法包括以下步驟：

方案四：



【0085】胺基化合物(IIa)在溶劑中與酮(b)、三甲基氰矽烷在三氟甲磺酸三甲基矽酯存在下反應得到氰基化合物(IIc)；苯胺化合物(d)在溶劑中與硫光氣反應得到異硫氰基苯環化合物(e)；異硫氰基苯環化合物(e)在溶劑中與氰基化合物(IIc)進行環合反應，並在酸性條件下水解得到硫酮基咪唑啉化合物(IIf)；硫酮基咪唑啉化合物(IIf)在鹼性條件下溶劑中與 LG 取代的 R³ 化合物(g)反應得

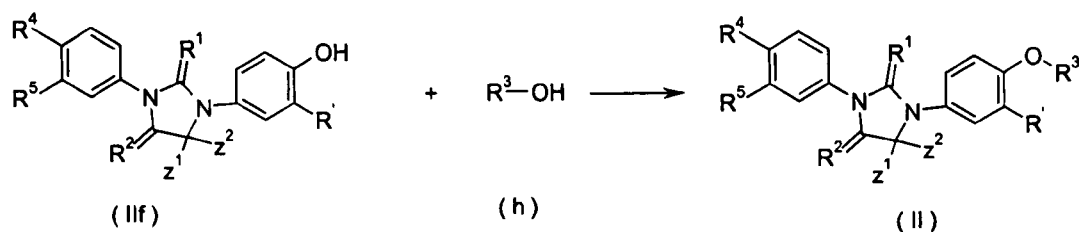
到通式(II)化合物。其中 LG 為離去基團，較佳為鹵素或對甲苯磺醯氧基； Z^1 、 Z^2 、 R' 、 $R^1 \sim R^5$ 的定義如通式(II)中所述。

【0086】酸性條件的試劑包括但不限於三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸或甲磺酸，較佳為鹽酸。

【0087】鹼性的條件包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二甲基甲醯胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀或四丁基溴化銨；該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸銨，較佳為碳酸銨，碳酸鉀或氫氧化鉀。

【0088】所用溶劑包括但不限於醋酸、乙醇、四氫呋喃、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、正己烷、丙酮、甲醇、水，乙腈、二氯甲烷、甲苯，N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺。

方案五：



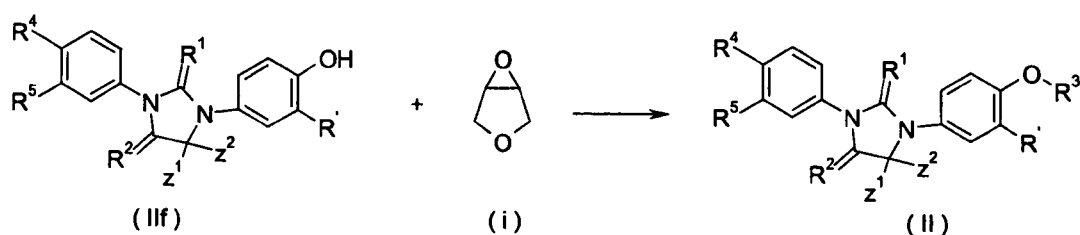
【0089】硫酮基咪唑啉化合物(IIf)與羥基取代的 R^3 化合物(h)在溶劑中、在三苯基磷或三正丁基磷、偶氮二羧酸衍生物(較佳為1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二羧酸二異丙酯)存在下，發生縮和反應得到通式(II)化合物。其中 Z^1 、 Z^2 、 R' 、 $R^1 \sim R^5$ 的定義如通式(II)中所述。

【0090】鹼性的條件包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二甲基甲醯胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀或四丁基溴化銨；該無機鹼類包括但不限於

氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸銨，較佳為碳酸銨，碳酸鉀或氫氧化鉀。

【0091】所用溶劑包括但不限於醋酸、乙醇、四氫呋喃、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、正己烷、丙酮、甲醇、水，乙腈、二氯甲烷、甲苯，*N,N*-二甲基甲醯胺或 *N,N*-二甲基乙醯胺。

【0092】進一步，本發明的方案六：



【0093】硫酮基咪唑啉化合物(II f)在鹼性條件下溶劑中與3,4-環氧四氫呋喃(i)反應得到通式(II)化合物。其中 Z¹、Z²、R'、R¹、R²、R⁴、R⁵的定義如通式(II)中所述，R³為4-羥基-四氫呋喃。

【0094】鹼性的條件包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、*N,N*-二甲基甲醯胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀或四丁基溴化銨；該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸銨，較佳為碳酸銨，碳酸鉀或氫氧化鉀。

【0095】所用溶劑包括但不限於醋酸、乙醇、四氫呋喃、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、正己烷、丙酮、甲醇、水，乙腈、二氯甲烷、甲苯，*N,N*-二甲基甲醯胺或 *N,N*-二甲基乙醯胺。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0096】以下結合實施例用於進一步描述本發明，但這些實

施例並非限制著本發明的範圍。

【0097】本發明實施例中未注明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。未注明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

實施例

【0098】化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0099】MS 的測定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)質譜儀(生產商: Thermo, 型號: Finnigan LCQ advantage MAX)。

【0100】HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀(Sunfire C18 150×4.6mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀(Gimini C18 150×4.6mm 色譜管柱)。

【0101】激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的測定用 NovoStar 酶標儀(德國 BMG 公司)。

【0102】薄層色譜矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm 至 0.2 mm，薄層色譜分離純化產品採用的規格是 0.4 mm 至 0.5 mm。

【0103】管柱色譜一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0104】本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已

知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶遠化學科技 (Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

【0105】Oxone 試劑指 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ 。

【0106】實施例中無特殊說明，反應能夠均在氫氣氛或氮氣氛下進行。

【0107】氫氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣或氮氣氣球。

【0108】氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

【0109】加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

【0110】氫化反應通常抽真空，充入氫氣，重複操作 3 次。

【0111】實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

【0112】實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 $20^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ 。

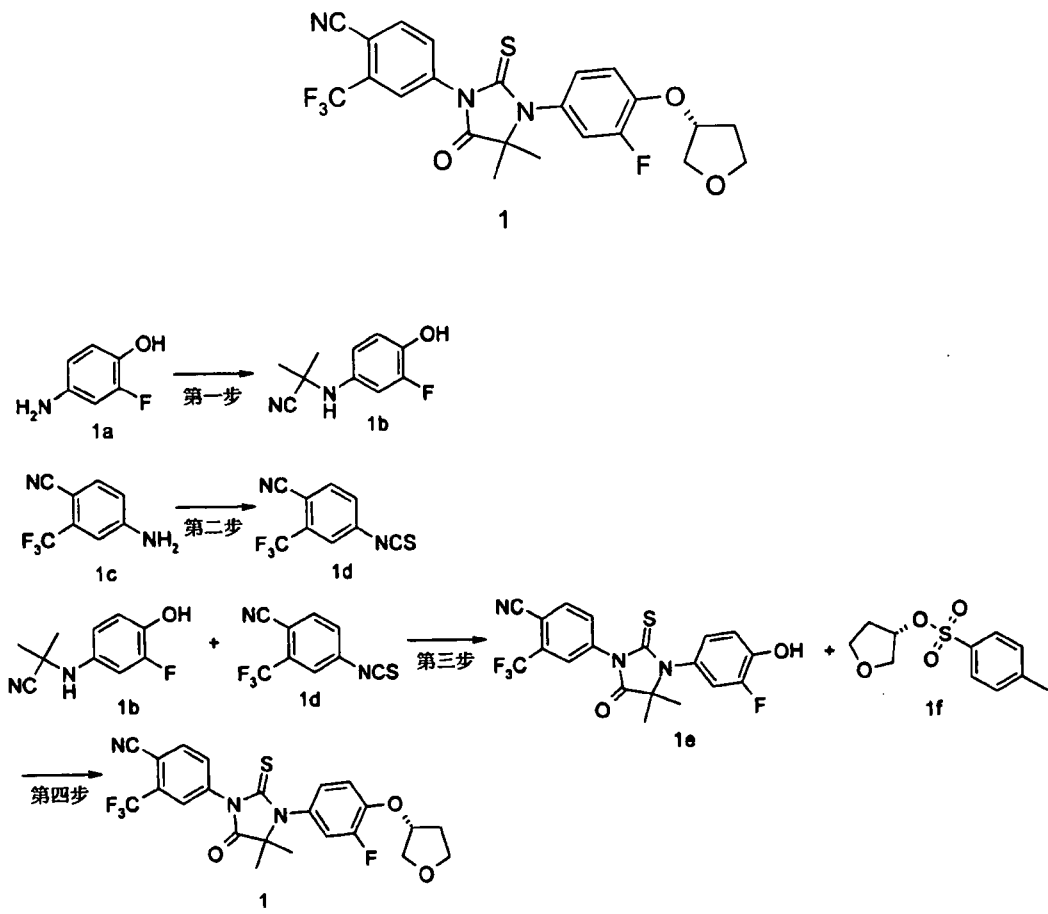
【0113】實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法 (TLC)，反應所使用的展開劑的體系有：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正己烷和乙酸乙酯體系，C：石油醚和乙酸乙酯體系，D：丙酮，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節。

【0114】純化化合物採用的管柱色譜的洗脫劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正己烷和乙酸乙酯體系，C：二氯甲烷和丙酮體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸

等鹼性或酸性試劑進行調節，D：正己烷和二氯甲烷體系，E：石油醚和乙酸乙酯體系。

實施例 1

(R)-4-(3-(3-氟-4-(四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫
酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

2-(3-氟-4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈

【0115】將 4-胺基-2-氟苯酚 1a (6 g, 0.05 mol)溶解於 90 mL 丙酮和二氯甲烷(V/V=1:2)混合溶劑中，加入三甲基氰矽烷(9.4 mL, 0.07 mol)和三氟甲磺酸三甲基矽酯(0.4 mL, 2.30 mmol)，攪拌反應 2.5 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(3-氟-4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈



1b (7.02 g, 棕色固體), 產率: 76.6%。

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

第二步

4-異硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈

【0116】將 4-胺基-2-(三氟甲基)苯腈 1c (10 g, 0.05 mol) 溶解於 60 mL 正己烷和水(V/V=1:1)混合溶劑中, 冰浴 0~5°C 下加入硫光氣(4.6 mL, 0.06 mol), 加完後撤去冰浴, 升至室溫反應 12 小時。補加硫光氣(3.0 mL, 0.04 mol), 繼續反應 24 小時。靜置分層, 水層用正己烷和乙酸乙酯(V/V=10:1)混合溶劑(50 mL)萃取, 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮得到標題產物 4-異硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈 1d (10 g, 淺棕色油狀物), 產率: 80.8%。

第三步

4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0117】將 2-(3-氟-4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈 1b (3 g, 15 mmol) 和 4-異硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈 1d (4.20 g, 18 mmol) 溶解於 50 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中, 攪拌反應 3 小時。加入 30 mL 甲醇和 30 mL 2 *M* 鹽酸, 升至 70°C 反應 2 小時。冷卻至室溫, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (6 g, 白色固體), 產率: 91.7%。

MS m/z (ESI): 424.3 [M+1]

第四步

(*R*)-4-(3-(3-氟-4-(四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

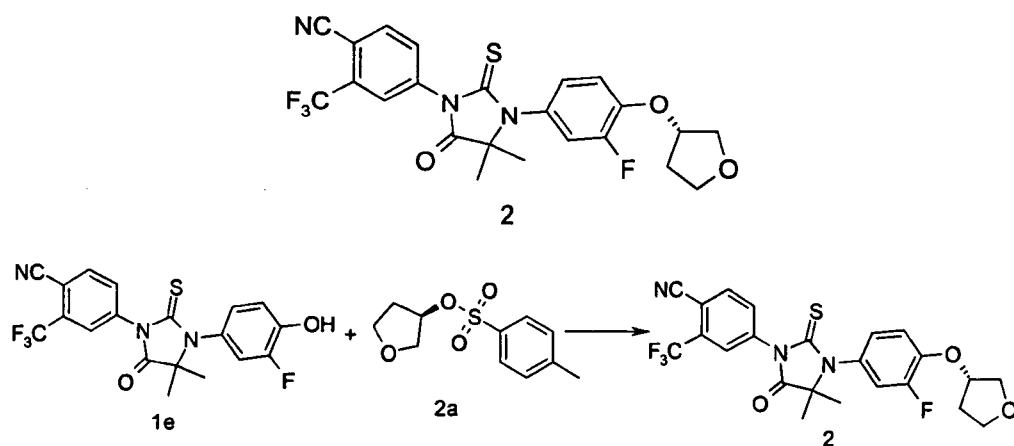
【0118】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (80 mg, 0.19 mmol)置於反應瓶中，依次加入(*S*)-四氫呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 1f (92 mg, 0.38 mmol，採用專利申請“US2003/153752 A1”公開的方法製備而得)，碳酸鉀(186 mg, 0.57 mmol)和 1 mL *N,N*-二甲基乙醯胺，升至 50°C 反應 3 小時。冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(*R*)-4-(3-(3-氟-4-(四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1 (63 mg, 白色固體)，產率：67.6%。

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 3H), 5.00-5.03 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

實施例 2

(*S*)-4-(3-(3-氟-4-(四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0119】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯胺 1e (80 mg, 0.19 mmol)置於反應瓶中，依次加入(R)-四氫呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 2a (92 mg, 0.38 mmol，採用公知的方法文獻 “*Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 54(12), 4092-4108” 製備而得)，碳酸鉍(186 mg, 0.57 mmol)和 3 mL *N,N*-二甲基乙醯胺，升至 60℃ 反應 2 小時。冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 (S)-4-(3-(3-氟-4-(四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯胺 2 (73 mg, 淺黃色固體)，產率：77.9%。

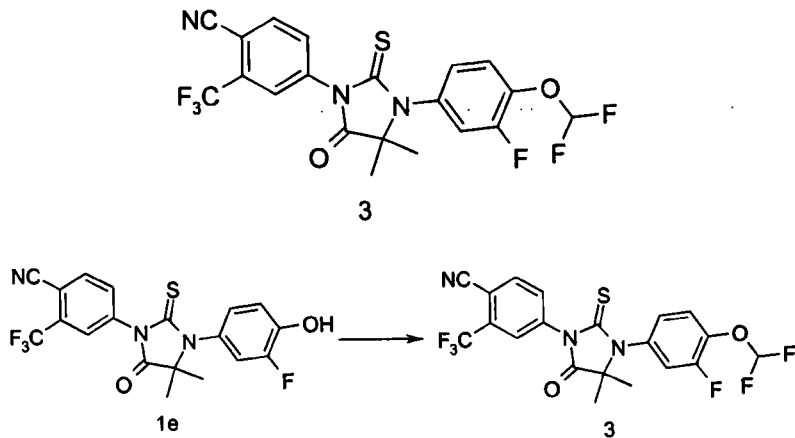
MS *m/z* (ESI): 494.4 [*M*+1]

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

實施例 3

4-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑

啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

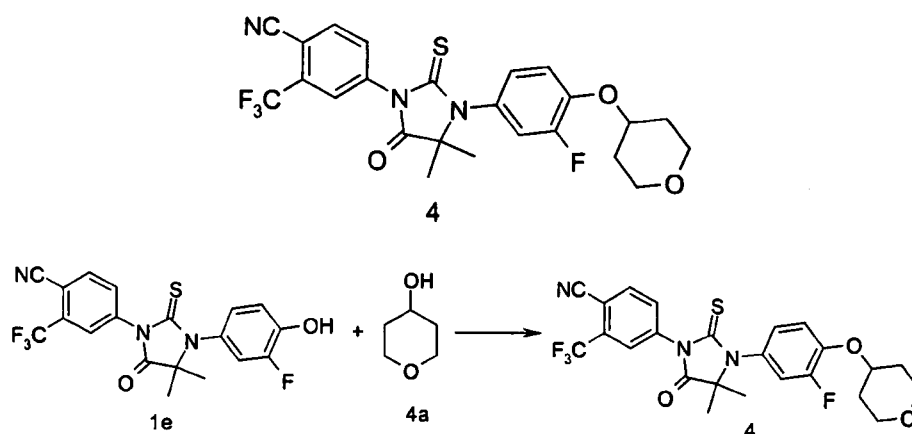


【0120】 將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (300 mg, 0.71 mmol)溶解於 10 mL 乙腈和水(V/V=1:1)混合溶劑中，冰浴 0℃ 下依次加入氫氧化鉀 (79 mg, 1.42 mmol)和溴氟甲基磷酸二乙酯(0.15 mL, 0.85 mmol)，升至室溫反應 12 小時。加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，依次用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 D 和薄層色譜法以展開劑體系 D 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 3 (90 mg, 白色固體)，產率：26.8%。

MS m/z (ESI): 474.3 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.66 (t, 1H), 1.62 (s, 6H)

實施例 4

4-(3-(3-氟 4-(四氫-2H-吡喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



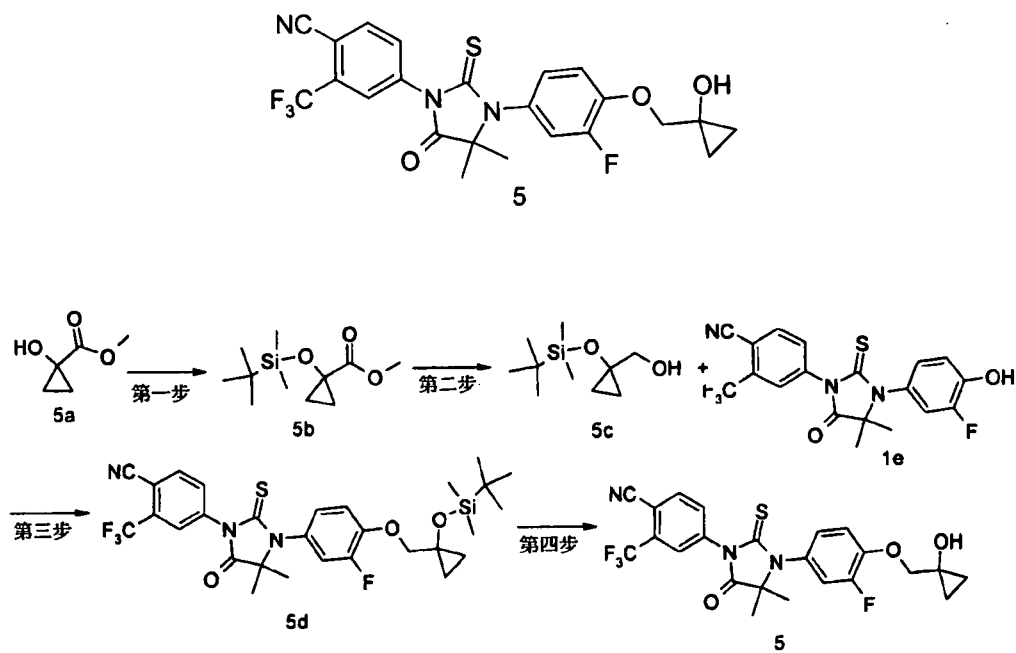
【0121】將 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 **1e** (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入四氫-2*H*-吡喃-4-醇 **4a** (29 mg, 0.28 mmol，採用專利申請“US2011/71196 A1”公開的方法製備而得)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 10 mL 甲苯，加入三正丁基磷(94 μ L, 0.38 mmol)，升至 50°C 反應 3 小時。減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟 4-(四氫-2*H*-吡喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 **4** (82 mg, 白色固體)，產率：68.4%。

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

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

實施例 5

4-(3-(3-氟 4-((1-羟基環丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙羧酸甲酯

【0122】將 1-羥基環丙羧酸甲酯 5a (350 mg, 3.02 mmol)溶解於 30 mL 二氯甲烷中，加入第三丁基二甲基矽氧基(495 mg, 3.30 mmol)和咪唑(306 mg, 4.49 mmol)。攪拌反應 12 小時。加入 20 mL 二氯甲烷，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物粗品 1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙羧酸甲酯 5b (600 mg, 透明油狀物)，產物不經純化直接用於下步反應。

第二步

(1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙)甲醇

【0123】將粗品 1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙羧酸甲酯 5b (600 mg, 2.61 mmol) 溶解於 30 mL 四氫呋喃中，乾冰丙酮浴降至 -40℃，加入二異丁基氫化鋁(7.8 mL, 7.80 mmol)，於 -40℃ 攪拌反應 3 小時。加入 20 mL 水，升至室溫攪拌 10 分鐘淬滅反應。過濾，

濾液用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機層，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物粗品(1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙基)甲醇 5c (500 mg, 透明油狀物)，產物不經純化直接用於下步反應。

第三步

4-(3-(4-((1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0124】將粗品(1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙基)甲醇 5c (47 mg, 0.23 mmol)置於反應瓶中，依次加入 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (80 mg, 0.19 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(77 mg, 0.31 mmol)和 5 mL 甲苯，加入三正丁基膦(61 mg, 0.31 mmol)，升至 50℃ 反應 2 小時。加入少量甲醇溶解，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-((1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 5d (73 mg, 黃色油狀物)，產率：63.3%。

第四步

4-(3-(3-氟 4-((1-羥基環丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

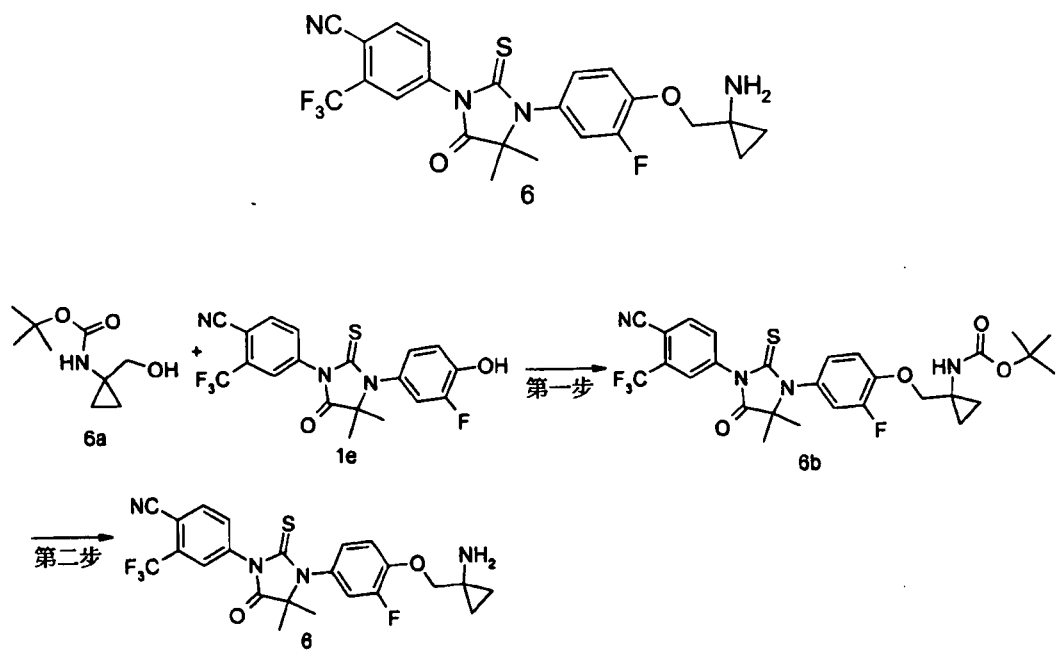
【0125】將 4-(3-(4-((1-(第三丁基二甲基矽氧基)環丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 5d (73 mg, 0.12 mmol)溶解於 7 mL 四氫呋喃中，加入四丁基氟化銨(0.13 mL, 0.13 mmol)，攪拌反應 1 小時。減壓濃縮，加入 5 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL)，合併有機相，用飽和氯化

鈉溶液洗滌(10 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-((1-羥基環丙基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 5 (50 mg, 白色固體)，產率：84.4%。

MS m/z (ESI): 494.4 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)

實施例 6

4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯

【0126】將 1-(羥甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 6a (53 mg, 0.28 mmol)置於反應瓶中，依次加入 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 5 mL 甲苯，加入三正丁基磷(76 mg, 0.38 mmol)，升至 50°C 反應 2 小時。加入少量甲醇溶解，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((4-(3-(4-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 6b (115 mg, 白色固體)，產率：82.3%。

第二步

4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

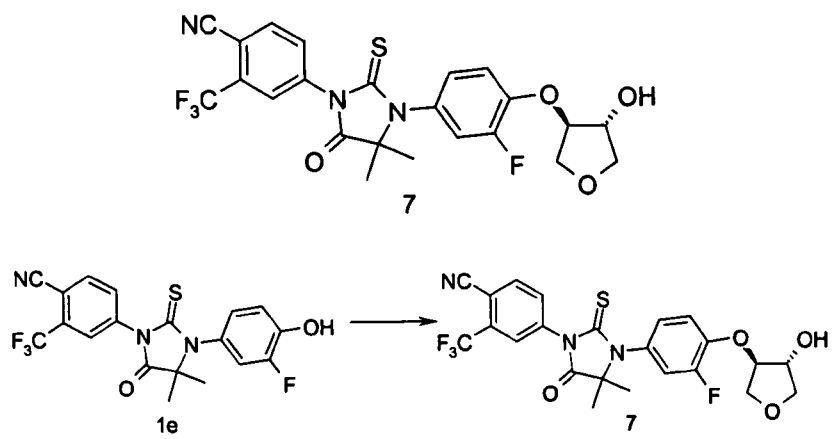
【0127】將 1-((4-(3-(4-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 6b (115 mg, 0.19 mmol)溶解於 4 mL 2 M 鹽酸的甲醇溶液，攪拌反應 4 小時。加入 2 N 的氫氧化鈉水溶液調節 pH 至 7，整除大部分甲醇，用乙酸乙酯 30 mL 萃取，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液壓濃縮得到標題產物 4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 6 (97 mg, 白色固體)，產率：94.7%。

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

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

實施例 7

4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二
甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0128】 將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入 3,4-環氧四氫呋喃(24 mg, 0.28 mmol)，碳酸鉯(115 mg, 0.35 mmol)和 4 mL *N,N*-二甲基乙醯胺。升至 120℃反應 1 小時，補加 3,4-環氧四氫呋喃(100 mg, 1.16 mmol)，120℃繼續反應 1 小時。加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(30 mL)，合併有機相，用水(15 mL×3)和飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法先後以展開劑體系 B 和展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 7 (40 mg, 白色固體)，產率：33.3%。

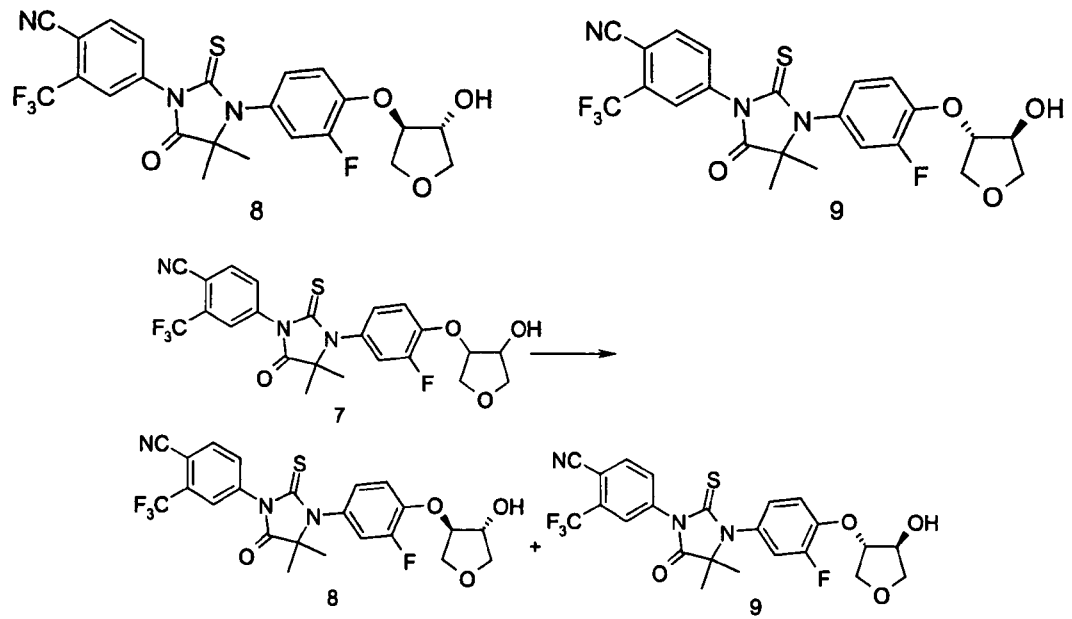
MS m/z (ESI): 510.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.19-7.15 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.52-4.50 (m,

1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)

實施例 8,9

4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈
4-(3-(3-氟-4-((3*S*,4*S*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0129】將 4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-(4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 7 (320 mg, 0.63 mmol)採用手性 HPLC 製備法進行分離(分離條件：手性管柱 CHIRALCEL IC，流動相：正己烷：異丙醇=85：15，流速：15 mL/分鐘)，收集其相應組分，旋轉蒸發除去溶劑，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-((3*R*,4*R*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 8 (130 mg, 0.26 mmol)和 4-(3-(3-氟-4-((3*S*,4*S*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)

苯腈 9 (130 mg , 0.26 mmol)。

8: MS m/z (ESI): 510.3 [M+1], 保留時間 26.958 分鐘, ee 值 > 99.0%。

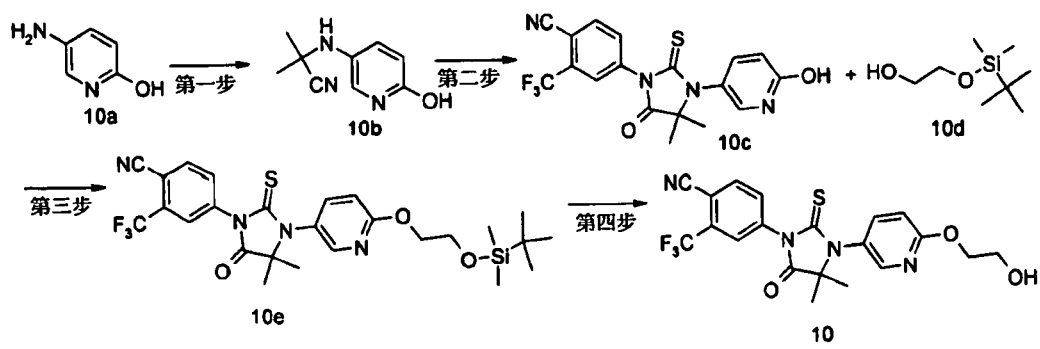
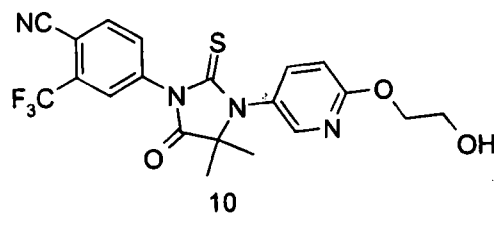
9 : MS m/z (ESI): [M+1], 保留時間 32.291 分鐘, ee 值 > 99.0%。

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

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

實施例 10

4-(3-(6-(2-羥乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

2-(6-羥基吡啶-3-胺基)-2-甲基丙腈

【0130】將 5-胺基吡啶-2-醇 10a (400 mg, 3.63 mmol)溶解於 9 mL 丙酮和二氯甲烷(V/V=1:2)混合溶劑中，加入三甲基氰矽烷(0.7 mL, 5.40 mmol)和三氟甲磺酸三甲基矽酯(33 μ L, 0.18 mmol)，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(6-羥基吡啶-3-胺基)-2-甲基丙腈 10b (507 mg, 棕色固體)，產率：79.5%。

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

第二步

4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-

基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0131】將 2-(6-羥基吡啶-3-胺基)-2-甲基丙腈 10b (167 mg, 0.94 mmol)和 4-胺基-2-(三氟甲基)苯腈 1c (175 mg, 0.94 mmol)溶解於 5 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中，加入硫光氣(72 μ L, 0.94 mmol)，升至 60°C 反應 12 小時，加入 4 mL 甲醇和 2 mL 濃鹽酸。冷卻至室溫，加入 5 mL 飽和氯化鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (200 mg, 灰色固體)，產率：51.9%。

第三步

4-(3-(6-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0132】將 4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮

基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (55 mg, 0.14 mmol)置於反應瓶中，依次加入 2-(第三丁基二甲基矽氧基)乙醇 10d (48 mg, 0.27mmol，採用公知的方法文獻 “*Bioorganic & Medicinal chemistry*, 2006, 14(7), 2375-2385” 製備而得)，三苯基膦(53 mg, 0.20 mmol)和 5 mL 二氯甲烷，加入偶氮二羧酸二異丙酯(41 mg, 0.20 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產 4-(3-(6-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10e (28 mg, 白色固體)，產率：18.4%。

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

第四步

4-(3-(6-(2-羥乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0133】將 4-(3-(6-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10e (28 mg, 0.05 mmol)溶解於 3 mL 四氫呋喃，加入四丁基氟化銨 (54 μ L, 0.05 mmol)，攪拌反應 1 小時。減壓濃縮，加入 30 mL 乙酸乙酯，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10 mL $\times$ 3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法先後以展開劑體系 B 和展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(6-(2-羥乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10 (9 mg, 白色固體)，產率：40.9%。

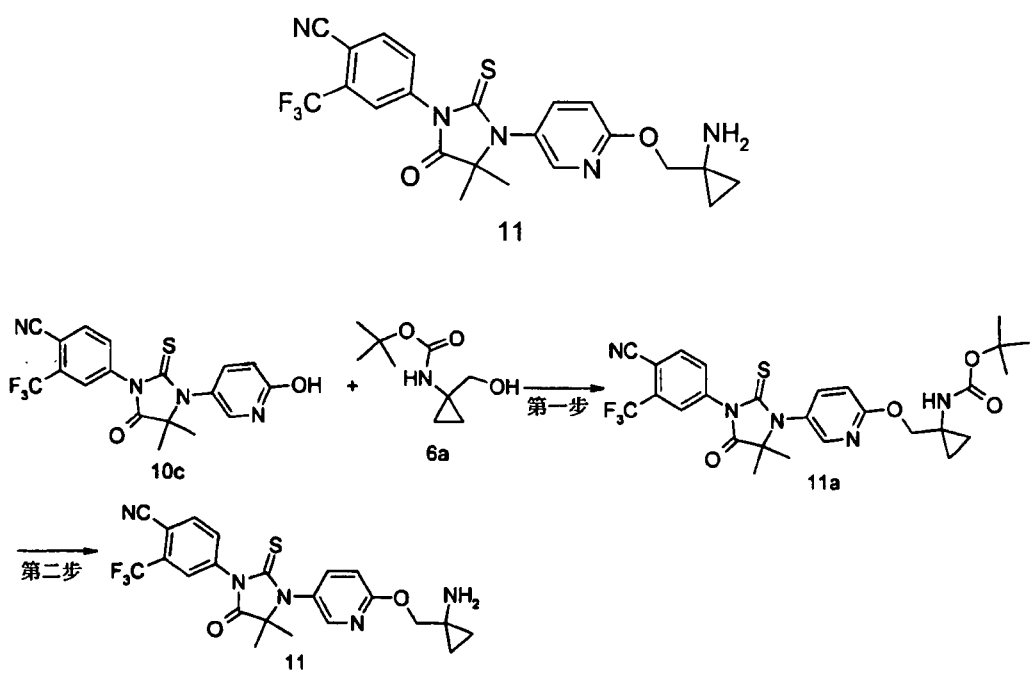
MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.09 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H),

7.86-7.83 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)

實施例 11

4-(3-(6-((1-胺基環丙基)甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫
酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

1-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪
唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯

【0134】 將 1-(羥甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 6a (92 mg, 0.49 mmol)置於反應瓶中，依次加入 4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (100 mg, 0.25 mmol)，三苯基磷(97 mg, 0.37 mmol)和 5 mL 二氯甲烷，加入偶氮二羧酸二異丙酯(75 mg, 0.37 mmol)，攪拌反應 2 小時。用薄層色譜法先後以展開劑體系 A 和展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-

硫酮基咪唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 11a
(40 mg, 白色固體), 產率: 28.4%。

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

第二步

4-(3-(6-((1-胺基環丙基)甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫
酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

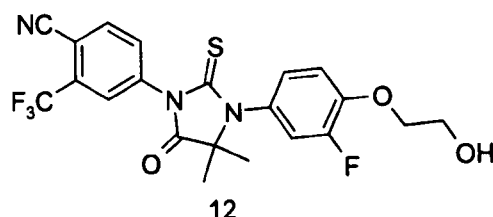
【0135】將 1-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-
酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)吡啶-2-氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三
丁酯 11a (40 mg, 0.07 mmol)溶解於 5 mL 2 M 鹽酸的甲醇溶液, 攪
拌反應 1 小時。加入 2 N 的氫氧化鈉水溶液調節 pH 至 7, 整除大
部分甲醇, 用乙酸乙酯 20 mL 萃取, 有機層用無水硫酸鈉乾燥,
過濾, 濾液減壓濃縮得到標題產物 4-(3-(6-((1-胺基環丙基)甲氧基)
吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)
苯腈 11 (35 mg, 黃色固體), 產率: 98.5%。

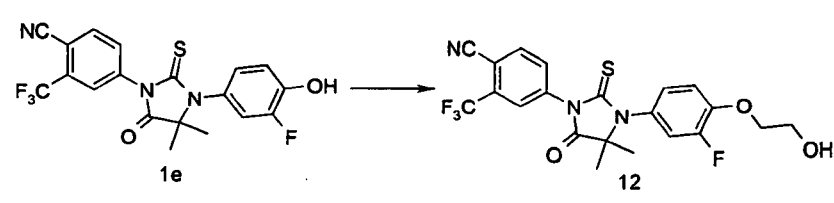
MS m/z (ESI): 476.2 [M+1]

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

實施例 12

4-(3-(3-氟-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑
啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



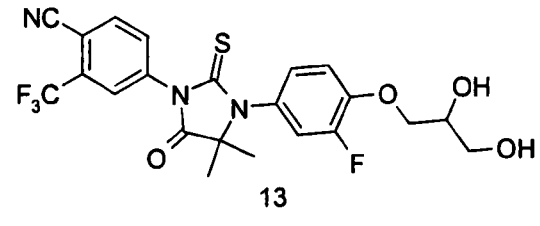


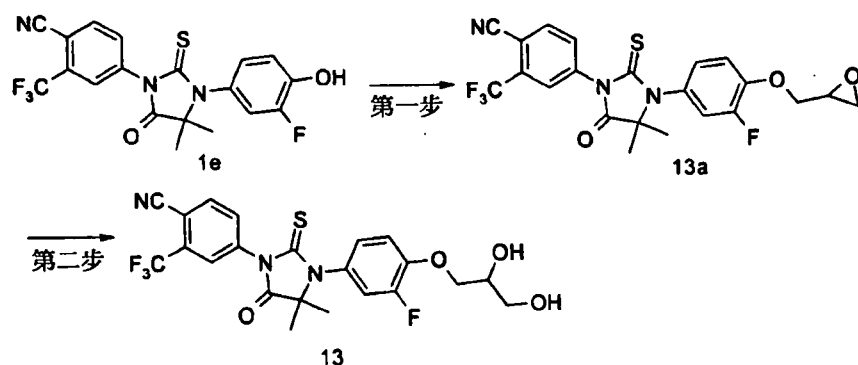
【0136】 將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (50 mg, 0.12 mmol)置於反應瓶中，依次加入碳酸鉀(33 mg, 0.24 mmol) 和 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺，加入溴乙醇(30 mg, 0.24 mmol)，升至 80℃ 反應 12 小時。冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法先後以洗脫劑體系 B 和洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(4-(3-(3-氟-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 12 (25 mg, 白色固體)，產率：45.3%。

MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.99 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 4.22 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 1.59 (s, 6H)

實施例 13

4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





第一步

4-(3-(3-氟-4-(環氧丙基-2-甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0137】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (500 mg, 1.18 mmol)溶解於 20 mL 乙腈中，依次加入環氧氯丙烷(218 mg, 2.36 mmol)和碳酸鉀 (407 mg, 2.95 mmol)，升至 80℃ 回流反應 12 小時。冷卻至室溫，將反應液倒入 20 mL 水中，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-(環氧丙基-2-甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13a (300 mg, 白色固體)，產率：53.0%。

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

第二步

4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0138】將 4-(3-(3-氟-4-(環氧丙基-2-甲氧基)苯基)-4,4-二

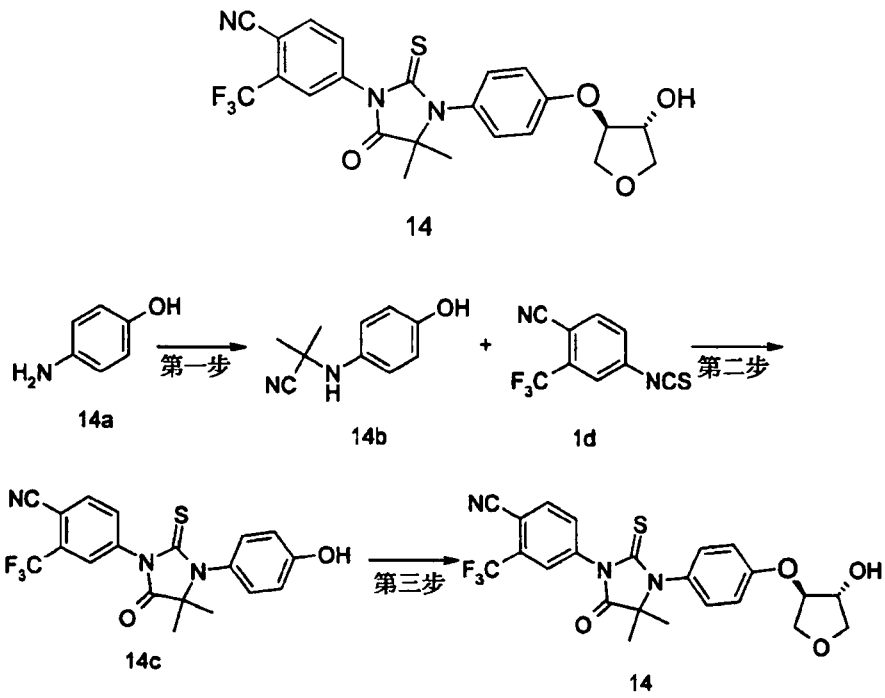
基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13a (100 mg, 0.21 mmol)溶解於 10 mL 水和四氫呋喃(V/V=1:1)混合溶劑中，加入 0.2 mL 濃硫酸，升溫至回流反應 4 小時。冷卻至室溫，加入 10 mL 1 M 氫氧化鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13 (40 mg, 白色固體)，產率：40.0%。

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

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

實施例 14

4-(3-(4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

2-(4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈

【0139】將 4-胺基苯酚 14a (4 g, 36.65 mmol)溶解於 72 mL 丙酮和二氯甲烷(V/V=1:2)混合溶劑中，加入三甲基氰矽烷(7.4 mL, 55.05 mmol)和三氟甲磺酸三甲基矽酯(0.3 mL, 1.84 mmol)，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈 14b (1.50 g, 白色固體)，產率：23.2%。

第二步

4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

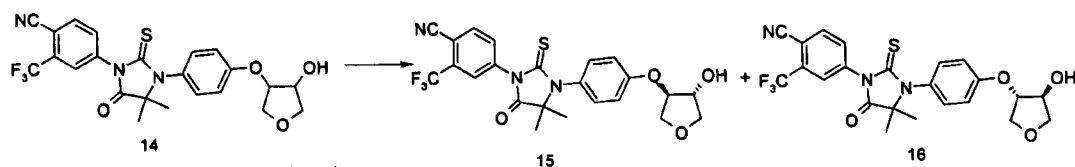
【0140】將 2-(4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈 14b (1.50 g, 8.51 mmol)和 4-異硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈 1d (2.90 g, 12.75 mmol)溶解於 5 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中，升至 60℃ 反應 1.5 小時，加入 20 mL 甲醇和 20 mL 濃鹽酸。冷卻至室溫，用乙酸乙酯萃取(50 mL)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (3.20 g, 淡黃色固體)，產率：92.9%。

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

第三步

4-(3-(4-(4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0141】將 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪



【0142】將 4-(3-(4-((3*R*,4*R*/3*S*,4*S*)-(4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14 (350 mg, 0.71 mmol)進行手性拆分，採用 HPLC 法，用製備設備和手性管柱對手性異構體進行分離(分離條件：手性管柱 CHIRALCEL IA，流動相：正己烷：乙醇：二氯甲烷=80：10：10，流速：20 mL/分鐘)，收集其相應組分，旋轉蒸發除去溶劑，得到標題產物 4-(3-(4-((3*R*,4*R*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 15 (150 mg, 0.31 mmol)和 4-(3-(4-((3*S*,4*S*)-4-羥基-四氫呋喃-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 16 (150 mg, 0.31 mmol)。

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

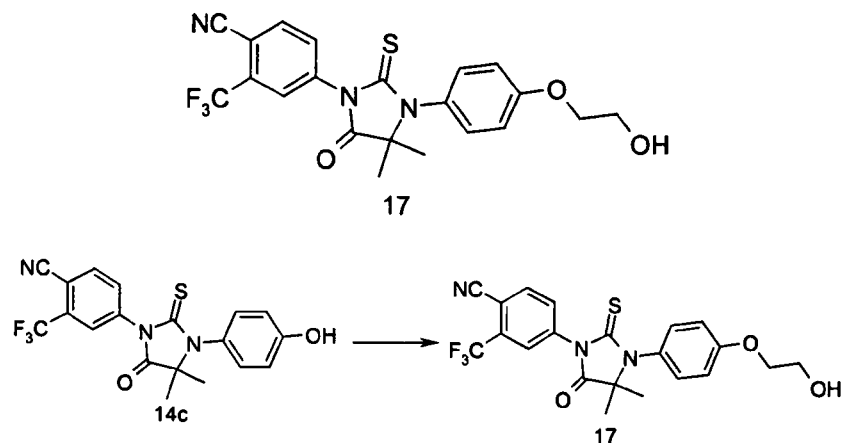
16: MS m/z (ESI): 492.3 $[M+1]$ ，保留時間 7.139 分鐘，ee 值 > 99.0%。

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

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

實施例 17

4-(3-(4-(2-羥乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



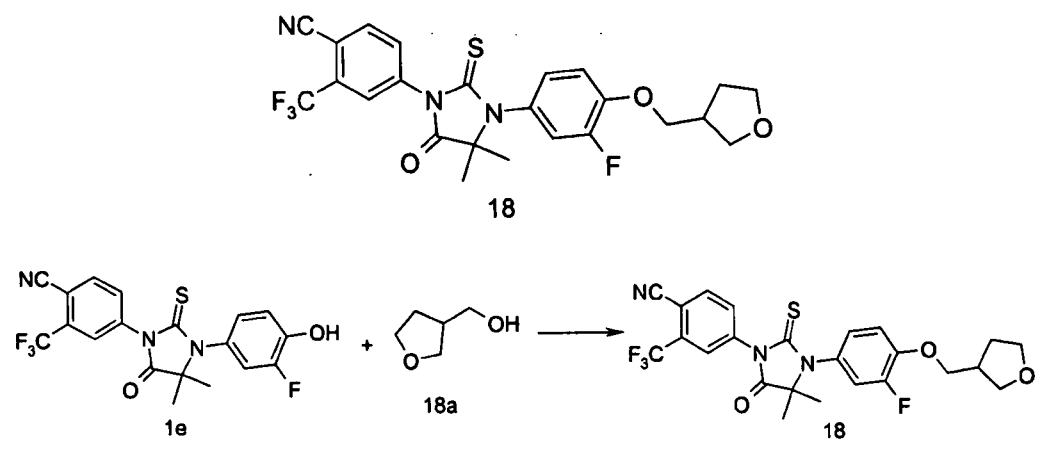
【0143】將 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (100 mg, 0.25 mmol)置於反應瓶中，依次加入碳酸鉀(69 mg, 0.50 mmol) 和 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺，加入溴乙醇(62 mg, 0.50 mmol)，升至 80℃ 反應 12 小時。冷卻至室溫，將反應液倒入 20 mL 水中，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-(2-羥乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 17 (40 mg, 白色固體)，產率：36.3%。

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

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

實施例 18

4-(3-(3-氟-4-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-
硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0144】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入(四氫呋喃-3-基)-甲醇 18a (29 mg, 0.28 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 5 mL 甲苯，加入三正丁基膦(76 mg, 0.38 mmol)，升至 50℃ 反應 2 小時。加入少量甲醇溶解，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 18 (97 mg, 白色固體)，產率：81.5%。

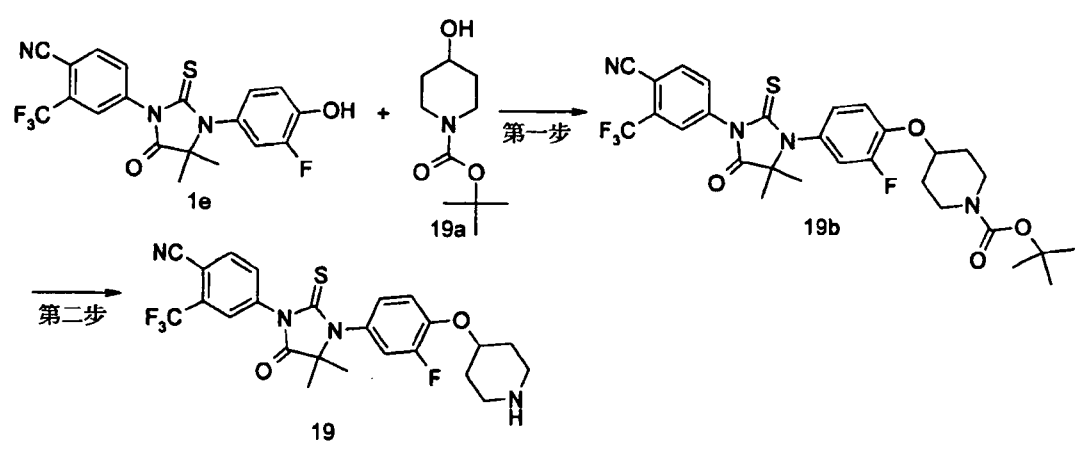
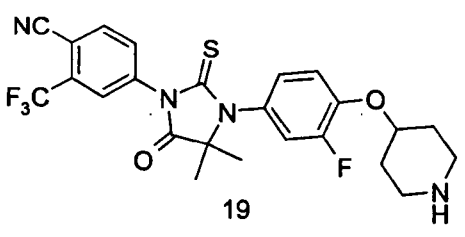
MS m/z (ESI): 508.4 [M+1]

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

實施例 19

4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑

啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

【0145】 將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (200 mg, 0.47 mmol)置於反應瓶中，依次加入 *N*-Boc-4-羥基吡啶 19a (114 mg, 0.57 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二吡啶(191 mg, 0.76 mmol)和 10 mL 甲苯，加入三正丁基磷(153 mg, 0.76 mmol)，升至 50℃ 反應 3 小時。減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸第三丁酯 19b (200 mg, 白色固體)，產率：69.8%。

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



第二步

4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

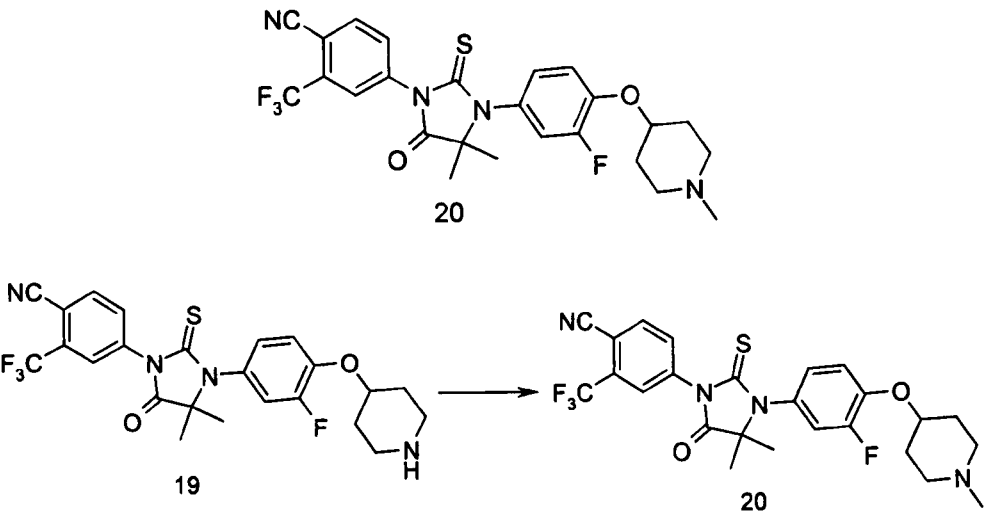
【0146】將 4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 19b (180 mg, 0.30 mmol)溶解於 6 mL 2 M 鹽酸的甲醇溶液，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 19 (160 mg, 白色固體)，產率：99.4%。

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

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

實施例 20

4-(3-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0147】將 4-(3-(3-氟-4-(哌啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮

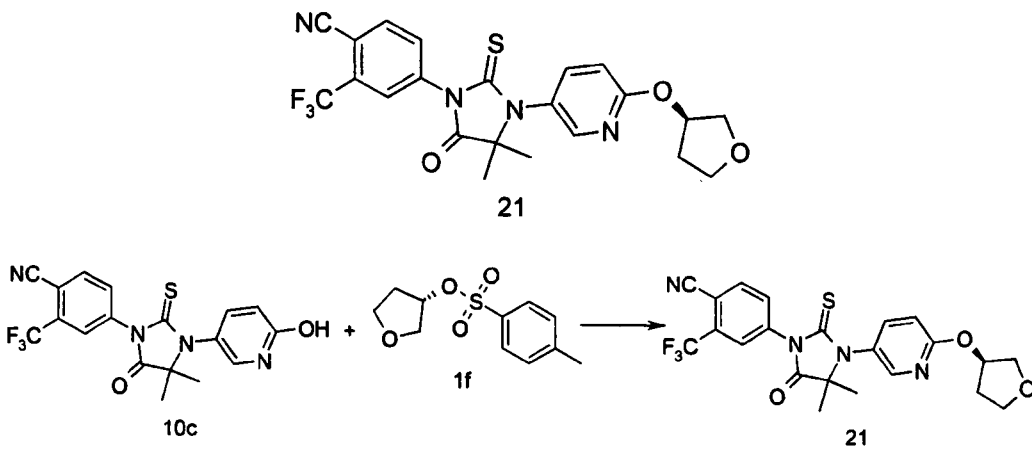
基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 19 (150 mg, 0.28 mmol) 溶解於 1.5 mL 甲醇中，依次加入 1 mL 40% 甲醛溶液和 1 mL 0.3 M 氰基硼氫化鈉的飽和氯化鋅甲醇溶液，攪拌反應 3 小時。加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-(1-甲基吡啶-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 20 (90 mg, 白色固體)，產率：62.6%。

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 3H), 4.56-4.57 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

實施例 21

(R)-4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-(四氫呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0148】將 4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入(S)-四氫呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 1f (116 mg,

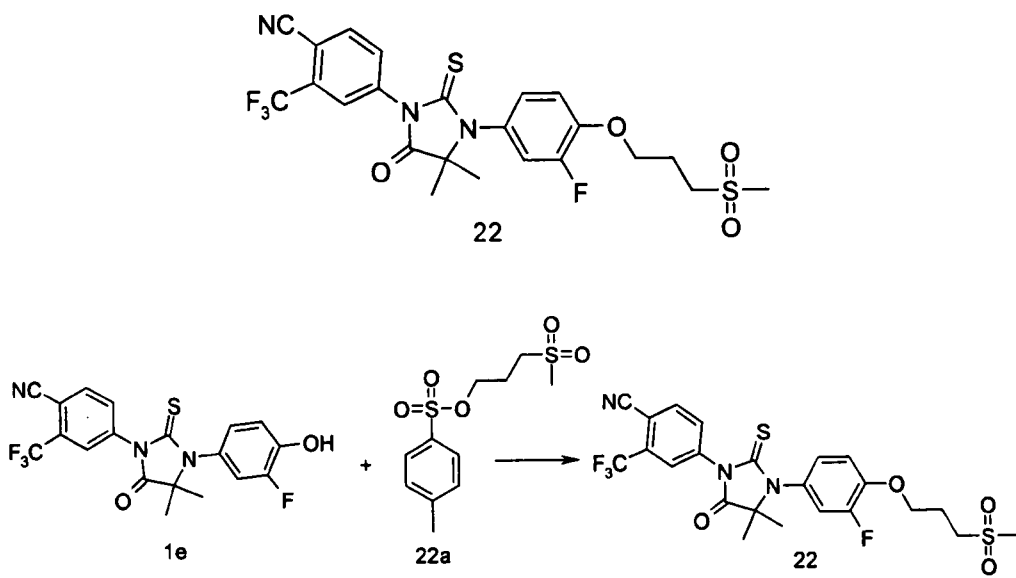
0.48 mmol), 碳酸鉀(235 mg, 0.72 mmol)和 3 mL *N,N*-二甲基乙醯胺, 升至 60°C 反應 2 小時。冷卻至室溫, 加入 5 mL 飽和氯化鈉溶液, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物(*R*)-4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-(四氫呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 21 (46 mg, 黃色固體), 產率: 40.3%。

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

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

實施例 22

4-(3-(3-氟-4-(3-(甲磺醯基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0149】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置於反應

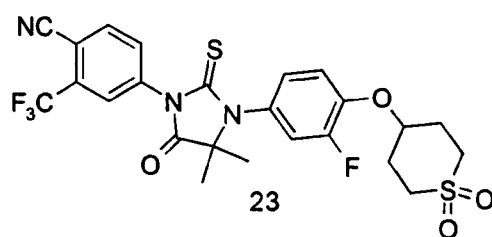
瓶中，依次加入 3-(甲磺醯基)丙基-4-甲苯磺酸酯 22a (138 mg, 0.47 mmol，採用專利申請“WO2008/1931 A2”公開的方法製備而得)，碳酸鉀(231 mg, 0.71 mmol)和 2 mL *N,N*-二甲基乙醯胺，升至 70°C 反應 3 小時。冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法先後以展開劑體系 B 和展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-(3-(甲磺醯基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 22 (50 mg, 白色固體)，產率：63.8%。

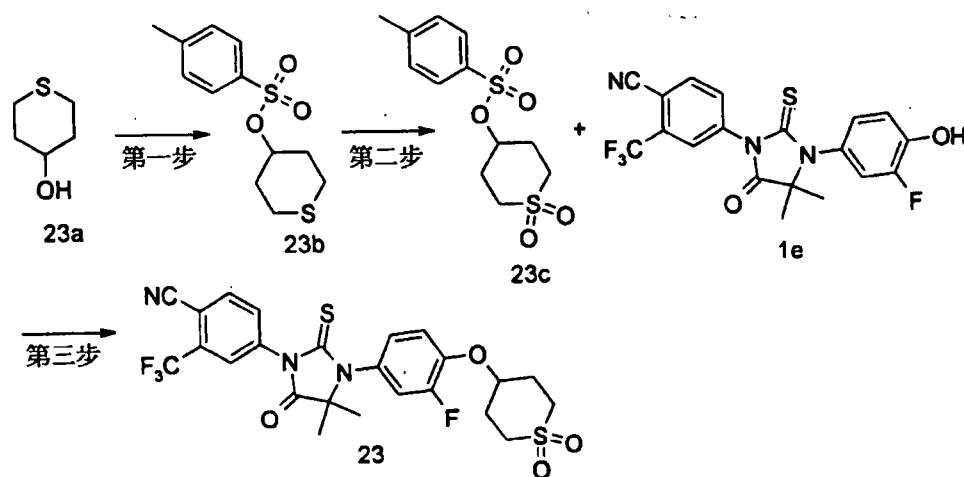
MS *m/z* (ESI): 544.2 [*M*+1]

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

實施例 23

4-(3-(3-氟-4-(四氫-1-二側氧基噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





第一步

四氫-2H-噻喃-4-基-4-甲苯磺酸酯

【0150】將四氫-2H-噻喃-4-醇 23a (350 mg, 2.97 mmol, 採用專利申請“EP1466898 A1”公開的方法製備而得)置於反應瓶中，依次加入三乙胺(606 mg, 5.94 mmol)，4-二甲胺基吡啶(36 mg, 0.30 mmol) 和 20 mL 二氯甲烷，加入對甲苯磺醯氯(848 mg, 4.45 mmol)，攪拌反應 12 小時。加入 30 mL 水，靜置分層，水層用二氯甲烷萃取(10 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物四氫-2H-噻喃-4-基-4-甲苯磺酸酯 23b (556 mg, 白色固體)，產率：68.9%。

第二步

四氫-1-二側氧基噻喃-4-甲苯磺酸酯

【0151】將四氫-2H-噻喃-4-基-4-甲苯磺酸酯 23b (280 mg, 1.03 mmol)溶解於 6 mL 二氯甲烷和甲醇(V/V=1:1)混合溶劑中，依次加入 0.6 mL 水和 Oxone 試劑(1.58 g, 2.57 mmol)，攪拌反應 3 小

時。反應液濾液減壓濃縮，加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯，靜置分層，水層用乙酸乙酯萃取(10 mL×2)，合併有機相，用飽和亞硫酸鈉溶液(10 mL×2)和飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物四氫-1-二側氧基噻喃-4-甲苯磺酸酯 23c (279 mg, 白色固體)，產率：89.1%。

第三步

4-(3-(3-氟-4-(四氫-1-二側氧基噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

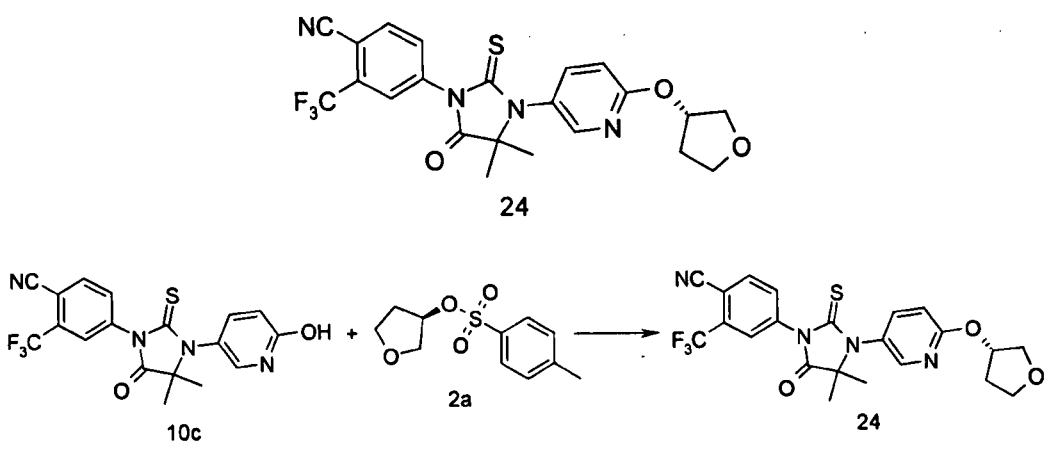
【0152】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入四氫-1-二側氧基噻喃-4-甲苯磺酸酯 23c (144 mg, 0.47 mmol)，碳酸鉀(231 mg, 0.71 mmol)和 1 mL *N,N*-二甲基乙醯胺，升至 70°C 反應 3 小時。冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法先後以展開劑體系 B 和展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-(四氫-1-二側氧基噻喃-4-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 23 (70 mg, 白色固體)，產率：72.4%。

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

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

實施例 24

(S)-4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-(四氫呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫
酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0153】將 4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入(R)-四氫呋喃-3-基-4-甲基苯磺酸酯 2a (116 mg, 0.48 mmol)，碳酸鉀(235 mg, 0.72 mmol)和 3 mL *N,N*-二甲基乙醯胺，升至 60℃反應 2 小時。冷卻至室溫，加入 10 mL 飽和氯化鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(S)-4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-(四氫呋喃-3-氧基)吡啶-3-基)-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 24 (60 mg, 白色固體)，產率：52.6%。

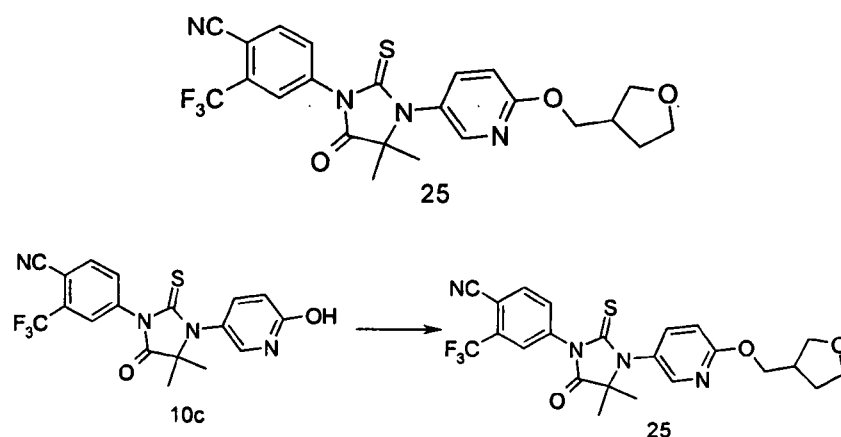
MS m/z (ESI): 477.2 [M+1]

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

實施例 25

4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-

酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



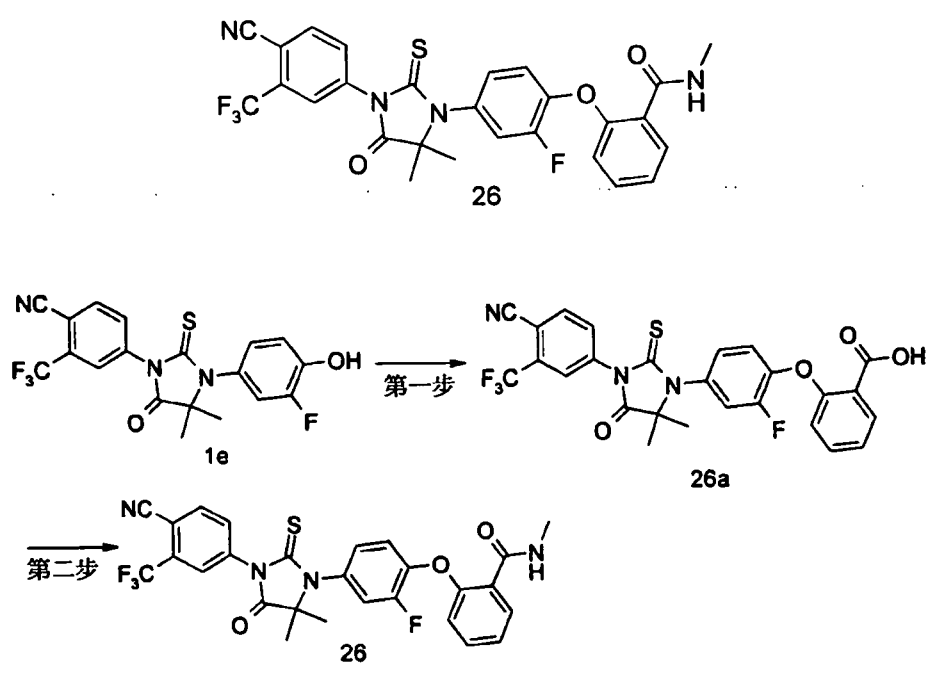
【0154】將 4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (80 mg, 0.20 mmol)置於反應瓶中，依次加入(四氫呋喃-3-基)-甲醇 18a (24 mg, 0.24 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(80 mg, 0.32 mmol)和 5 mL 甲苯，加入三正丁基膦(64 mg, 0.32 mmol)，升至 50℃ 反應 2 小時。加入少量甲醇溶解，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(4,4-二甲基-5-酮基-3-(6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 25 (40 mg, 黃色固體)，產率：41.4%。

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

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

實施例 26

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基苯甲醯胺



第一步

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)苯甲酸

【0155】 將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入 2-碘苯甲酸(70 mg, 0.28 mmol)，碘化亞銅(14 mg, 0.07 mmol)，鄰菲羅啉(13 mg, 0.07 mmol)，碳酸銨(192 mg, 0.59 mmol)和 4 mL 甲苯，升至 120℃ 反應 12 小時。冷卻至室溫，滴加 2 M 鹽酸至反應液 pH 為 2。加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)苯甲酸 26a (32 mg, 黃色固體)，產率：24.9%。

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

第二步

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-*N*-甲基苯甲醯胺

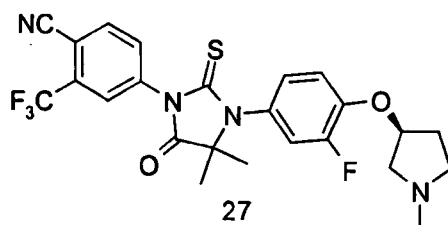
【0156】將 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)苯甲酸 26a (30 mg, 0.06 mmol)置於反應瓶中，依次加入 2*M* 甲胺四氫呋喃溶液(33 μ L, 0.07 mmol)，2-(7-偶氮苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(25 mg, 0.07 mmol)，三乙胺(23 μ L, 0.17 mmol)和 2 mL 二氯甲烷，攪拌反應 48 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-*N*-甲基苯甲醯胺 26 (10 mg, 白色固體)，產率：32.7%。

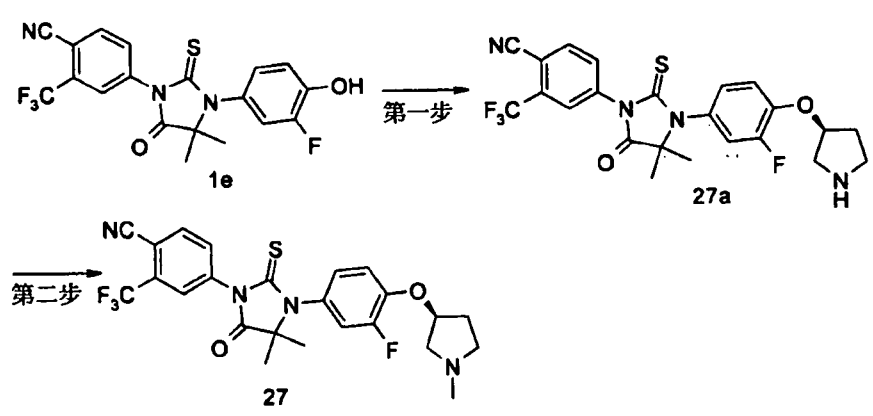
MS *m/z* (ESI): 557.2 [*M*+1]

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

實施例 27

(*S*)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





第一步

(S)-4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0157】 將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (200 mg, 0.47 mmol)置於反應瓶中，依次加入(R)-四氫吡咯-3-醇(50 mg, 0.58 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(192 mg, 0.76 mmol)和 20 mL 甲苯，加入三正丁基膦(154 mg, 0.76 mmol)，升至 50℃反應 1 小時。減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 (S)-4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 27a (100 mg, 白色固體)，產率：43.1%。

第二步

(S)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0158】 將(S)-4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 27a (100 mg, 0.20 mmol)溶解於 1.5 mL 甲醇中，依次加入 1 mL 40%甲醛溶液和

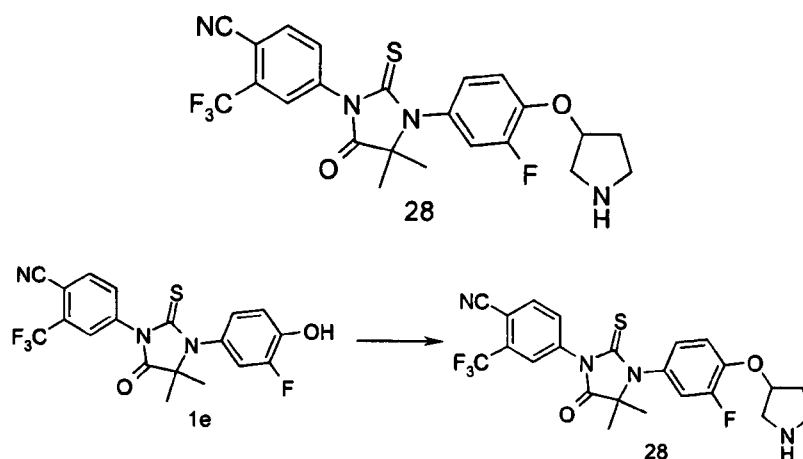
1 mL 0.3 M 氰基硼氫化鈉的飽和氯化鋅甲醇溶液，攪拌反應 12 小時。加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(*S*)-4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 27 (50 mg, 白色固體)，產率：49.0%。

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

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

實施例 28

4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0159】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (50 mg, 0.12 mmol)置於反應瓶中，依次加入四氫吡咯-3-醇(12 mg, 0.14 mmol)，1,1'-(偶氮二羧

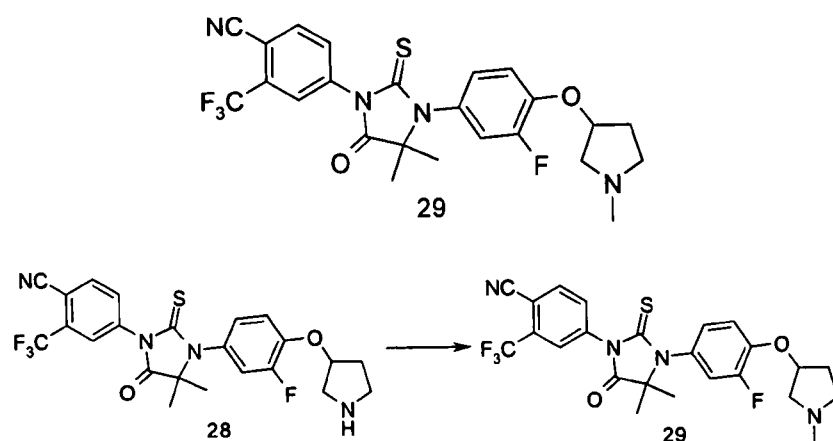
酸)二哌啶(47 mg, 0.19 mmol)和 5 mL 甲苯, 加入三正丁基膦(38 mg, 0.19 mmol), 升至 50°C 反應 1 小時。減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 28 (45 mg, 白色固體), 產率: 77.6%。

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

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

實施例 29

4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0160】將 4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 28 (80 mg, 0.16 mmol)溶解於 1.5 mL 甲醇中, 依次加入 1 mL 40%甲醛溶液和 1 mL 0.3 M 氰基硼氫化鈉的飽和氯化鋅甲醇溶液, 攪拌反應 12 小時。加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL), 有機相用水(30 mL×3)和飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×3), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到

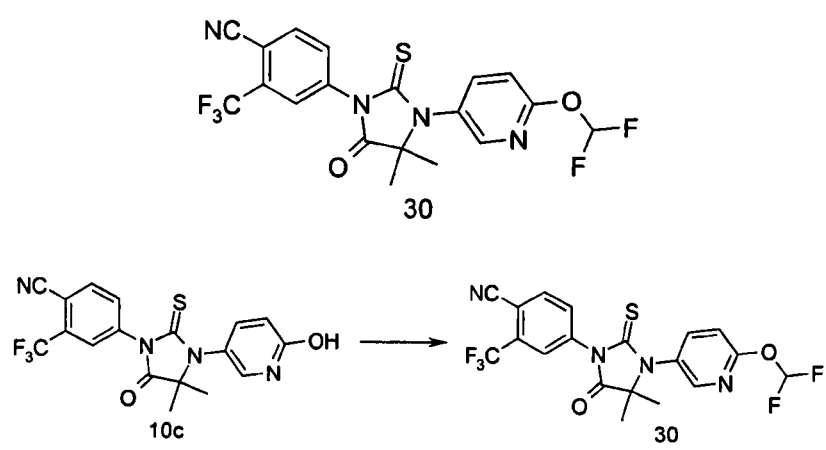
標題產物 4-(3-(3-氟-4-(1-甲基四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 29 (50 mg, 白色固體)，產率：60.9%。

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 3.34-3.33 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

實施例 30

4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



【0161】將 4-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 10c (50 mg, 0.12 mmol)溶解於 2 mL 乙腈中，依次加入無水硫酸鈉(2 mg, 0.01 mmol)和 2-氟磺醯基二氟乙酸(26 mg, 0.15 mmol)，攪拌反應 12 小時。補加 2-氟磺醯基二氟乙酸(26 mg, 0.15 mmol)和少量無水硫酸鈉，升至 60℃ 反應 2 小時。加入 5 mL 飽和碳酸鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法先後以展開劑體系 B 和展開

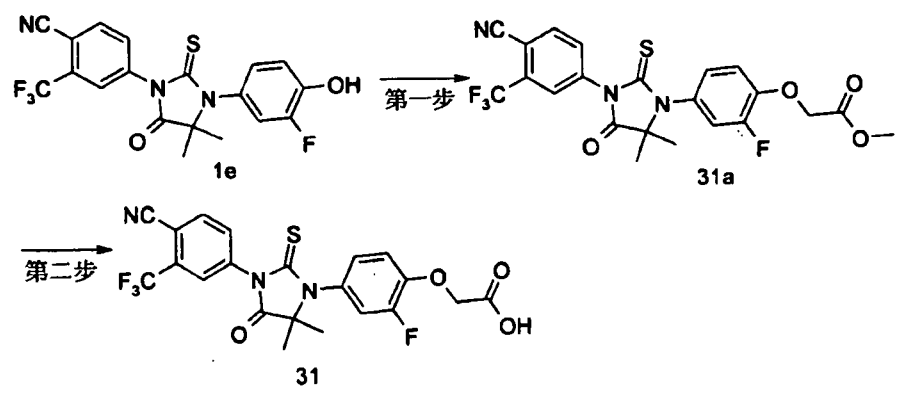
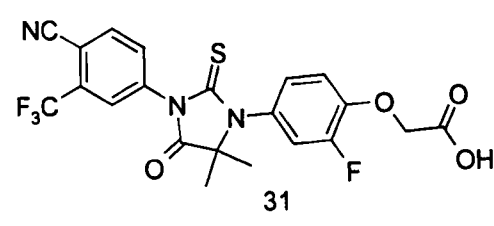
劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 30 (20 mg, 黃色固體)，產率：35.7%。

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18-8.17 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)

實施例 31

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸



第一步

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

【0162】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置於反應

瓶中，依次加入乙醇酸甲酯(42 mg, 0.47 mmol)，三苯基膦(93 mg, 0.35 mmol)和 5 mL 二氯甲烷，加入偶氮二羧酸二異丙酯(72 mg, 0.35 mmol)，攪拌反應 1 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯 31a (104 mg, 白色固體)，產率：89.7%。

MS m/z (ESI): 496.2 [M+1]

第二步

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸

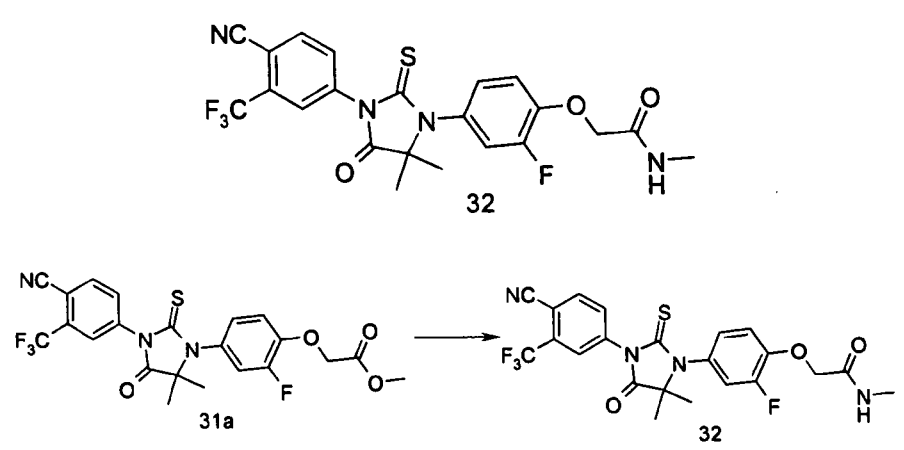
【0163】將 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯 31a (60 mg, 0.12 mmol)溶解於 4 mL 四氫呋喃和甲醇(V/V=1:1)混合溶劑中，加入 1 mL 氫氧化鈉(48 mg, 1.20 mmol)溶液，攪拌反應 10 分鐘。反應液減壓濃縮，加入 5 mL 乙酸乙酯，滴加 1 M 鹽酸至 pH 為 2~3，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸 31 (58 mg, 白色固體)，產率：99.5%。

MS m/z (ESI): 482.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 1.60 (s, 6H)

實施例 32

2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基乙醯胺

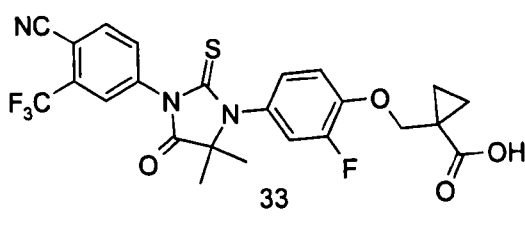


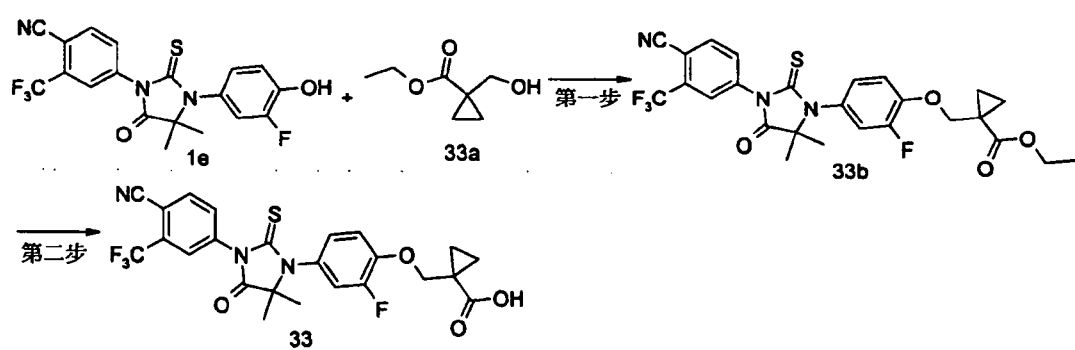
【0164】 將 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)乙酸甲酯 31a (44 mg, 0.09 mmol)溶解於 2 mL 四氫呋喃，加入 5 mL 甲胺醇溶液，攪拌反應 2 小時後升至 60℃ 反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-N-甲基乙醯胺 32 (30 mg, 白色固體)，產率：68.2%。

MS m/z (ESI): 495.2 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 2.98 (d, 3H), 1.60 (s, 6H)

實施例 33

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸





第一步

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸乙酯

【0165】 將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (50 mg, 0.12 mmol)置於反應瓶中，冰浴 0℃ 下依次加入 1-(羥甲基)環丙羧酸乙酯 33a (20 mg, 0.14 mmol，採用專利申請“US2012/110702 A1” 公開的方法製備而得)，三苯基磷(46 mg, 0.18 mmol)和 8 mL 二氯甲烷，加入偶氮二羧酸二異丙酯(36 mg, 0.18 mmol)，攪拌反應 1 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸乙酯 33b (80 mg, 黃色液體)，產率：>100%。

第二步

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸

【0166】 將 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸乙酯 33b (70 mg, 0.13 mmol)溶解於 8 mL 四氫呋喃和甲醇(V/V=1:1)混合溶

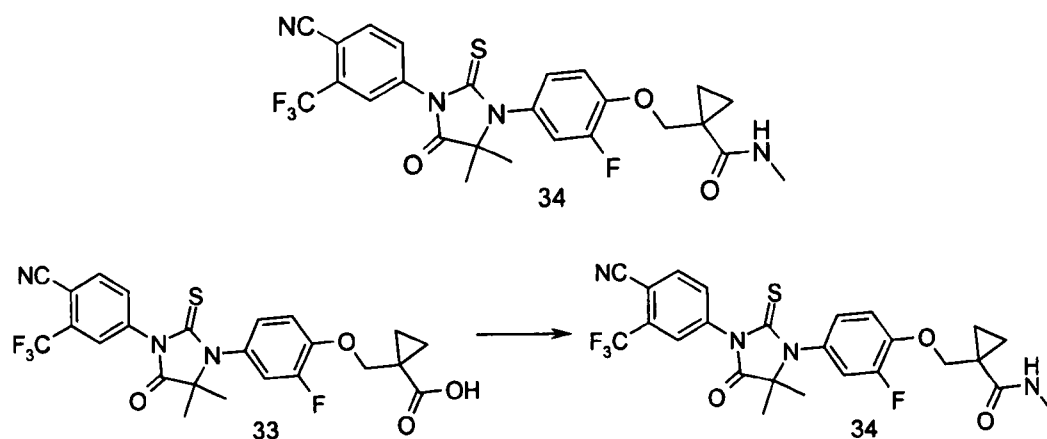
劑中，加入 1mL 氫氧化鈉(51 mg, 1.28 mmol)溶液，升至 50°C 反應 1 小時。反應液減壓濃縮，加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯，滴加 1 M 鹽酸調節至 pH 為 3~4，分液，乙酸乙酯層用水(10 mL×3)和飽和氯化鈉溶液洗滌(10 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸 33 (40 mg, 白色固體)，產率：60.6%。

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

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

實施例 34

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)-N-甲基環丙甲醯胺



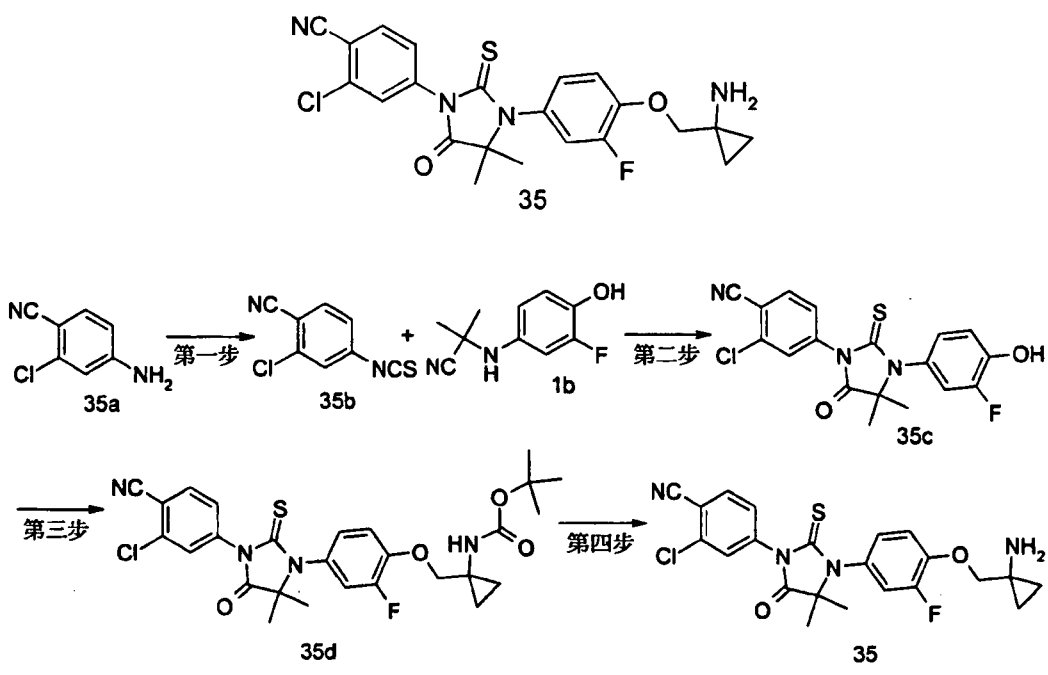
【0167】將 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙羧酸 33 (20 mg, 0.04 mmol)溶解於 6 mL 四氫呋喃和二氯甲烷(V/V=2:1)混合溶劑

中，依次加入 2 M 甲胺四氫呋喃溶液(38 μ L, 0.08 mmol)，2-(7-偶氮苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(22 mg, 0.06 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙胺(10 mg, 0.08 mmol)，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)-*N*-甲基環丙甲醯胺 34 (15 mg, 白色固體)，產率：25.0%。

MS *m/z* (ESI): 535.2 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 2.88 (d, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.42-1.41 (m, 2H), 0.84-0.83 (m, 2H)

實施例 35

4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈



第一步

4-異硫氰基-2-氯苯腈

【0168】將 4-胺基-2-氯苯腈 35a (12 g, 0.08 mol)溶解於 30 mL 1,2-二氯乙烷中，加入硫光氣(13.60 g, 0.12 mol)，升至 60°C 反應 12 小時。冷卻至室溫，將反應液倒入 100 mL 水中，水層用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-異硫氰基-2-氯苯腈 35b (8.50 g, 黃色固體)，產率：56.7%。

第二步

2-氯-4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)苯腈

【0169】將 4-異硫氰基-2-氯苯腈 35b (2.20 g, 11.30 mmol)溶解於 20 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中，加入 2-(3-氟-4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈 1b (2 g, 10.30 mmol)，升至 60°C 反應 12 小時。加入 20 mL 甲醇和 20 mL 2 *M* 鹽酸，升至 75°C 反應 2 小時。冷卻至室溫，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-氯-4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)苯腈 35c (2.20 g, 白色固體)，產率：45.9%。

第三步

1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯

【0170】將 2-氯-4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-

硫酮基咪唑啉-1-基)苯腈 35c (100 mg, 0.26 mmol)溶解於 5 mL 甲苯中，依次加入 1-(羥甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 6a (49 mg, 0.26 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(106 mg, 0.42 mmol)和三正丁基膦 (85 mg, 0.42 mmol)，升至 50°C 反應 2 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 35d (80 mg, 白色固體)，產率：55.9%。

第四步

4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈

【0171】將 1-((4-(3-(3-氯-4-氰基-苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 35d (70 mg, 0.13 mmol)溶解於 3 mL 2 M 鹽酸的甲醇溶液，攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮，殘餘物用乙醚洗滌(10 mL)，乾燥，得到標題產物 4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氯苯腈 35 (60 mg, 黃色固體)，產率：96.7%。

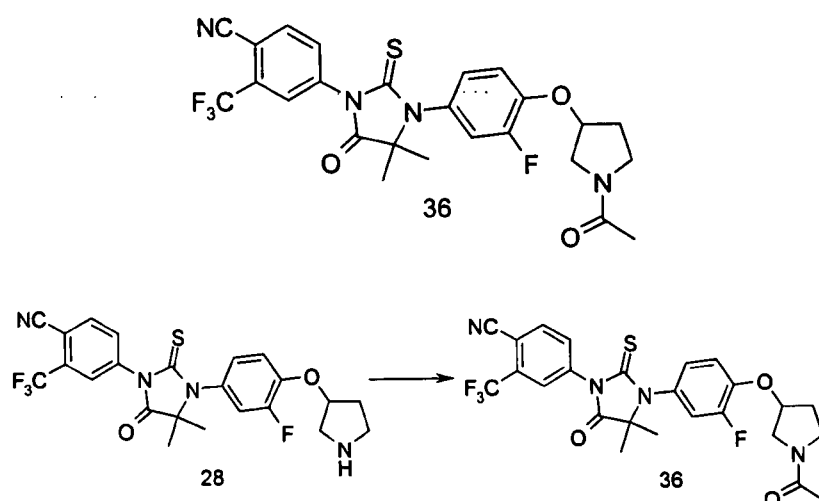
MS m/z (ESI): 459.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.16-1.13 (m, 4H)

實施例 36

4-(3-(4-(1-乙醯基四氫吡咯-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基

-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



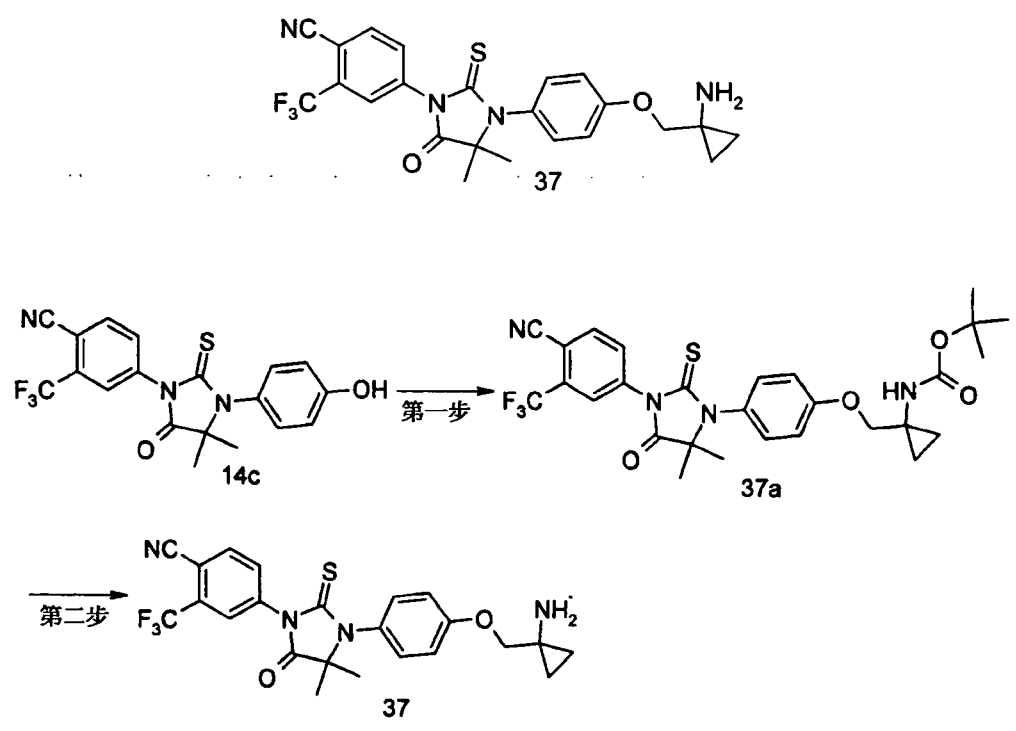
【0172】將 4-(3-(3-氟-4-(四氫吡咯-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 28 (50 mg, 0.10 mmol)溶解於 5 mL 二氯甲烷中，冷卻至 0℃，加入三乙胺(20 mg, 0.20 mmol)和 4-二甲胺基吡啶(12 mg, 0.10 mmol)，滴加乙醯氯(16 mg, 0.20 mmol)，0℃反應 30 分鐘。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-(1-乙醯基四氫吡咯-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 36 (20 mg, 白色固體)，產率：37.0%。

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

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

實施例 37

4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯

【0173】將 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (100 mg, 0.25 mmol)置於反應瓶中，依次加入 1-(羥甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 6a (93 mg, 0.49 mmol)，三苯基磷(97 mg, 0.37 mmol)和 5 mL 二氯甲烷，加入偶氮二羧酸二異丙酯(75 mg, 0.37 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 37a (50 mg, 白色固體)，產率：35.2%。

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

第二步

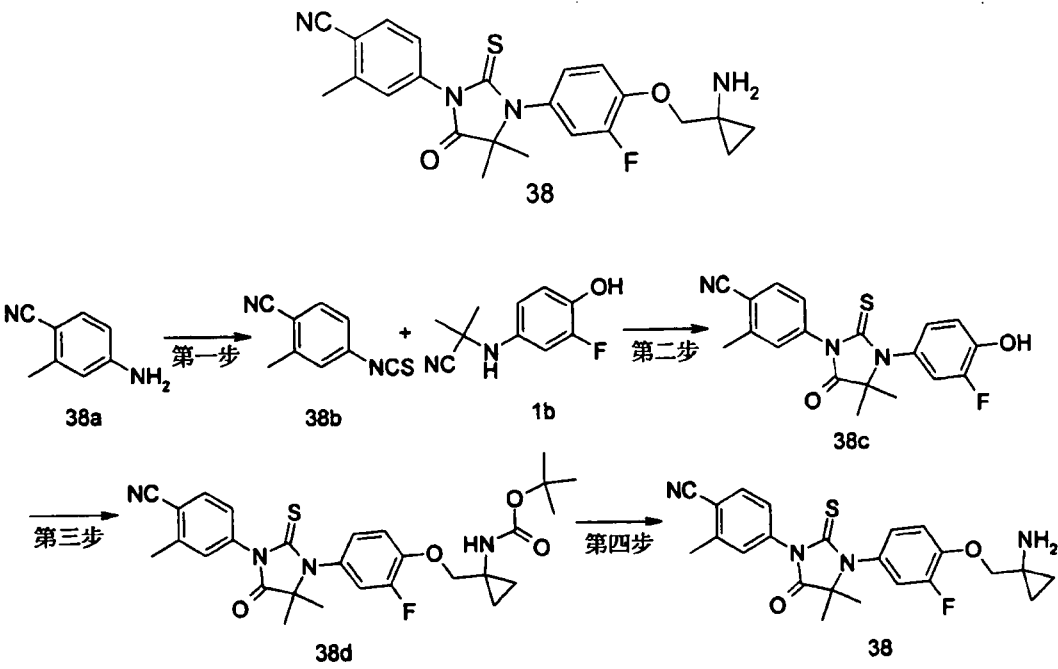
4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0174】將 1-((4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 37a (50 mg, 0.09 mmol)溶解於 5 mL 2 M 鹽酸的甲醇溶液，攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮得到標題產物 4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 37 (50 mg, 黃色固體)，產率：>100%。

MS m/z (ESI): 475.3 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40-8.38 (m, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H)

實施例 38

4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈



第一步

4-異硫氰基-2-甲基苯腈

【0175】將 4-胺基-2-甲基苯腈 38a (110 mg, 0.83 mmol) 溶解於 5 mL 四氫呋喃中，冷卻至 0°C，加入硫光氣 (115 mg, 0.99 mmol)，0°C 反應 1 小時。加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌 (20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物 4-異硫氰基-2-甲基苯腈 38b (130 mg, 黃色固體)，產率：89.7%。

第二步

4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈

【0176】將 4-異硫氰基-2-甲基苯腈 38b (110 mg, 0.63 mmol) 溶解於 3 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中，加入 2-(3-氟-4-羥基苯胺)-2-甲基丙腈 1b (98 mg, 0.50 mmol)，攪拌反應 12 小時。加入 1.5 mL 甲醇和 1.5 mL 2 *M* 鹽酸，升至 80°C 反應 2 小時。冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌 (20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈 38c (20 mg, 黃色固體)，產率：10.7%。

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

第三步

1-((4-(3-(4-氟基-3-甲苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯

【0177】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈 38c (22 mg, 0.06 mmol)置於反應瓶中，依次加入 1-(羥甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 6a (12 mg, 0.07 mmol)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(24 mg, 0.10 mmol)和 5 mL 甲苯，加入三正丁基磷(19 mg, 0.10 mmol)，升至 50°C 反應 24 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-((4-(3-(4-氟基-3-甲苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 38d (17 mg, 白色固體)，產率：52.9%。

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

第四步

4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈

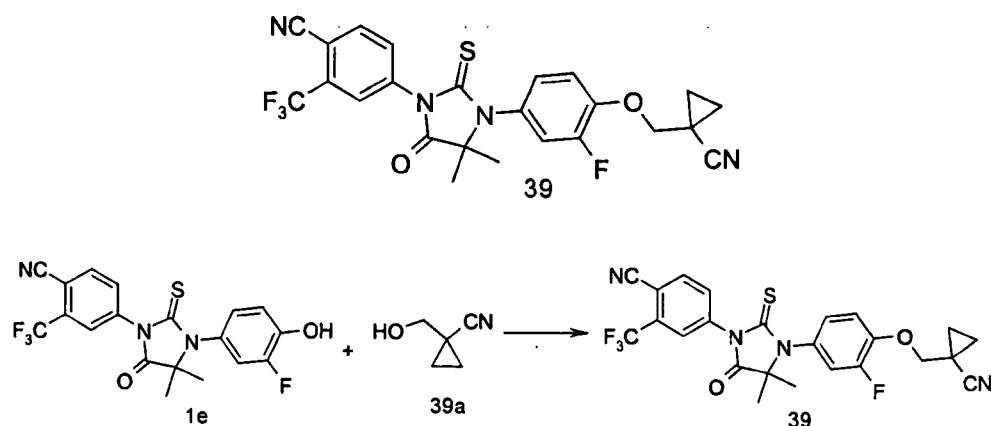
【0178】將 1-((4-(3-(4-氟基-3-甲苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)甲基)環丙胺基羧酸第三丁酯 38d (16 mg, 0.03 mmol)溶解於 2 mL 4M 鹽酸的甲醇溶液，攪拌反應 1 小時。反應液減壓濃縮，得到標題產物 4-(3-(4-((1-環丙胺基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯腈 38 (14 mg, 白色固體)，產率：99.3%。

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

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

實施例 39

4-(3-(4-((1-氰基環丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫
酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



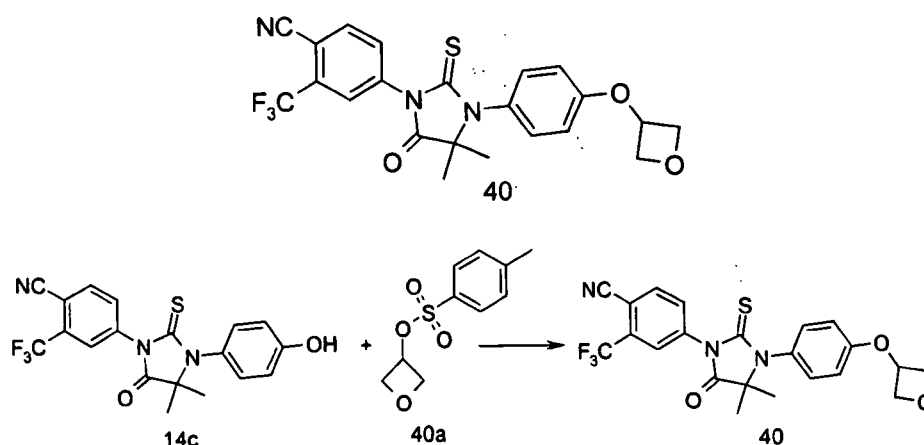
【0179】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)置於反應瓶中，依次加入 1-(羥甲基)環丙甲腈 39a (28 mg, 0.28 mmol，採用公知的方法文獻 “*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(6), 1797-1801” 製備而得)，1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(95 mg, 0.38 mmol)和 10 mL 甲苯，加入三正丁基膦(76 mg, 0.38 mmol)，升至 50℃ 反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-((1-氰基環丙基)甲氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 39 (110 mg, 白色固體)，產率：93.2%。

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

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

實施例 40

4-(4,4-二甲基-3-(4-(氧雜環丁烷-3-氧基)苯基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



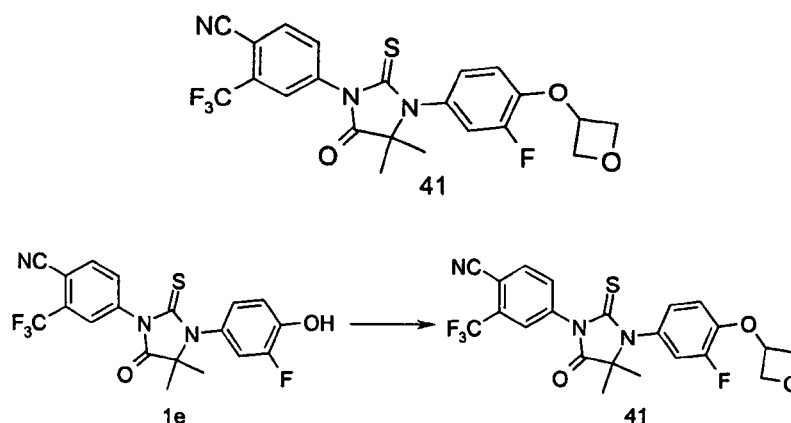
【0180】將 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯脒 14c (100 mg, 0.25 mmol)溶解於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，依次加入氧雜環丁烷-3-基-4-甲苯磺酸酯 40a (114 mg; 0.50 mmol，採用公知的方法文獻 “*Organic Letters*, 2008, 10(15), 3259-3262” 製備而得)和碳酸鉀 (103 mg, 0.75 mmol)，升至 80℃ 反應 12 小時。冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(4,4-二甲基-3-(4-(氧雜環丁烷-3-氧基)苯基)-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯脒 40 (20 mg, 黃色固體)，產率：17.7%。

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

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

實施例 41

4-(3-(3-氟-4-(氧雜環丁烷-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯脒



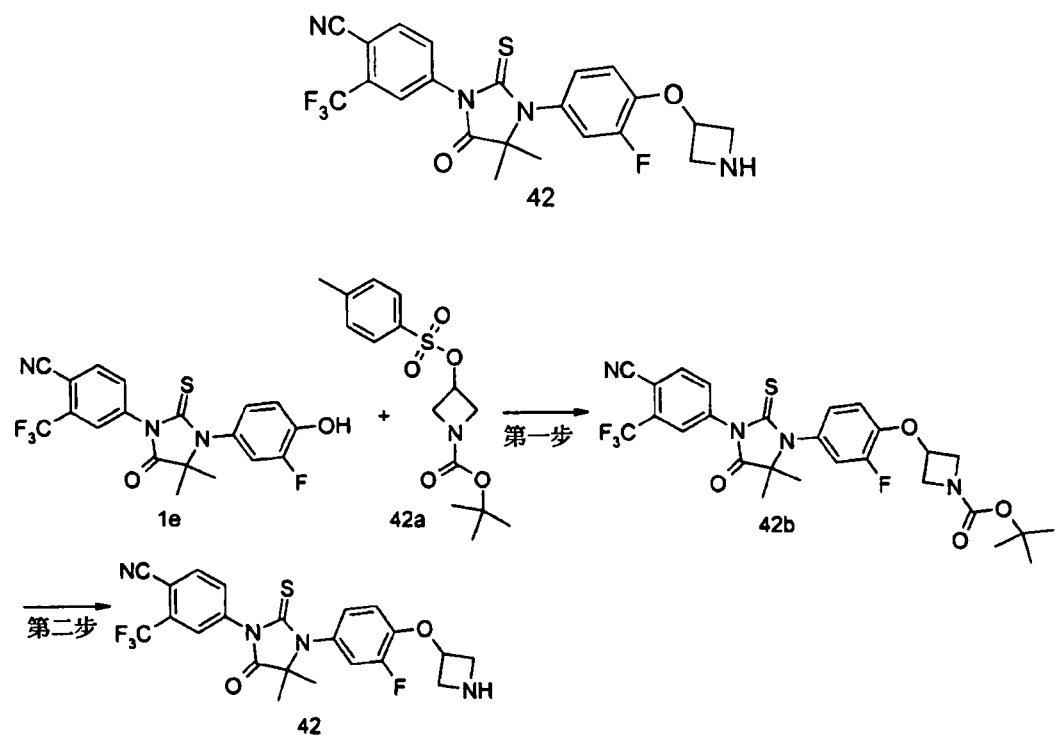
【0181】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)溶解於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，依次加入氧雜環丁烷-3-基-4-甲苯磺酸酯 40a (110 mg, 0.48 mmol)和碳酸鉀(100 mg, 0.72 mmol)，升至 80°C 反應 4 小時。冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-(氧雜環丁烷-3-氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 41 (30 mg, 白色固體)，產率：26.5%。

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

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

實施例 42

4-(3-(4-(氮雜環丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯

【0182】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (100 mg, 0.24 mmol)溶解於 5 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中，依次加入 3-(對甲苯磺酸酯)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 42a(157 mg, 0.48 mmol，採用專利申請“WO2011/103196 A1”公開的方法製備而得)和碳酸鉀(100 mg, 0.72 mmol)，升至 90℃反應 4 小時。冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 42b (70 mg, 白色固體)，產

率：51.4%。

第二步

4-(3-(4-(氮雜環丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

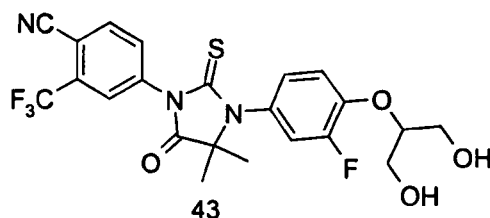
【0183】將 3-(4-(3-(4-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 42b (70 mg, 0.12 mmol)溶解於 3 mL 4 M 鹽酸的甲醇溶液，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，得到標題產物 4-(3-(4-(氮雜環丁烷-3-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 42 (60 mg, 白色固體)，產率：96.3%。

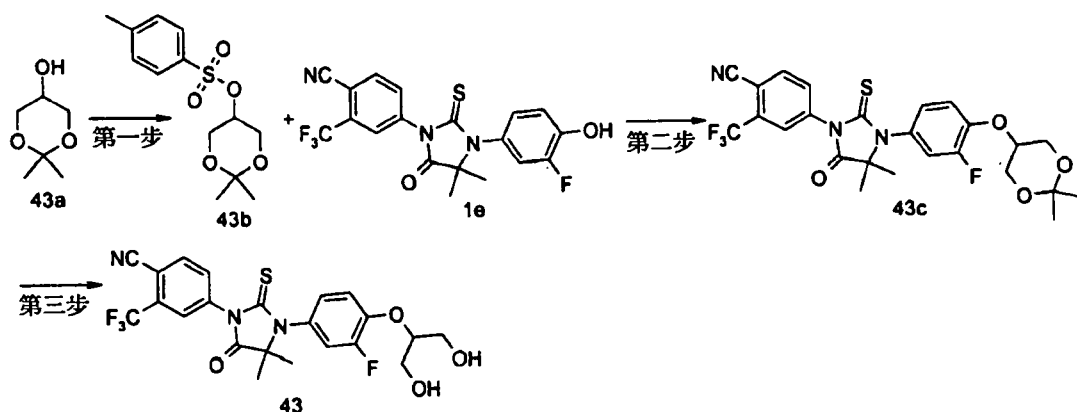
MS m/z (ESI): 479.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.22 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 1.50 (s, 6H)

實施例 43

4-(3-(4-(1,3-二羥基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





第一步

2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基-4-甲苯磺酸酯

【0184】將 2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-醇 43a (200 mg, 1.51 mmol, 採用專利申請“US2007/10542 A1”公開的方法製備而得)溶解於 30 mL 二氯甲烷中，依次加入對甲苯磺醯氯(420 mg, 2.20 mmol)和三乙胺(300 mg, 2.97 mmol)，攪拌反應 3 小時。反應液用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基-4-甲苯磺酸酯 43b (100 mg, 透明油狀物)，產率：23.3%。

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

第二步

4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0185】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (200 mg, 0.47 mmol)溶解於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，依次加入 2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基-4-甲苯磺酸酯 43b (200 mg, 0.71 mmol)和碳酸鉀(130 mg, 0.94

mmol), 升至 60°C 反應 6 小時。冷卻至室溫, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 43c(170 mg, 白色固體), 產率: 67.1%。

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

第三步

4-(3-(4-(1,3-二羥基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

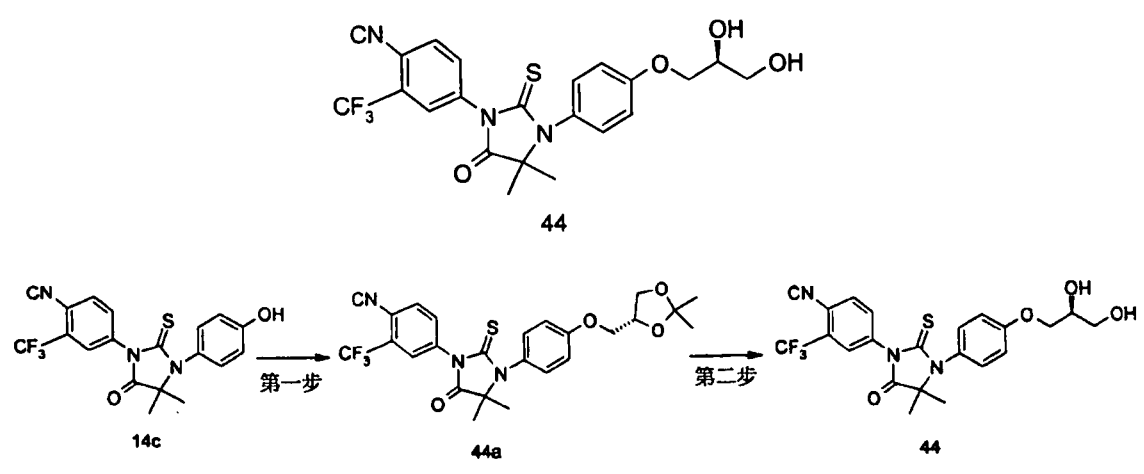
【0186】將 4-(3-(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 43c (70 mg, 0.12 mmol)溶解於 10 mL 甲醇中, 加入 1 mL 1M 鹽酸, 攪拌反應 2 小時。加入 10 mL 水和 20 mL 飽和碳酸鉀溶液, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×3), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物 4-(3-(4-(1,3-二羥基丙基-2-氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 43 (40 mg, 白色固體), 產率: 43.4%。

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

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

實施例 44

(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基
咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

(R)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-
二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0187】 將 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪
唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (2.5g, 6.20 mmol)溶解於 50 mL 甲
苯中，加入(R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜戊烷-4-基)甲醇(819 mg, 6.20
mmol)和 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(2.5 g, 9.92 mmol)，氬氣置換三
次，加入三正丁基膦(2 g, 9.92 mmol)，升溫至 50℃攪拌反應 3 小
時，反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 E 純化所
得殘餘物，得到標題產物(R)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊
烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-
基)-2-(三氟甲基)苯腈 44a (2.2 g, 黃色固體)，產率：68.7%。

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (dd,
1H), 7.29 (d, 2H), 77.12 (d, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H),

3.81-3.32 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

第二步

(*S*)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

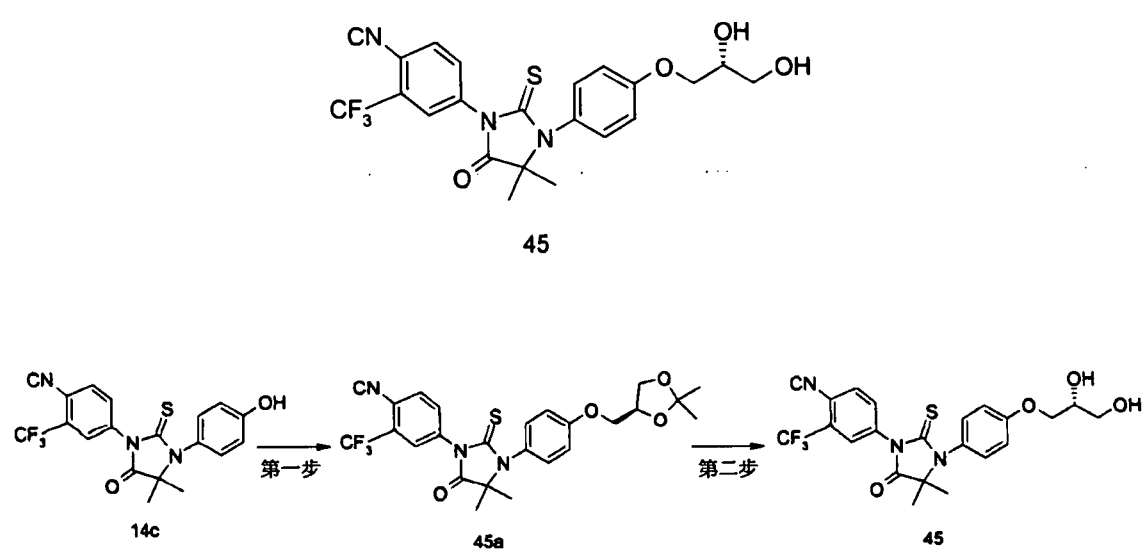
【0188】將化合物(*R*)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 44a(2.2 g, 4.20 mmol)溶解於 100mL 乙酸中，加入 50 mL 水，升溫至 70℃ 攪拌反應 1 小時，反應液減壓濃縮除去乙酸，加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯，靜置分層，有機相用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(*S*)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 44 (1.1 g, 白色固體)，產率：55.0%。

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02-8.00 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.61-2.60 (d, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.61 (s, 6H)

實施例 45

(*R*)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

(S)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0189】 將 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c (2.5g, 6.20 mmol)溶解於 50 mL 甲苯中，加入(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜戊烷-4-基)甲醇(819 mg, 6.20 mmol)和 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶(2.5 g, 9.92 mmol)，氬氣置換三次，加入三正丁基磷(2 g, 9.92 mmol)，升溫至 50℃攪拌反應 3 小時，反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 E 純化所得殘餘物，得到標題產物(S)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 45a (2.5 g, 黃色固體)，產率：78.1%。

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

第二步

(R)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

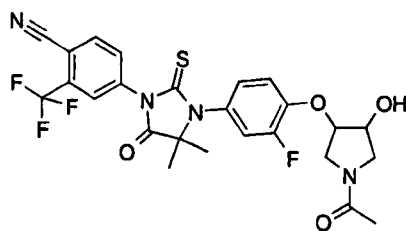
【0190】將化合物(*S*)-4-(3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 45a(2.5 g, 4.80mmol)溶解於 100 mL 乙酸中，加入 50 mL 水，升溫至 70°C 攪拌反應 1 小時，反應液減壓濃縮除去乙酸，加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯，靜置分層，有機相用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(*R*)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 45 (1.32 g, 白色固體)，產率：57.3%。

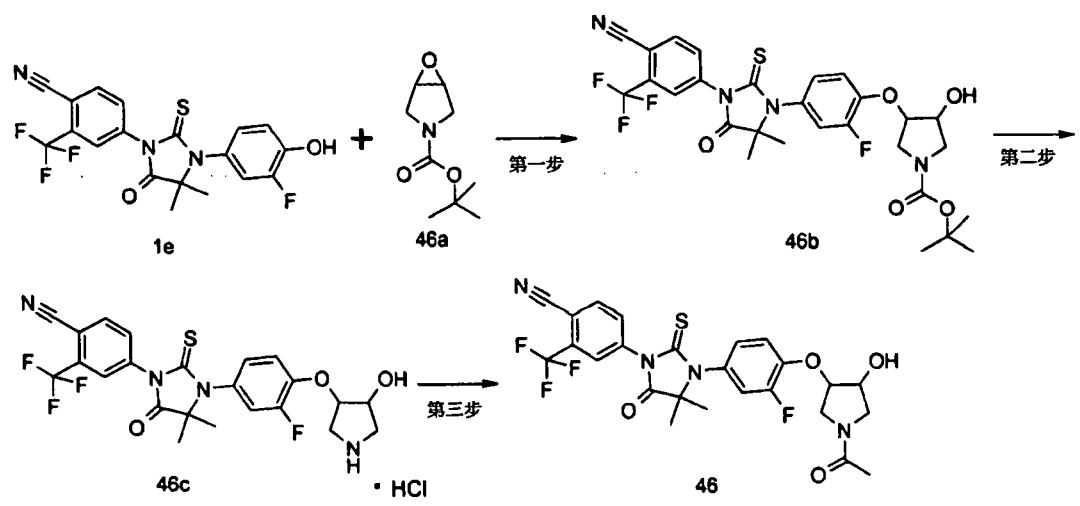
MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 2.59-2.58 (d, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)

實施例 46

4-(3-(4-((1-乙醯基-4-羥基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈





第一步

3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯

【0191】 將 4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 1e (212 mg, 0.50 mmol)置於反應瓶中，加入 6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸第三丁酯 46a (463 mg, 2.5 mmol)和 0.5 mL 的*N,N*-二異丙基乙胺，加畢，反應液加熱至 100℃，攪拌反應 16 小時。停止加熱，反應液溫度自然降至室溫，向反應液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯，分液，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯 46b (280 mg, 淺黃色固體)，產率：92.1%。

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

第二步

4-(3-(3-氟-4-((4-羟基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基

-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 鹽酸鹽

【0192】將 3-(4-(3-(4-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯氧基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯 46b (280 mg, 0.46 mmol)溶解於 50 mL 甲醇中，加入鹽酸的甲醇溶液(2%, 5 mL)，加畢，攪拌反應 4 小時。反應液減壓濃縮，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-((4-羥基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 鹽酸鹽 46c (230 mg, 淺黃色固體)，產率：98.3%。

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

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

第三步

4-(3-(4-((1-乙醯基-4-羥基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0193】將 4-(3-(3-氟-4-((4-羥基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 鹽酸鹽 46c (80 mg, 0.16 mmol)，三乙胺(14 mg, 0.18 mmol)和4-二甲胺基吡啶(2 mg, 0.02 mmol)依次加入到 5 mL 二氯甲烷中，攪拌均勻後加入乙醯氯，加畢，攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-((1-乙醯基-4-羥基吡咯烷-3-基)氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 46 (15 mg, 白色固體)，產

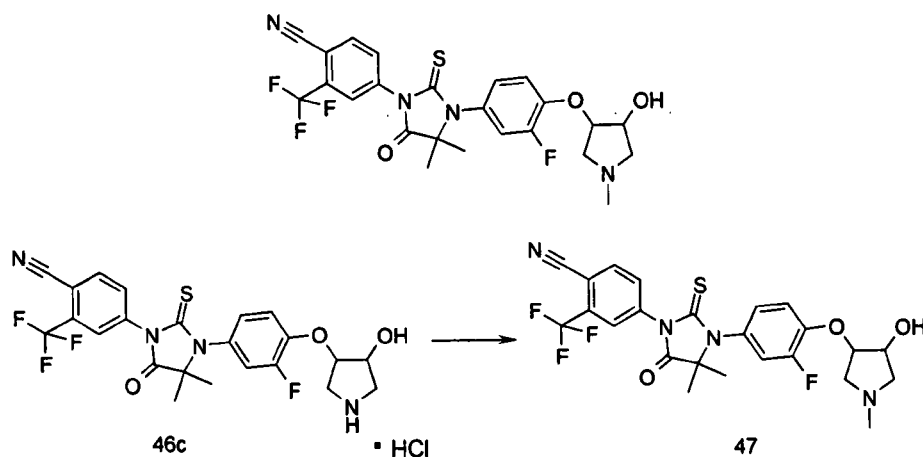
率：18.8%。

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.95 (m, 2H); 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)

實施例 47

4-(3-(3-氟-4-((4-羥基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



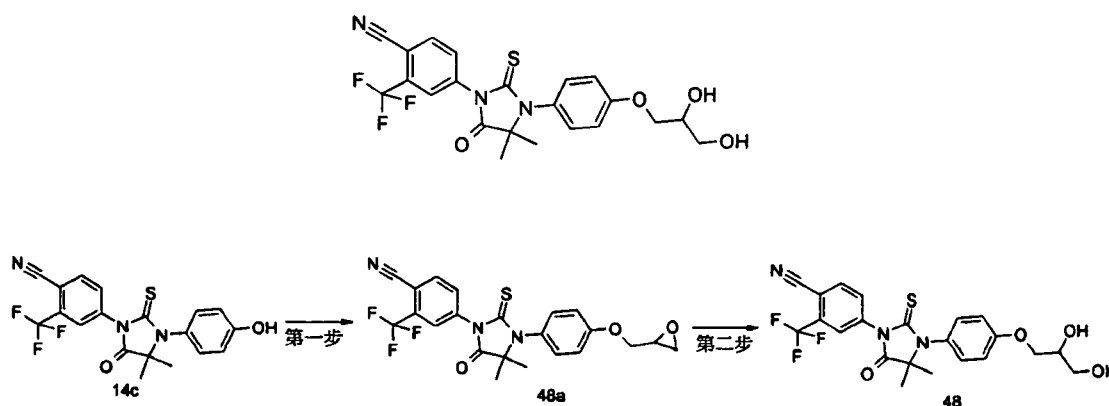
【0194】將氰基硼氫化鈉(35 mg, 0.55 mmol)和氯化鋅(37 mg, 0.28 mmol)加入到 3 mL 甲醇中，攪拌均勻，加入 4-(3-(3-氟-4-((4-羥基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 鹽酸鹽 46c (100 mg, 0.18 mmol)和 1 mL 甲醛，加畢，攪拌反應 16 小時。向反應液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯，分液，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL $\times$ 2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(3-氟-4-((4-羥基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 47 (35 mg, 白色固體)，產率：36.5%。

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)

實施例 48

4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈



第一步

4-(4,4-二甲基-3-(4-(環氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0195】將 4-(3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 14c(4.5 g, 11.1 mmol)溶解於 50 mL 乙腈中，依次加入環氧氯丙烷(2.05 g, 22.2 mmol)和碳酸鉀(3.8 g, 27.8 mmol)，升至 80℃ 回流，攪拌反應 16 小時。停止加熱，反應液冷卻至室溫，將反應液倒入 100 mL 水中，用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以展開劑體

系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(4,4-二甲基-3-(4-(環氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 48a (3.0 g, 無色油狀物)，產率：58.8%。

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

第二步

4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈

【0196】將 4-(4,4-二甲基-3-(4-(環氧乙基-2-甲氧基)苯基)-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 48a (2.9 g, 6.3 mmol) 溶解於 80 mL 水和四氫呋喃(V:V=1:1)混合溶劑中，加入 2.0 mL 濃硫酸，攪拌反應 4 小時。向反應液中加入鹽酸(1M, 50 mL)，用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 48 (1.1 g, 白色固體)，產率：36.7%。

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

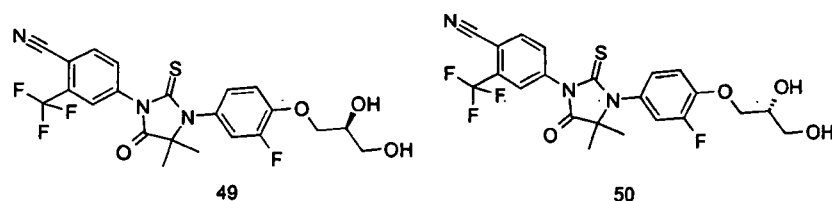
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.27-7.22(m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 3H), 3.87-3.78 (m, 2H), 1.58 (s, 6H)

實施例 49 和實施例 50

(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 49

(R)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫

酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 50



【0197】將消旋體 4-(3-(4-(2,3-二羥基丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 13(1.6 g，白色固體)，藉由採用手性 HPLC 製備法，用手性管柱對手性異構體進行分離(分離條件：手性管柱 CHIRALPAK AD-H，管柱大小：3 cm I.D. × 25 cm L,流動相：正己烷:異丙醇=80:20(v/v)，流速：25 mL/min)，收集其相應組分，旋轉蒸發除去溶劑，得到標題產物 (*S*)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 49 (745 mg，白色固體)，產率：46.6%；(*R*)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯腈 50 (796 mg，白色固體)，產率：49.8%。

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

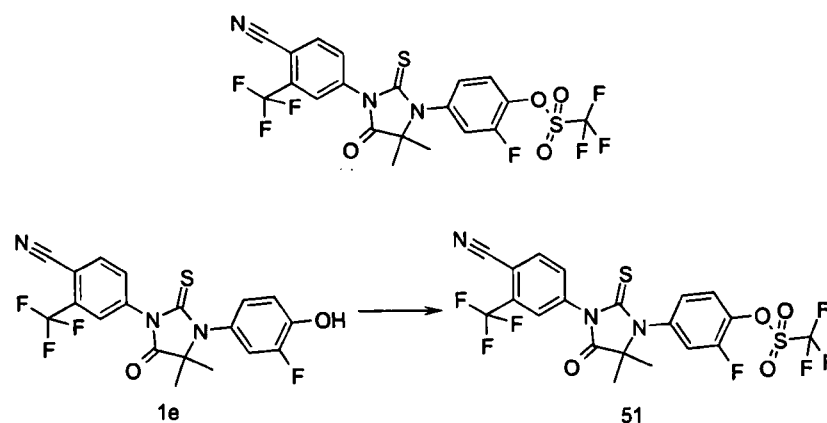
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)

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

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

實施例 51

4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯基 三氟甲磺酸酯



【0198】將 4-(3-(3-氟-4-羥基苯基)-4,4-二甲基-5-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯基 1e (200 mg, 0.47 mmol)加入到 4 mL 二氯甲烷中，冰浴冷卻，加入三乙胺(0.2 mL, 1.42 mmol)和三氟甲磺酸酐(160 mg, 0.57 mmol)，加畢，氬氣置換三次，攪拌反應 1 小時。向反應液中加入 20 mL 的二氯甲烷和水的混合溶液 (V:V=1:1)，分液，水相用二氯甲烷萃取(10 mL×3)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物 4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-酮基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟苯基 三氟甲磺酸酯 51 (250 mg, 棕色固體)，產率：95.3%。

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

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

測試例：

生物學評價

【0199】以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

【0200】本發明測試例中未注明具體條件的實驗方法，通常

按照常規條件，或按照商品製造廠商所建議的條件。未注明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

測試例 1 對 LNCap 細胞分泌 PSA 抑制活性的生物學評價

【0201】下面的體外篩選試驗是用來測定本發明化合物對 LNCap 細胞分泌 PSA 的抑制作用。

1、材料及儀器：

- (1). RPMI 1640 培養基(Hyclone, SH30809.01B)
- (2). 胎牛血清，FBS (GIBCO, 10099)
- (3). 青-鏈黴素 Pen Strep(GIBCO, 15140-122)
- (4). 活性碳處理胎牛血清 CS-FBS(SERANA, 1090111)
- (5). LNCap 細胞（中國科學院典型培養物保藏委員會細胞庫，TCHu173）
- (6). 睪丸酮（Dr.Ehrenstorfer GmbH，C 17322500，LOT: 10519）
- (7). PSA 試劑盒(abnova, KA0208)
- (8). NOVO Star 酶標儀
- (9) 細胞培養液: RPMI 1640 培養基，10%FBS，1% Pen Strep，
- (10) 活性碳培養液: RPMI 1640 培養基，10%CS-FBS，1% Pen Strep，
- (11) 睪丸酮培養液: RPMI 1640 培養基，10%CS-FBS，1% Pen Strep，1nM 睪丸酮

2、實驗步驟

【0202】LNCap 細胞用細胞培養液傳代培養後，重新懸浮於活性碳培養液，密度為 5×10^4 細胞/ml，接種於 96 孔板，每孔 $100 \mu\text{l}$ 。

將藥物用 DMSO(二甲基亞砷)配置成 10mM 的儲存液。臨用前

用 DMSO 稀釋 5 倍後，再按 3 倍的梯度進行稀釋，得到 8 個梯度濃度。再用睪丸酮培養液將各濃度的化合物稀釋 20 倍。(以此保證各培養體系中 DMSO 濃度均為 0.5%)，待測。

【0203】取 $10\ \mu\text{l}$ 稀釋後的化合物加入細胞培養孔，輕輕振盪混勻。空白組加 $10\ \mu\text{l}$ 用活性炭培養液稀釋的 5% 的 DMSO；對照組加入 $10\ \mu\text{l}$ 用睪丸酮培養液稀釋的 5% DMSO； 37°C 、5% CO_2 培養箱中培養。

3、結果檢測

【0204】培養 4 天後，取出 $60\ \mu\text{l}$ 細胞培養上清，使用 PSA 試劑盒(abnova, KA0208)，在 NOVO Star 酶標儀上測定各孔 OD450 值。

【0205】化合物的 IC_{50} 值可藉由不同濃度下的抑制率計算得出。

實施例編號	IC50(nM)
1	34
2	45
3	35
4	93
5	124
6	24
7	23
8	21
9	26
10	23
11	35
12	33
13	88
14	19
15	52
16	12
17	24
19	94
20	57
21	76
22	21
23	24
24	32
25	31
26	44
27	83
28	82
29	85
30	17
32	110
34	51
35	57
36	23
37	23
38	33
39	27
40	29

41	24
44	22
45	35
46	47
47	21
48	37
49	35
50	43

結論：實驗證明，本發明較佳化合物對睪丸酮刺激下的 LNcap 細胞 PSA 分泌具有明顯的抑制活性。

測試例 2 LNcap 細胞增殖生物學評價

【0206】 下面的體外篩選試驗是用來測定本發明化合物對於 LNcap 細胞增殖的抑制作用。

1、實驗材料及儀器：

- (1). 細胞計數試劑 CCK-8 (DOJINDO, CK04)
- (2). Victor3 酶標儀(Perkin Elmer, 1420)

2、實驗步驟

【0207】 實驗步驟同測試例 1 的實驗步驟。

3、結果檢測

【0208】 LNcap 細胞培養 3 天後，培養基、化合物和空白組、對照組均半換液。半換液 3 天後，加入 10 μ l 的 CCK-8，在 37℃、5%CO₂ 培養箱中孵育 2-3 小時，Victor3 酶標儀上，450nm，測定各孔 OD 值。

【0209】 化合物的 IC₅₀ 值可藉由不同濃度下的抑制率計算得出。

實施例編號	IC ₅₀ (nM)
1	195
2	97
3	46
5	87
6	99
7	23
8	75
9	162
10	131
11	93
12	146
13	61
14	253
16	78
17	68
19	194
20	156
21	92
22	134
23	180
24	92
25	111
26	201
28	79
29	80
30	58
32	134
34	159
35	277
36	115
37	63
39	256
40	196
41	283
44	33
45	74
48	281

49	203
50	196

結論：本發明較佳化合物對 LNCap 細胞增殖具有明顯的抑制活性。

測試例 3 LNCap-AR 細胞的生物學評價

【0210】 下面的體外篩選試驗是用來測定本發明化合物在較高濃度時，對於 LNCap-AR 細胞（高濃度表達 AR 的 LNCap 細胞，藉由逆轉錄病毒轉染方法構建而得，簡稱 LNCap-AR 細胞）分泌 PSA 的激動活性作用。

1、細胞培養

【0211】 LNCap-AR 細胞用細胞培養液傳代培養後，重新懸浮於活性碳培養液，密度為 5×10^4 細胞/ml，接種於 96 孔板，每孔 100ul。

【0212】 將藥物用 DMSO(二甲基亞砷)配置成 10mM 的儲存液。臨用前用 DMSO 稀釋成 2mM，0.6mM 兩個濃度。再用活性炭培養液將各濃度的化合物稀釋 20 倍(以此保證各培養體系中 DMSO 濃度均為 0.5%)，備用。

【0213】 取 $10 \mu\text{l}$ 稀釋後的化合物加入細胞培養孔，輕輕振盪混勻。空白對照組加 $10 \mu\text{l}$ 用活性炭培養液稀釋的 5%的 DMSO。

2、結果檢測

【0214】 培養 4 天後，取出 $60 \mu\text{l}$ 細胞培養上清，使用 PSA 試劑盒(abnova，KA0208)，在 NOVO Star 酶標儀上，450nm，測定各孔中 PSA 的 OD 值。

【0215】 以待測化合物孔與空白對照孔測得 OD 值的百分比

值，來評價化合物對於 LNCap-AR 細胞分泌 PSA 的激動活性。當百分比值>100 時，表明待測化合物與空白對照相比，對於 LNCap-AR 細胞分泌 PSA 有激動活性；反之，百分比值<100 時，認為待測化合物沒有激動活性。具體檢測結果如下：

實施例	激動活性（%）	
化合物濃度	3 μ M	10 μ M
空白對照	100	100
6	93.20	99.97
8	65.03	99.5
9	90.77	85.0
10	74.74	68.10
12	69.58	90.69
13	53.58	71.49
15	77.48	84.79
44	77.22	92.67

結論：本發明化合物不具有刺激 LNCap-AR 分泌 PSA 的激動效應。

藥物代謝動力學評價

測試例 4、本發明化合物的藥物代謝動力學測試

1、摘要

【0216】以雄性大鼠為受試動物，應用 LC/MS/MS 法測定了大鼠灌胃給予實施例 6 化合物、實施例 9 化合物、實施例 11 化合物、實施例 13 化合物、實施例 15 化合物、實施例 16 化合物、實施例 17 化合物、實施例 44 化合物和實施例 45 化合物後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本發明的化合物在大鼠體內的藥物代謝動力學行為，評價其藥動學特徵。

2、試驗方案

2.1 試驗藥品

【0217】實施例 6 化合物、實施例 9 化合物、實施例 11 化合物、實施例 13 化合物、實施例 15 化合物、實施例 16 化合物、實施例 17 化合物、實施例 44 化合物和實施例 45 化合物。

2.2 試驗動物

【0218】健康成年雄性 SD 大鼠 27 隻，平均分成 9 組，每組 3 隻，購自上海西普爾-必凱實驗動物有限公司，動物生產許可證號：SCXK(滬)2008-0016。

2.3 藥物配製

【0219】稱取適量樣品，加入 0.5% CMC-Na，超音波製成 0.5 mg/ml 混懸液。

2.4 給藥

【0220】雄性 SD 大鼠 27 隻，平均分成 9 組，禁食一夜後分別灌胃給藥，劑量為 5.0 mg/kg，給藥體積 10 ml/kg。

3、操作

【0221】大鼠灌胃給藥實施例 6 化合物、實施例 9 化合物、實施例 11 化合物、實施例 13 化合物、實施例 15 化合物、實施例 16 化合物、實施例 17 化合物、實施例 44 化合物和實施例 45 化合物，於給藥前及給藥後 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0 小時採血 0.1 ml，置於肝素化試管中，3500 rpm 離心 5 min 分離血漿，於 20℃ 保存。給藥後 2 小時進食。

【0222】用 LC/MS/MS 法測定不同化合物灌胃給藥後大鼠血漿中的待測化合物含量。方法的線性範圍均為 1.00~2000 ng/ml；血漿樣品經甲醇沉澱蛋白處理後進行分析。

4、藥物代謝動力學參數結果

【0223】 本發明化合物的藥物代謝動力學參數如下：

編號	藥物代謝實驗(5 mg/kg)					
	血漿藥物 濃度	曲線面積	半衰期	滯留時間	清除率	表觀分佈 容積
	Cmax (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T1/2 (h)	MRT (h)	CLz/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
6	1200±330	16838±7483	13.1±4.6	17.8±6.2	5.75±2.44	6021±1685
9	772±83	18796±3296	11.8±1.1	18.3±1.9	4.52±0.77	4587±556
11	430±14	11450±1376	15.8±2.2/	23.2±2.9	7.35±0.87	9937±633
13	1550±197	26506±7385	8.10±0.65	13.1±1.5	3.35±1.10	2307±553
15	999±172	21406±4100	11.7±1.7	18.2±2.3	3.99±0.75	3968±341
16	971±147	23345±5898	11.3±1.3	18.4±2.6	3.71±0.84	3592±662
17	864±86	12246±1517	6.31±0.50	10.8±0.8	6.88±0.89	3759±591
44	1300±275	19297±4170	6.41±0.60	10.5±1.3	4.47±1.08	2450±376
45	980±173	13023±365	5.90±0.30	10.0±0.6	6.40±0.18	3271±261

結論：本發明化合物的藥物代謝吸收良好，具有明顯的藥物代謝動力學優勢。

【符號說明】

無



發明摘要

※ 申請案號：102131223

※ 申請日：102/08/30

※ I P C 分類：

C07D 233/86 (2006.01) A61P 5/28 (2006.01)
 C07D 401/04 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 C07D 403/12 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01)
 C07D 409/12 (2006.01)
 A61K 31/4166 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01)

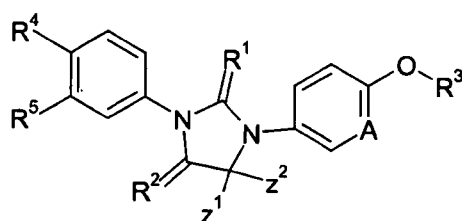
【發明名稱】(中文/英文)

咪唑啉類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

 IMIDAZOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND
 MEDICAL USE THEREOF

【中文】

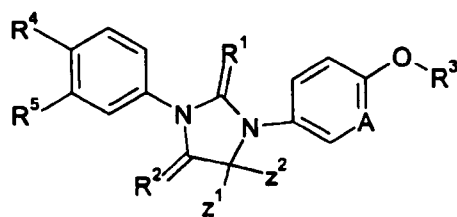
本發明涉及咪唑啉類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的新的咪唑啉類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為雄激素受體拮抗劑和在製備治療前列腺癌等疾病的藥物中的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



(I)

【英文】

The present invention relates to imidazoline derivatives, the preparation method and medical use thereof. Specifically, the present invention relates to a novel imidazoline derivative represented by formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the same, a use as a therapeutic agent especially as an androgen receptor antagonist and in the preparation of a medicament for the treatment of prostate cancer and so on, wherein all substituents of formula (I) are defined as those in the specification.



(I)

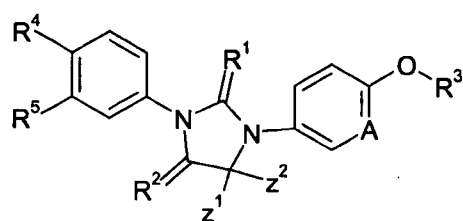
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

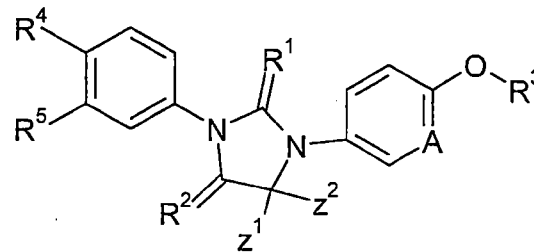
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，



(I)

其中：

A 為 -CR' 或 N；

R' 為氫原子或鹵素；

Z¹ 或 Z² 各自獨立地為烷基

R¹ 為 S，且 R² 為 O；

R³ 選自烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 -S(O)_mR⁶；

當 R³ 為烷基時，所述烷基進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶ 或 -C(O)OR⁶ 的取代基所取代；其中該環烷基、雜環基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、胺基、烷基、鹵代烷基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-NR⁷C(O)OR⁸ 或 -C(O)OR⁶ 的取代基所取代；

當 R³ 為環烷基、雜環基或芳基時，所述環烷基、雜環基或芳基視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、胺基、環

烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

R^4 為氰基；

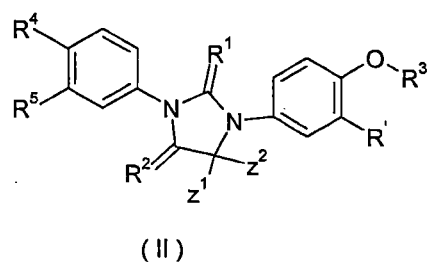
R^5 選自氰基、硝基、烷基、鹵代烷基、羥基、鹵素、烷氧基或鹵代烷氧基；

R^6 為氫原子、烷基、烯基、炔基、羥基、鹵素、烷氧基，其中該烷基、烷氧基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、胺基、側氧基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烷氧基的取代基所取代；

R^7 或 R^8 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基，其中該烷基、環烷基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、胺基、側氧基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烷氧基的取代基所取代；且

m 為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，



其中 R' 為氫原子或鹵素， Z^1 、 Z^2 、 $R^1 \sim R^5$ 的定義如申請專利

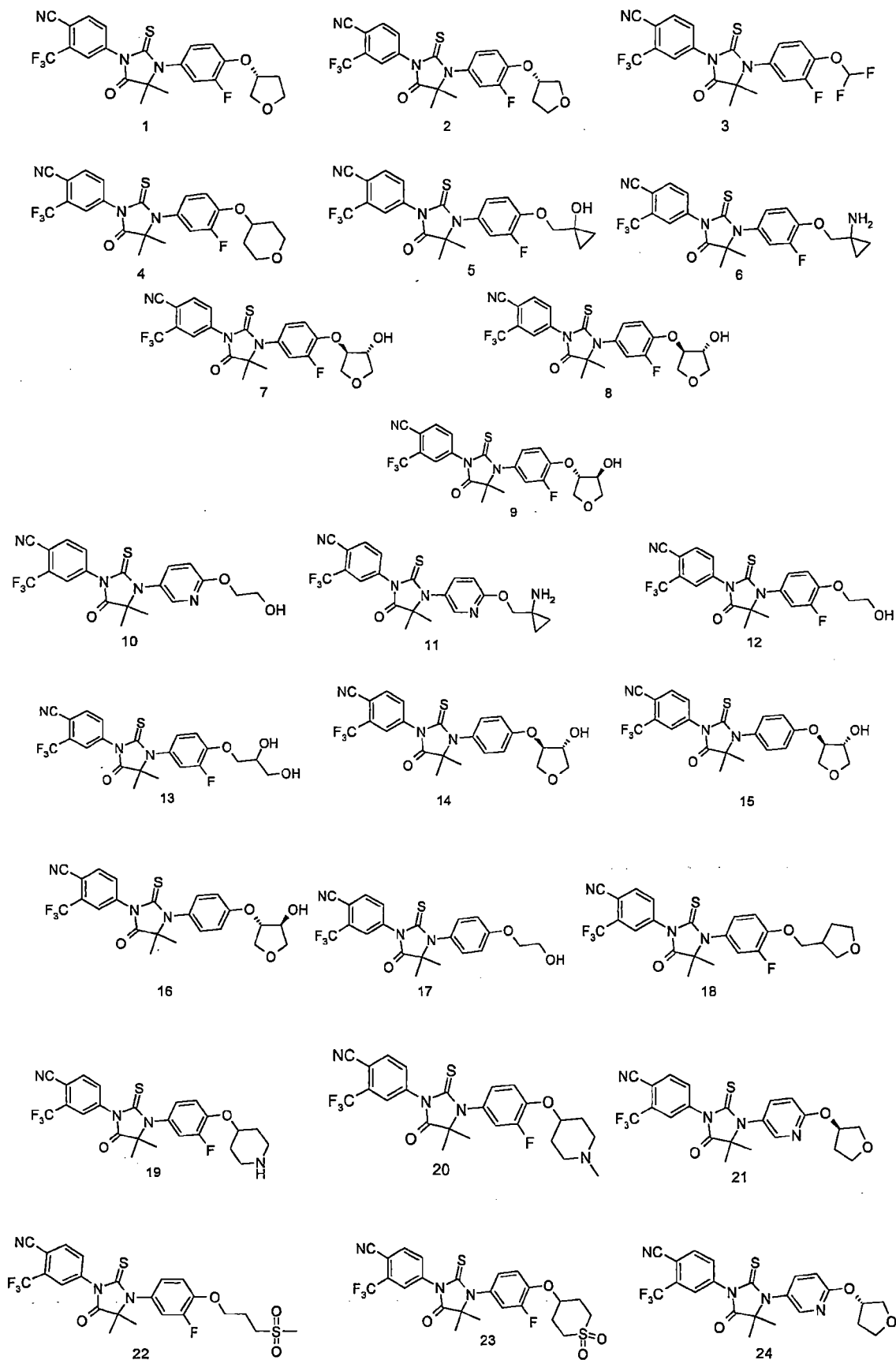
範圍第 1 項中所述。

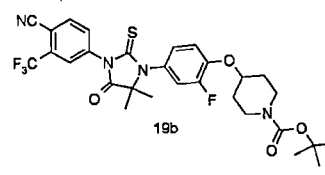
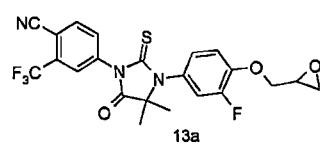
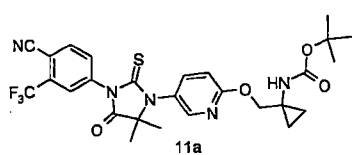
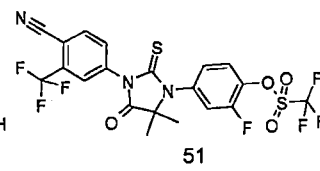
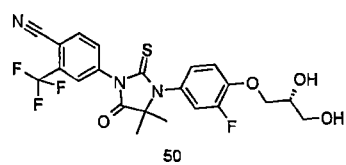
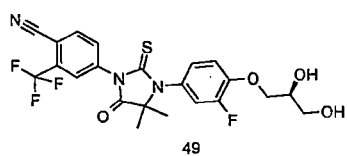
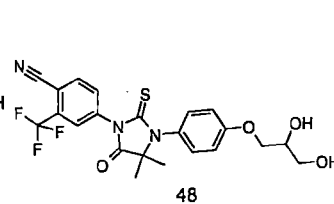
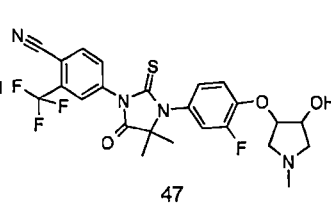
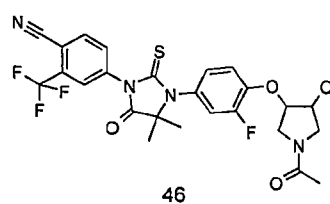
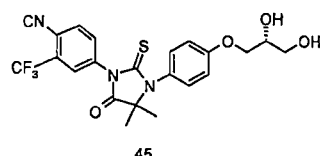
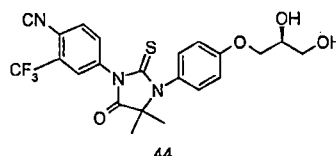
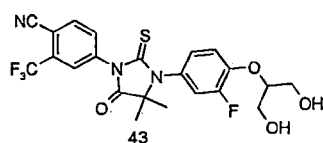
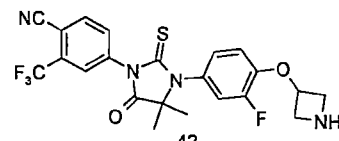
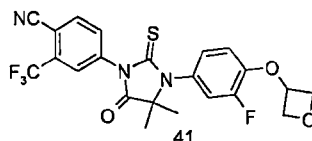
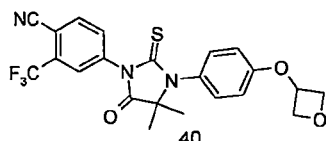
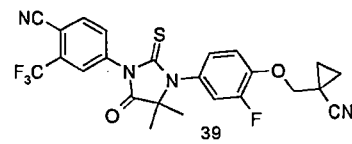
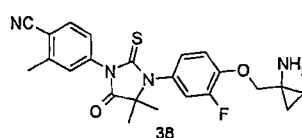
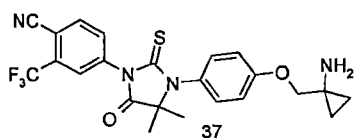
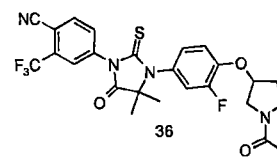
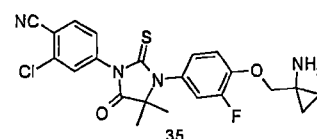
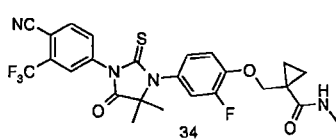
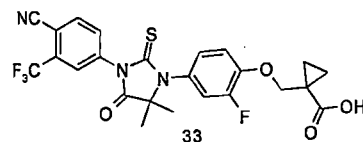
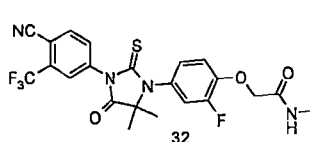
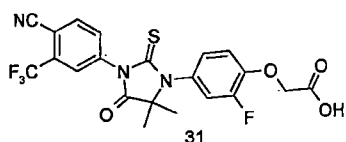
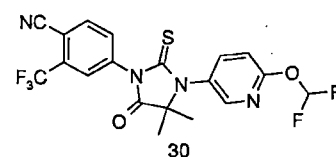
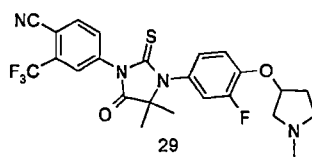
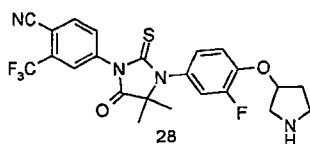
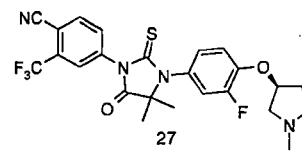
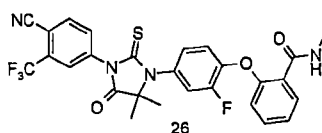
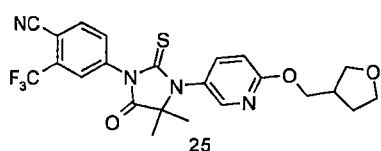
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 Z^1 或 Z^2 各自獨立地為甲基。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^4 為氰基，且 R^5 為鹵代烷基。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^3 為烷基，該烷基進一步被一個或多個羥基所取代。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^3 為雜環基，所述雜環基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、胺基、烷基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

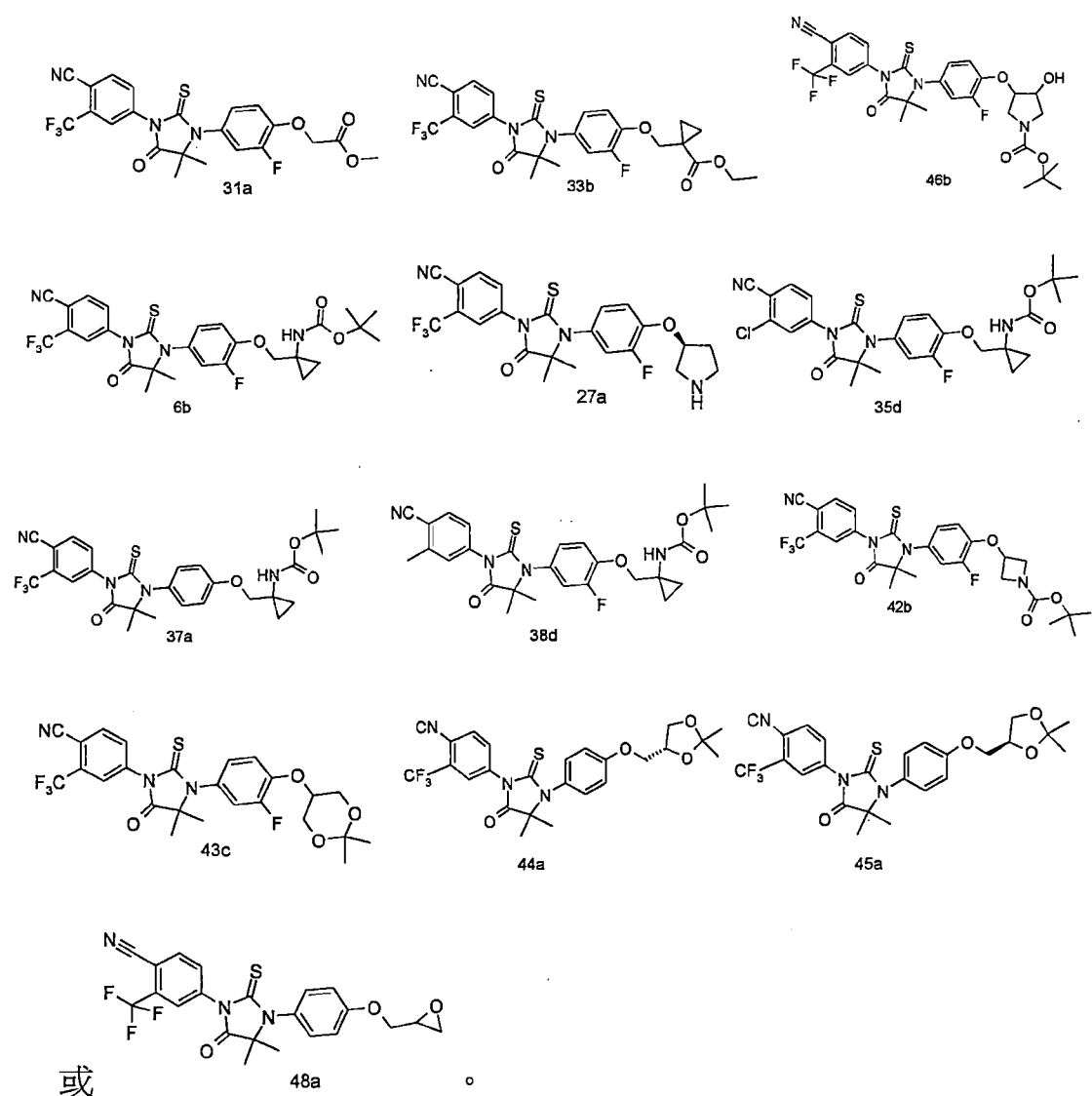
R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地選自氫原子或烷基；且

m 為 2。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中該化合物為：

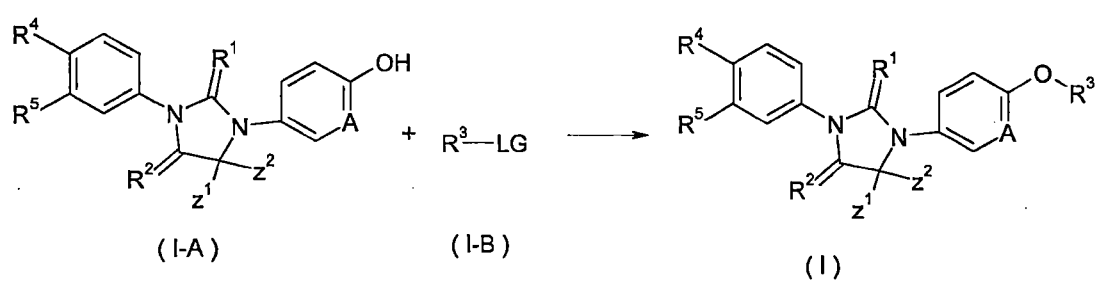






或

8. 一種製備申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的方法，該方法包括以下步驟：

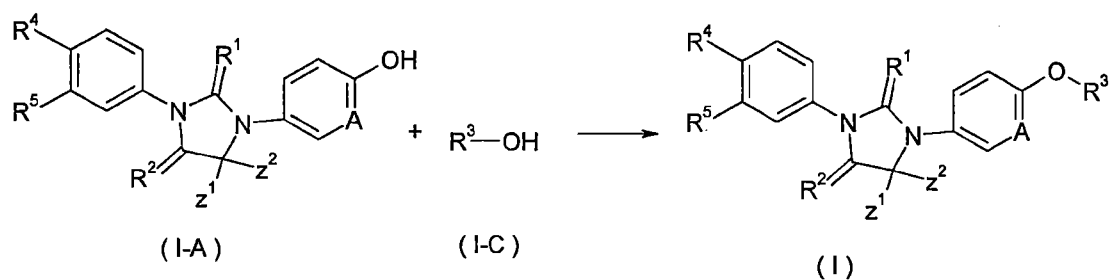


通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在鹼性條件下反應，得

到通式(I)化合物；

其中：LG 為離去基團；A、Z¹、Z²、R¹至 R⁵的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述的方法，其中 LG 為鹵素或對甲苯磺醯氧基。
10. 一種製備申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的方法，該方法包括以下步驟：



通式(I-A)化合物和通式(I-C)化合物在三苯基膦或三正丁基膦、偶氮二羧酸衍生物存在下，發生縮合反應得到通式(I)化合物；

其中：A、Z¹、Z²、R¹至 R⁵的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述的方法，其中偶氮二羧酸衍生物為 1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶或偶氮二羧酸二異丙酯。
12. 一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽和藥學上可接受的載體、稀

釋劑或賦形劑。

13. 一種申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的用途，其係用在製備雄激素受體調節劑。
14. 一種申請專利範圍第 12 項所述的醫藥組成物的用途，其係用在製備雄激素受體調節劑。
15. 如申請專利範圍第 13 或 14 項所述的用途，其中該雄激素受體調節劑為雄激素受體拮抗劑。
16. 一種申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽的用途，其係用在製備治療或預防由雄激素受體介導的病症的藥物，其中由雄激素受體介導的病症選自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脫髮、神經性厭食症、乳腺癌、痤瘡、男性性功能障礙、愛滋病或惡病質的病症。
17. 一種申請專利範圍第 12 項所述的醫藥組成物的用途，其係用在製備治療或預防由雄激素受體介導的病症的藥物。
18. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的用途，其中由雄激素受體介導的病症為乳腺癌或前列腺癌。
19. 如申請專利範圍第 18 項所述的用途，其中由雄激素受體介導的病症為前列腺癌。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述的用途，其中前列腺癌為激素敏感的前列腺癌或激素難治的前列腺癌。

21. 一種體外調節雄激素受體活性的方法，其包括給予受試體有效量的申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，或申請專利範圍第 12 項所述的醫藥組成物。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述的方法，其係拮抗雄激素受體活性的方法。