

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101410381 B

(45) 授权公告日 2011.08.03

(21) 申请号 200780010684.1

A61K 31/4184(2006.01)

(22) 申请日 2007.01.23

A61K 31/422(2006.01)

(30) 优先权数据

60/761,548 2006.01.24 US

A61P 5/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.09.24

(56) 对比文件

US 3987182, 1976.10.19, 权利要求书及说明书第1-2栏、第10-11栏。

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/060883 2007.01.23

CN 87106423 A, 1988.04.20, 全文。

(87) PCT申请的公布数据

WO2007/087518 EN 2007.08.02

CN 101005841 A, 2007.07.25, 全文。

CN 101133036 A, 2008.02.27, 全文。

WO 2006/039243 A1, 2006.04.13, 全文。

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

审查员 张恒君

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 V·C·小阿尔福德 J·C·兰特

R·A·吴 隋治华

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘冬 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 235/12(2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 41 页

C07D 403/04(2006.01)

C07D 405/04(2006.01)

C07D 413/04(2006.01)

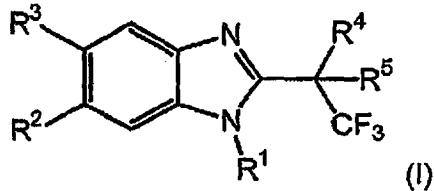
(54) 发明名称

作为选择性雄激素受体调节剂(SARMS)的
2-取代的苯并咪唑

(57) 摘要

本发明涉及新的2-取代的苯并咪唑衍生物、
含它们的药用组合物以及它们在治疗由雄激素受
体调节的紊乱和病症中的应用。

1. 一种式(I)化合物及其药学上可接受的盐，



其中

R¹选自氢、C₁₋₄烷基、-(CH₂)-(C₂₋₄烯基)、-(CH₂)-(C₂₋₄炔基)、-(C₁₋₄烷基)-CN、-(CH₂)-杂芳基、-(C₁₋₄烷基)-C(O)-O-(C₁₋₄烷基)和-(C₁₋₄烷基)-O-Si(CH₃)₂(叔-丁基)；

R²和R³各自独立选自卤素、卤素取代的C₁₋₄烷基、氰基；

R⁴选自烯基、炔基、芳基；

其中所述烯基或炔基被一个或多个独立选自羟基、羧基、氨基和苯基的取代基任选取代；

R⁵是OH；

或者，R⁴和R⁵与它们连接的原子一起形成选自2-四氢-呋喃基、2-(2,5-二氢-呋喃基)、2-咪唑烷基、2-[1,3]二氧戊环基、和2-[1,3]二氧六环基的环结构；

其中所述环结构被一个或多个独立选自-(C₁₋₄烷基)-OH和-(C₁₋₄烷基)-(卤素)的取代基任选取代。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R¹选自氢、C₁₋₄烷基、-(C₁₋₄烷基)-CN、-(CH₂)-(C₂₋₄烯基)、-(CH₂)-(C₂₋₄炔基)、-(CH₂)-杂芳基、-(C₁₋₄烷基)-C(O)-O-(C₁₋₄烷基)和-(C₁₋₄烷基)-O-Si(CH₃)₂(叔-丁基)；

R²和R³各自独立选自卤素、卤素取代的C₁₋₄烷基、氰基；

R⁴选自烯基、炔基、芳基；

其中所述烯基或炔基被一个选自羟基、羧基、氨基和苯基的取代基任选取代；

R⁵是OH；

或者，R⁴和R⁵与它们连接的原子一起形成选自2-四氢-呋喃基、2-(2,5-二氢-呋喃基)、2-咪唑烷基、2-[1,3]二氧戊环基、和2-[1,3]二氧六环基的环结构；

其中所述环结构被一个或多个独立选自-(C₁₋₂烷基)-OH和-(C₁₋₂烷基)-(卤素)的取代基任选取代。

3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R¹选自氢、C₁₋₄烷基、-(C₁₋₄烷基)-CN、-(CH₂)-杂芳基、-(CH₂)-(C₂₋₄烯基)、-(CH₂)-(C₂₋₄炔基)、-(C₁₋₄烷基)-C(O)-O-(C₁₋₄烷基)和-(C₁₋₄烷基)-O-Si(CH₃)₂(叔-丁基)；

R²和R³各自独立选自卤素、氨基和卤素取代的C₁₋₄烷基；

R⁴选自烯基、炔基和芳基；其中所述烯基被选自羟基、羧基和苯基的取代基任选取代；

R⁵是OH；

或者，R⁴和R⁵与它们连接的原子一起形成选自2,5-二氢-呋喃基、2-四氢呋喃基、2-[1,3]-二氧戊环基、2-[1,3]二氧六环基、2-咪唑烷基和2-噁唑烷基的环结构；

其中所述环结构被 1-2 个独立选自羟甲基、羟乙基和 -(C₁₋₂ 烷基)- 卤素的取代基任选取代。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 选自氢、甲基、乙基、氰基 - 甲基 - 、2- 吡啶基 - 甲基 - 、烯丙基、1- 丙炔 -3- 基、甲氨基 - 羰基 - 甲基 - 和叔 - 丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基 - 乙基 - ;

R² 选自氯代和三氟甲基 ;

R³ 选自氯代和氰基 ;

R⁴ 选自乙烯基、(+) - 乙烯基、(-) - 乙烯基、烯丙基、(+) - 烯丙基、(-) - 烯丙基、2- 甲基 - 烯丙基、2- 丙烯 -3- 基、Z-2- 丙烯 -3- 基、E-2- 丙烯 -3- 基、3- 甲基 -1- 丙烯 -3- 基、2- 羧基 -1- 丙烯 -3- 基、3- 苯基 -1- 丙烯 -3- 基、3,3- 二甲基 -1- 丙烯 -3- 基、2,3- 二甲基 -2- 丙烯 -3- 基、2- 甲基 -2- 丙烯 -3- 基、异丙烯基、丙 -1,2- 二烯 -3- 基、3- 甲基 -丙 -1,2- 二烯 -3- 基、3- 乙基 -丙 -1,2- 二烯 -3- 基)、1- 丁烯 -4- 基、1- 丙炔 -3- 基、(+)-1- 丙炔 -3- 基、(-)-1- 丙炔 -3- 基、2- 丙炔 -3- 基、1- 羟基 -2- 丙炔 -3- 基、1- 苯基 -1- 丙炔 -3- 基、2- 丁炔 -4- 基和苯基 ; R⁵ 是 OH ;

或者, R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2,5- 二氢 - 喹喃基、2- 四氢呋喃基、2-[1,3]- 二氧戊环基、2-(4- 羟甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-(4- 氯甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-[1,3] 二氧六环基、2- 吡唑烷基和 2- 噻唑烷基的环结构。

5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 选自氢、乙基、氰基 - 甲基 - 、烯丙基和 1- 丙炔 -3- 基 ;

R² 选自氯代和三氟甲基 ;

R³ 选自氯代和氰基 ;

R⁴ 选自乙烯基、烯丙基、(+) - 烯丙基、(-) - 烯丙基、2- 甲基 - 烯丙基、2- 丙烯 -3- 基、Z-2- 丙烯 -3- 基、E-2- 丙烯 -3- 基、3- 甲基 -1- 丙烯 -3- 基、3- 苯基 -1- 丙烯 -3- 基、3,3- 二甲基 -1- 丙烯 -3- 基、2,3- 二甲基 -2- 丙烯 -3- 基、2- 甲基 -2- 丙烯 -3- 基、异丙烯基、丙 -1,2- 二烯 -3- 基、3- 甲基 -丙 -1,2- 二烯 -3- 基、3- 乙基 -丙 -1,2- 二烯 -3- 基、1- 丁烯 -4- 基、1- 丙炔 -3- 基、(+)-1- 丙炔 -3- 基、(-)-1- 丙炔 -3- 基、2- 丙炔 -3- 基和苯基 ;

R⁵ 是 OH ;

或者, R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2- 四氢呋喃基、2-[1,3]- 二氧戊环基、2-(4- 羟甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-(4- 氯甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-[1,3] 二氧六环基、2- 吡唑烷基和 2- 噻唑烷基的环结构。

6. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 选自氢和甲基 ;

R² 选自氯代和三氟甲基 ;

R³ 选自氯代和氰基 ;

R⁴ 选自乙烯基、(+) - 乙烯基、烯丙基、Z-2- 丙烯 -3- 基、丙 -1,2- 二烯 -3- 基、1- 丙炔 -3- 基、(+)-1- 丙炔 -3- 基和 (-)-1- 丙炔 -3- 基 ;

R⁵ 是 OH ;

或者, R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2,5- 二氢 - 喹喃基和 2- 四氢呋喃基的

环结构。

7. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 是氢;

R² 和 R³ 各自为氯代;

R⁴ 选自异丙烯基、Z-2-丙烯-3-基和 (+)-乙烯基;

R⁵ 是 OH;

或者, R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成 2-[1,3] 二氧戊环基。

8. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 选自氢和 C₁₋₄ 烷基;

R² 和 R³ 各自独立选自卤素、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基和氰基;

R⁴ 选自烯基、炔基和芳基; 其中所述烯基被选自羟基、羧基和苯基的取代基任选取代;

R⁵ 是 OH。

9. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 选自氢和甲基;

R² 选自氯代和三氟甲基;

R³ 选自氯代和氰基;

R⁴ 选自乙烯基、(+)-乙烯基、(-)-乙烯基、烯丙基、(+)-烯丙基、(-)-烯丙基、2-甲基-烯丙基、2-丙烯-3-基、Z-2-丙烯-3-基、E-2-丙烯-3-基、3-甲基-1-丙烯-3-基、2-羧基-1-丙烯-3-基、3-苯基-1-丙烯-3-基、3,3-二甲基-1-丙烯-3-基、2,3-二甲基-2-丙烯-3-基、2-甲基-2-丙烯-3-基、异丙烯基、丙-1,2-二烯-3-基、3-甲基-丙-1,2-二烯-3-基、3-乙基-丙-1,2-二烯-3-基、1-丁烯-4-基、1-丙炔-3-基、2-丙炔-3-基、(+)-1-丙炔-3-基、(-)-1-丙炔-3-基、1-羟基-2-丙炔-3-基、1-苯基-1-丙炔-3-基、2-丁炔-4-基和苯基;

R⁵ 是 OH。

10. 权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 是氢;

R² 和 R³ 各自为氯代;

R⁴ 选自异丙烯基、Z-2-丙烯-3-基和 (+)-乙烯基;

R⁵ 是 OH。

11. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 选自氢、C₁₋₄ 烷基、-(C₁₋₄ 烷基)-CN、-(CH₂)-杂芳基、-(CH₂)-(C₂₋₄ 烯基)、-(CH₂)-(C₂₋₄ 炔基)、-(C₁₋₄ 烷基)-C(0)O-(C₁₋₄ 烷基) 和 -(C₁₋₄ 烷基)-O-Si(CH₃)₂ (叔-丁基);

R² 和 R³ 各自独立选自卤素和卤素取代的 C₁₋₄ 烷基;

R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2,5-二氢-呋喃基、2-四氢呋喃基、2-[1,3]-二氧戊环基、2-[1,3] 二氧六环基、2-咪唑烷基和 2-噁唑烷基的环结构;

其中所述环结构被 1-2 个独立选自羟甲基、羟乙基和 -(C₁₋₂ 烷基)- 卤素的取代基任选取代。

12. 权利要求 11 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R¹ 选自氢、甲基、乙基、氰基-甲基-、2-吡啶基-甲基-、烯丙基、1-丙炔-3-基、甲氧

基 - 羰基 - 甲基 - 和叔 - 丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基 - 乙基 - ;

R² 选自氯代和三氟甲基；

R³ 是氯代；

R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2,5- 二氢 - 呋喃基、2- 四氢呋喃基、2-[1,3]- 二氧戊环基、2-(4- 羟甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-(4- 氯甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-[1,3] 二氧六环基、2- 吡唑烷基和 2- 噻唑烷基的环结构。

13. 权利要求 12 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R¹ 是氢；

R² 和 R³ 各自为氯代；

R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成 2-[1,3] 二氧戊环基。

14. 一种药用组合物，其包含药学上可接受的载体和权利要求 1-13 任一项的化合物。

15. 一种制备药用组合物的方法，它包括使权利要求 1-13 任一项的化合物与药学上可接受的载体混合。

16. 权利要求 1-13 任一项的任何化合物在制备用于治疗由雄激素受体介导的紊乱的药物中的用途。

17. 权利要求 14 的药用组合物在制备用于治疗由雄激素受体介导的紊乱的药物中的用途。

18. 权利要求 16 的用途，其中所述由雄激素受体介导的紊乱选自恶病质、骨质疏松症、骨质减少症和男性更年期。

19. 权利要求 1-13 任一项的化合物在制备用于在需要的病患中治疗以下病症的药物中的应用，所述病症为 (a) 前列腺癌、(b) 良性前列腺增生 (BPH)、(c) 多毛症、(d) 脱发、(e) 神经性厌食症、(f) 乳腺癌、(g) 痤疮、(i) 恶病质、j) 男性更年期、(k) 骨质减少症、(l) 骨质疏松症、(m) 女性性功能障碍、(n) 男性性功能障碍、(o) 性欲减低，用于 (p) 男性避孕、用于 (q) 增强男性性功能或用于 (r) 在烧伤恢复中的肌肉替代。

作为选择性雄激素受体调节剂 (SARMS) 的 2- 取代的苯并咪唑

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及新的 2- 取代的苯并咪唑衍生物、含它们的药用组合物以及它们在治疗由雄激素受体调节的紊乱和病症中的应用。更具体地说，本发明化合物用于治疗，例如，前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质、男性更年期、骨质减少症、骨质疏松症、女性性功能障碍、男性性功能障碍，作为性欲增强剂、作为男性避孕剂、作为男性性功能增强剂和 / 或用于在烧伤恢复中的肌肉替代。

[0003] 发明背景

[0004] 雄激素是动物的同化甾族激素，其控制男性的肌肉和骨骼群、生殖系统成熟、第二性征发育和维持生育力。在女性中，在大多数靶组织中睾酮被转化为雌激素，但是雄激素本身可在正常女性生理，例如，在脑中起作用。血清中发现的主要雄激素是睾酮，而此为在组织，诸如睾丸和垂体中有效的化合物。在前列腺和皮肤中，睾酮通过 5 α -还原酶的作用被转化为 5 α -二氢睾酮 (DHT)。DHT 是比睾酮更具效力的雄激素，因为其与雄激素受体结合更强。

[0005] 如同所有的甾族激素一样，雄激素与靶组织中细胞内的特异性受体，此处为雄激素受体结合。此为核受体转录因子家族成员。雄激素与受体的结合激活受体，并使其与连接靶基因的 DNA 结合位点结合。从此其与协同因子蛋白和碱性转录因子相互作用，以调节基因的表达。因此，经由其受体，雄激素引起细胞中基因表达的变化。这些变化最终对能在靶组织生理学上可见的细胞的代谢结果、分化或增殖产生重要的关系。

[0006] 尽管雄激素受体功能调节剂已经被用于临床一段时间，甾体化合物 (Basaria, S., Wahlstrom, J. T., Dobs, A. S., J. Clin Endocrinol Metab (2001), 86, pp5108–5117; Shahidi, N. T., Clin Therapeutics, (2001), 23, pp1355–1390) 和非甾体化合物 (Newling, D. W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6), pp776–784) 均具有显著与其药理学上的限制因素包括男子女性型乳房、乳房触痛和肝毒性有关的倾向。另外，在接受香豆素类抗凝治疗的患者中已经观察到药物 – 药物间的相互作用。最后，对苯胺敏感的患者可能被非甾体抗雄激素剂的代谢物所危害。

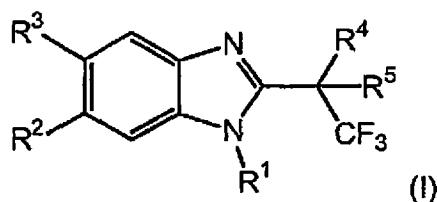
[0007] 雄激素受体的非甾体激动剂和拮抗剂用于治疗多种紊乱和疾病。更具体地说，雄激素受体可用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生、女性的多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌和痤疮。雄激素受体激动剂可用于男性避孕、男性性功能增强以及治疗癌症、AIDS、恶病质和其他紊乱。再有，雄激素受体激动剂用于促进脑复苏 (Murphy, K. D., Suchmore, T., Micak, R. P., Chinkes, D. L., Klein, G. L., Herndon, D. N., 氧甲氢龙长期给药在严重烧伤儿童中的作用 (Effects of long-term oxandrolone administration in severely burned children), *Surgery*, (2004), 136 (2), pp219–224)。

[0008] 虽然如此，仍然需要小分子的、非甾体雄激素受体拮抗剂。作者现在描述一系列新的用作雄激素受体调节剂的 2- 取代的苯并咪唑衍生物。

[0009] 发明简述

[0010] 本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐，

[0011]



[0012] 其中

[0013] R¹选自氢、低级烷基、-(CH₂)-(C₂₋₄ 烯基)、-(CH₂)-(C₂₋₄ 炔基)、氟代低级烷基、-(低级烷基)-CN、-(CH₂)-杂芳基、-(CH₂)-芳基、-SO₂-(低级烷基)、-SO₂-(苯基)、-SO₂-(甲苯基)、-(CH₂)-(氟代低级烷基)、-(低级烷基)-C(O)-O-(低级烷基)、-(低级烷基)-O-(低级烷基)、-(低级烷基)-S(O)₀₋₂-(低级烷基)和-(低级烷基)-O-Si(CH₃)₂(叔-丁基)；

[0014] R²和R³各自独立选自卤素、羟基、羧基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、氰基、硝基、氨基、低级烷基氨基、二(低级烷基)氨基、-C(O)-(低级烷基)、-C(O)-(低级烷氧基)、-C(O)-NR^AR^B、-S(O)₀₋₂-(低级烷基)、-SO₂-NR^AR^B、-N(R^A)-C(O)-(低级烷基)和-N(R^A)-C(O)-(卤素取代的低级烷基)；

[0015] 其中每一R^A和R^B独立选自氢或低级烷基；

[0016] R⁴选自烯基、炔基、芳基、-(C₂₋₄ 烷基)-芳基、杂芳基和-(C₂₋₄ 烷基)-杂芳基；

[0017] 其中所述烯基或炔基被一个或多个独立选自卤素、羟基、羧基、氰基、硝基、NR^ER^F、NR^E-C(O)-低级烷基和苯基的取代基任选取代；其中R^E和R^F各自独立选自氢或低级烷基；且其中苯基(烯基或炔基上的取代基)被1-4个独立选自卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基、羧基、氰基、硝基、氨基、(低级烷基)氨基和二(低级烷基)氨基的取代基任选取代；

[0018] 其中所述芳基或杂芳基，无论单独或作为取代基的部分，被一个或多个下述取代基任选取代，所述取代基独立选自卤素、羟基、羧基、低级烷基、低级烷氧基、氟代低级烷基、氟代低级烷氧基、苯氧基、氰基、硝基、NR^CR^D和-(低级烷基)-NR^BR^C、-C(O)-(低级烷基)、-C(O)-(低级烷氧基)、-C(O)-NR^CR^D、-N(R^C)-C(O)-(低级烷基)、-N(R^C)-C(O)-(卤素取代的低级烷基)、-S(O)₀₋₂-(低级烷基)和-SO₂-NR^CR^D；其中每一R^C和R^D独立选自氢或低级烷基；

[0019] R⁵是OR⁶；其中R⁶选自氢、低级烷基和-C(O)-(低级烷基)；

[0020] 或者，R⁴和R⁵与它们连接的原子一起形成选自2-吡咯烷基、2-四氢-呋喃基、2-(2,5-二氢-1H-吡咯基)、2-(2,5-二氢-呋喃基)、2-咪唑烷基、2-噁唑烷基、2-[1,3]二氧戊环基(dioxolanyl)、2-哌啶基、6-(1,2,3,6-四氢-吡啶基)、2-(1,2,3,6-四氢-吡啶基)、2-四氢吡喃基、6-(3,6-二氢-2H-吡喃基)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃基)、2-(六氢-嘧啶基)、2-[1,3]噁嗪基和2-[1,3]二氧六环基的环结构；

[0021] 其中所述环结构被一个或多个独立选自低级烷基、-(低级烷基)-OH和-(低级烷基)-(卤素)的取代基任选取代。

[0022] 本发明所说明的是包含药学上可接受的载体和本文描述的任何化合物的药用组合物。本发明所说明的是由本文描述的任何化合物与药学上可接受的载体混合制备的药用组合物。本发明说明的是包括将本文描述的任何化合物与药学上可接受的载体混合的、制

备药用组合物的方法。

[0023] 作为例证的本发明是治疗由雄激素受体调节的紊乱和病症的方法,所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的本文描述的任何化合物或药用组合物。

[0024] 本发明的实例是治疗由雄激素受体调节的紊乱的方法,所述紊乱选自前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS(获得性免疫缺陷综合征)、恶病质、男性更年期(andropause)、骨质减少症(osteopenia)、骨质疏松症、女性性功能障碍、男性性功能障碍、性欲减低、用于男性避孕或用于增强的男性性功能或用于在烧伤恢复中的肌肉替代,所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的本文描述的任何化合物或药用组合物。

[0025] 本发明的另一个实例是治疗由雄激素受体调节的紊乱的方法,所述紊乱选自前列腺癌、BPH、多毛症、脱发、乳腺癌、痤疮和男性避孕,所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的本文描述的任何化合物或药用组合物。

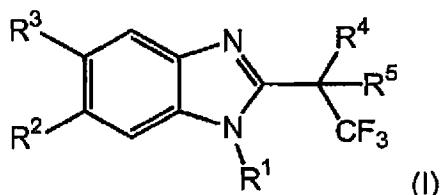
[0026] 本发明的另一个实例是治疗由雄激素受体调节的紊乱的方法,所述紊乱选自厌食症、AIDS、恶病质、男性更年期、骨质减少症、骨质疏松症、女性性功能障碍、男性性功能障碍、性欲减低,用于增强男性性功能和在烧伤恢复中的肌肉替代,所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的本文描述的任何化合物或药用组合物。

[0027] 本发明的另一个实例是本文描述的任何化合物在制备用于在需要的病患中治疗以下病症的药物中的应用,所述病症为(a)前列腺癌、(b)良性前列腺增生(BPH)、(c)多毛症、(d)脱发、(e)神经性厌食症、(f)乳腺癌、(g)痤疮、(h)AIDS、(i)恶病质、(j)男性更年期、(k)骨质减少症、(l)骨质疏松症、(m)女性性功能障碍、(n)男性性功能障碍、(o)性欲减低,用于(p)男性避孕、用于(q)增强的男性性功能或用于(r)在烧伤恢复中的肌肉替代。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明涉及制备式(I)化合物的方法

[0030]



[0031] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如在本文定义。本发明化合物作为选择性雄激素受体调节剂是有用的,其用于治疗由至少一种雄激素受体介导的紊乱,所述紊乱选自前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质、男性更年期、骨质减少症、骨质疏松症、女性性功能障碍、男性性功能障碍和性欲减低或用于男性避孕、用于增强的男性性功能或用于在烧伤恢复中的肌肉替代。

[0032] 优选地,由至少一种雄激素受体调节的紊乱选自恶病质、男性更年期、骨质疏松症、骨质减少症和在烧伤恢复中的肌肉替代,更优选地,由至少一种雄激素受体介导的紊乱选自恶病质、男性更年期、骨质疏松症和骨质减少症。

[0033] 在一个实施方案中,本发明涉及为雄激素受体拮抗剂的式(I)化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及为雄激素受体激动剂的式(I)化合物。在另一个实施方案中,本发

明涉及表现具雄激素受体的组织选择性激动和拮抗作用的式(I)化合物。

[0034] 在一个实施方案中,本发明涉及对治疗前列腺癌、良性前列腺增生、女性中的多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌和痤疮有用的式(I)化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及对男性避孕、男性性功能增强有用的和/或用于治疗癌症、AIDS、恶病质和/或用于促进在烧伤恢复中肌肉替代的式(I)化合物。

[0035] 在本发明的一个实施方案中,R¹选自氢、低级烷基、-(低级烷基)-CN、-(CH₂)-(C₂₋₄烯基)、-(CH₂)-(C₂₋₄炔基)、氟代低级烷基、-(CH₂)-杂芳基、-(CH₂)-芳基、-(CH₂)-(氟代低级烷基)、-(低级烷基)-C(0)-O-(低级烷基)、-(低级烷基)-O-(低级烷基)和-(低级烷基)-O-Si(CH₃)₂(叔-丁基)。

[0036] 在本发明的另一个实施方案中,R¹选自氢、低级烷基、-(低级烷基)-CN、-(CH₂)-杂芳基、-(CH₂)-(C₂₋₄烯基)、-(CH₂)-(C₂₋₄炔基)、-(低级烷基)-C(0)O-(低级烷基)和-(低级烷基)-O-Si(CH₃)₂(叔-丁基)。在本发明的另一个实施方案中,R¹选自氢、甲基、乙基、氰基-甲基-、2-吡啶基-甲基-、烯丙基、1-丙炔-3-基、甲氧基-羧基-甲基-和叔-丁基-二甲基-甲硅烷氧基-乙基-。

[0037] 在本发明的另一个实施方案中,R¹选自氢、甲基、乙基、氰基-甲基-、2-吡啶基-甲基-、烯丙基、1-丙炔-3-基、甲氧基-羧基-甲基-和叔-丁基-二甲基-甲硅烷氧基-乙基-。在本发明的另一个实施方案中,R¹选自氢、乙基、氰基-甲基-、烯丙基和1-丙炔-3-基。

[0038] 在本发明的另一个实施方案中,R¹选自氢和低级烷基。在本发明的另一个实施方案中,R¹选自氢和甲基。在本发明的另一个实施方案中,R¹是氢。

[0039] 在本发明的一个实施方案中,R²和R³各自独立选自卤素、羟基、羧基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、氰基、硝基、氨基、低级烷基氨基、二(低级烷基)氨基、-C(0)-(低级烷基)、-C(0)-(低级烷氧基)、-C(0)-NR^AR^B、-N(R^A)-C(0)-(低级烷基)和-N(R^A)-C(0)-(卤素取代的低级烷基);其中每一R^A和R^B独立选自氢、甲基或乙基。

[0040] 在本发明的另一个实施方案中,R²和R³各自独立选自卤素、氰基和卤素取代的低级烷基。在本发明的另一个实施方案中,R²和R³各自独立选自氯代、三氟甲基和氰基。在本发明的另一个实施方案中,R²和R³各自为氯代;

[0041] 在本发明的另一个实施方案中,R²和R³各自独立选自卤素和卤素取代的低级烷基。在本发明的另一个实施方案中,R²和R³各自独立选自氯代和三氟甲基。

[0042] 在本发明的一个实施方案中,R²选自氯代和三氟甲基。在本发明的一个实施方案中,R³选自氯代和氰基。在本发明的另一个实施方案中,R³是氯代;

[0043] 在本发明的一个实施方案中,R⁴选自烯基、炔基、芳基、-(C₂₋₄烷基)-芳基、杂芳基和-(C₂₋₄烷基)-杂芳基;其中所述烯基或炔基被1-2个(优选1个)独立选自卤素、羟基、羧基、氰基、硝基、NR^ER^F、NR^E-C(0)-低级烷基和苯基的取代基任选取代;其中R^E和R^F各自独立选自氢或低级烷基;且其中所述苯基被1-2个(优选1个)独立选自卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基、羧基、氰基、硝基、氨基、(低级烷基)氨基和二(低级烷基)氨基的取代基任选取代;和其中所述芳基或杂芳基,无论单独或作为取代基的部分,被1-2个(优选1个)独立选自卤素、羟基、羧基、低级烷基、低级烷氧基、氟代低级烷基、氟代低级烷氧基、苯氧基、氰基、硝基、NR^CR^D、-(低级烷基)-NR^BR^C、-C(0)-(低级烷基)和-C(0)-(低级烷氧基)

的取代基任选取代；且其中每一 R^C 和 R^D 独立选自氢或低级烷基。在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自烯基、炔基和芳基；其中所述芳基如本文所限定的被任选取代。在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自烯基和炔基。

[0044] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自乙烯基、(+)-乙烯基、(-)-乙烯基、烯丙基、(+)-烯丙基、(-)-烯丙基、2-甲基-烯丙基、2-丙烯-3-基、Z-2-丙烯-3-基、E-2-丙烯-3-基、3-甲基-1-丙烯-3-基、2-羧基-1-丙烯-3-基、3-苯基-1-丙烯-3-基、3,3-二甲基-1-丙烯-3-基、2,3-二甲基-2-丙烯-3-基、2-甲基-2-丙烯-3-基）、异丙烯基、丙-1,2-二烯-3-基、3-甲基-丙-1,2-二烯-3-基、3-乙基-丙-1,2-二烯-3-基）、1-丁烯-4-基、1-丙炔-3-基、(+)-1-丙炔-3-基、(-)-1-丙炔-3-基、2-丙炔-3-基、1-羟基-2-丙炔-3-基、1-苯基-1-丙炔-3-基、2-丁炔-4-基和苯基。

[0045] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自乙烯基、烯丙基、(+)-烯丙基、(-)-烯丙基、2-甲基-烯丙基、2-丙烯-3-基、Z-2-丙烯-3-基、E-2-丙烯-3-基、3-甲基-1-丙烯-3-基、3-苯基-1-丙烯-3-基、3,3-二甲基-1-丙烯-3-基、2,3-二甲基-2-丙烯-3-基、2-甲基-2-丙烯-3-基、异丙烯基、丙-1,2-二烯-3-基、3-甲基-丙-1,2-二烯-3-基、3-乙基-丙-1,2-二烯-3-基、1-丁烯-4-基、1-丙炔-3-基、(+)-1-丙炔-3-基、(-)-1-丙炔-3-基、2-丙炔-3-基和苯基。在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自乙烯基、(+)-乙烯基、烯丙基、Z-2-丙烯-3-基、丙-1,2-二烯-3-基、1-丙炔-3-基、(+)-1-丙炔-3-基和(-)-1-丙炔-3-基。在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自异丙烯基、Z-2-丙烯-3-基和(+)-乙烯基。

[0046] 在本发明的一个实施方案中，R⁴ 选自烯基、炔基和芳基；其中所述烯基被选自羟基、羧基和苯基的取代基任选取代。

[0047] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自乙烯基、(+)-乙烯基、(-)-乙烯基、烯丙基、(+)-烯丙基、(-)-烯丙基、2-甲基-烯丙基、2-丙烯-3-基、Z-2-丙烯-3-基、E-2-丙烯-3-基、3-甲基-1-丙烯-3-基、2-羧基-1-丙烯-3-基、3-苯基-1-丙烯-3-基、3,3-二甲基-1-丙烯-3-基、2,3-二甲基-2-丙烯-3-基、2-甲基-2-丙烯-3-基）、异丙烯基、丙-1,2-二烯-3-基、3-甲基-丙-1,2-二烯-3-基、3-乙基-丙-1,2-二烯-3-基、1-丁烯-4-基、1-丙炔-3-基、2-丙炔-3-基、(+)-1-丙炔-3-基、(-)-1-丙炔-3-基、1-羟基-2-丙炔-3-基、1-苯基-1-丙炔-3-基、2-丁炔-4-基和苯基。

[0048] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 选自异丙烯基、Z-2-丙烯-3-基和(+)-乙烯基。

[0049] 在本发明的一个实施方案中，R⁵ 是 OR⁶；其中 R⁶ 选自氢、甲基、乙基、-C(0)-甲基和-C(0)-乙基。在本发明的另一个实施方案中，R⁵ 是 OH。

[0050] 在本发明的一个实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2-吡咯烷基、2-四氢-呋喃基、2-(2,5-二氢-1H-吡咯基)、2-(2,5-二氢-呋喃基)、2-咪唑烷基、2-噁唑烷基、2-[1,3]二氧戊环基、2-哌啶基、6-(1,2,3,6-四氢-吡啶基)、2-(1,2,3,6-四氢-吡啶基)、2-四氢吡喃基、6-(3,6-二氢-2H-吡喃基)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃基)、2-(六氢-嘧啶基)、2-[1,3]噁嗪基和 2-[1,3]二氧六环基的环结构；其中所述环结构被一个或多个（优选 1-2 个，更优选 1 个）独立选自 C₁₋₂ 烷基、-(C₁₋₂ 烷基)-OH 和 -(C₁₋₂ 烷基)-卤素的取代基任选取代。

[0051] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2,5-

氢 - 呋喃基、2- 四氢呋喃基、2-[1,3]- 二氧戊环基、2-[1,3] 二氧六环基、2- 咪唑基和 2- 噻唑烷基的环结构；其中所述环结构被一个或多个（优选 1-2 个，更优选 1 个）独立选自甲基、乙基、羟甲基、羟乙基和 -(C₁₋₂ 烷基)- 卤素的取代基任选取代。

[0052] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2,5- 二氢 - 呋喃基、2- 四氢呋喃基、2-[1,3]- 二氧戊环基 (dioxalanyl)、2-(4- 羟甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-(4- 氯甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-[1,3] 二氧六环基、2- 咪唑基和 2- 噻唑烷基的环结构。

[0053] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2- 四氢呋喃基、2-[1,3]- 二氧戊环基、2-(4- 羟甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-(4- 氯甲基 -[1,3] 二氧戊环基)、2-[1,3] 二氧六环基、2- 咪唑基和 2- 噻唑烷基的环结构。

[0054] 在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成选自 2,5- 二氢 - 呋喃基和 2- 四氢呋喃基的环结构。在本发明的另一个实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成 2-[1,3] 二氧戊环基。

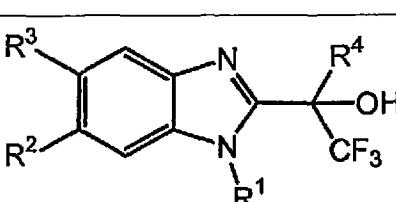
[0055] 本发明其它的实施方案包括那些化合物，其中的选择用于一个或多个本文定义的变量（即 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶）的取代基，是独立选择的为选自本文所定义的完整目录的任何单个取代基或取代基的任何亚组。

[0056] 本发明其它的实施方案包括选自列于下表 1-2 的代表性的化合物的任何单个化合物或化合物的亚组。

[0057] 本发明的代表性的化合物如列于下表 1-2。除非另有所指，其中在所列的化合物中存在立构中心 (stereogenic center)，所述化合物被制备为立体构型的混合物。在存在立构中心时，(+)- 和 (-)- 标识意欲指该中心的确切立体 - 构型并未确定，但旋光方向已经确定。

[0058] 表 1 : 代表性的式 (I) 化合物

[0059]



ID 号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	氯代	氯代	烯丙基
2	H	氯代	氯代	1-丙炔-3-基
3	H	氯代	氯代	丙-1,2-二烯-3-基
4	H	氯代	氯代	乙烯基
6	H	氯代	氯代	3-甲基-丙-1,2-二烯-3-基
8	H	氯代	氯代	2-丙炔-3-基

[0060]

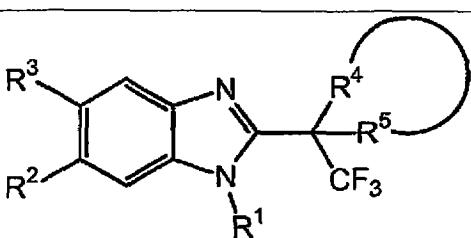
9	H	氯代	氯代	异丙烯基
10	H	氯代	氯代	苯基
13	H	氯代	氯代	2-甲基-烯丙基
14	H	氯代	氯代	2-甲基-2-丙烯-3-基
15	H	氯代	氯代	Z-2-丙烯-3-基
16	H	氯代	氯代	E-2-丙烯-3-基
17	H	氯代	氯代	1-羟基-2-丙炔-3-基
23	H	氯代	氯代	(+)-烯丙基
24	H	氯代	氯代	(-) - 烯丙基
25	H	氯代	氯代	3,3-二甲基-1-丙烯-3-基
26	H	氯代	氯代	3-甲基-1-丙烯-3-基
27	H	氯代	氯代	2-羧基-1-丙烯-3-基
28	H	氯代	氯代	3-苯基-1-丙烯-3-基
31	H	氯代	氯代	(+)-1-丙炔-3-基
32	H	氯代	氯代	(-) - 1-丙炔-3-基
33	H	氯代	氯代	2-丁炔-1-基
34	H	氯代	氯代	1-苯基-1-丙炔-3-基
35	甲基	氯代	氯代	1-丙炔-3-基
36	甲基	氯代	氯代	(+)-1-丙炔-3-基
37	甲基	氯代	氯代	(-) - 1-丙炔-3-基
38	H	三氟甲基	氰基	烯丙基
39	H	三氟甲基	氰基	1-丙炔-3-基
40	H	氯代	氯代	1-丁烯-4-基
41	H	三氟甲基	氰基	3-甲基-丙-1,2-二烯-3-基
42	H	氯代	氯代	2,3-二甲基-2-丙烯-3-基
43	H	氯代	氯代	(+)-乙烯基
44	H	氯代	氯代	(-) - 乙烯基

[0061]

62	H	氯代	氯代	3-乙基-丙-1,2-二烯-3-基
----	---	----	----	-------------------

[0062] 表 2 : 代表性的式(I)化合物

[0063]



ID号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ R ⁵
45	H	氯代	氯代	2,5-二氢-呋喃基
46	H	氯代	氯代	2-四氢-呋喃基
47	H	氯代	氯代	2-[1,3]二氧戊环基
48	2-吡啶基-甲基-	氯代	氯代	2-[1,3]二氧戊环基
49	H	氯代	氯代	2-(4-羟甲基-[1,3]二氧戊环基)
50	H	氯代	氯代	2-(4-氯甲基-[1,3]二氧戊环基)
51	H	氯代	氯代	2-[1,3]二氧六环基
52	甲基	氯代	氯代	2-(4-羟甲基-[1,3]二氧戊环基)
53	氰基-甲基	氯代	氯代	2-(4-氯甲基-[1,3]二氧戊环基)
54	1-丙炔-3-基	氯代	氯代	2-[1,3]二氧戊环基
55	烯丙基	氯代	氯代	2-[1,3]二氧戊环基
56	乙基	氯代	氯代	2-[1,3]二氧戊环基
57	甲氨基-羧基-甲基	氯代	氯代	2-[1,3]二氧戊环基
58	叔-丁基-二甲基-甲硅烷氨基-乙基	氯代	氯代	2-[1,3]二氧戊环基
59	H	三氟	氰基	2-[1,3]二氧戊环基

[0064]

		甲基		
60	H	氯代	氯代	2-咪唑烷基
61	H	氯代	氯代	2-噁唑烷基

[0065] 如本文使用的，“卤素”应该指氯、溴、氟和碘。

[0066] 不论是单独或作为取代基的部分使用，本文使用的术语“烷基”均包括直链和支链。例如，烷基基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基等。除非另有所指，当“低级”一词与烷基一起使用时，指1-4个碳原子的碳链组合。

[0067] 不论是单独或作为取代基的部分使用，本文使用的术语“烯基”均包括直链和支链碳链，其中所述碳链包含至少1个，优选1-2个，更优选1个双键。例如，烯基包括，但不限于烯丙基、1-丙烯-3-基、1-丁烯-4-基、丙-1,2-二烯-3-基等。除非另有所指，当“低级”一词与烯基一起使用时，指2-4个碳原子的碳链组合。

[0068] 不论是单独或作为取代基的部分使用，本文使用的术语“炔基”均包括直链和支链碳链，其中所述碳链包含至少1个，优选1-2个，更优选1个三键。例如，炔基包括，但不限于乙烯基、1-丙炔-3-基、2-丁炔-4-基等。除非另有所指，当“低级”一词与炔基一起使用时，指2-4个碳原子的碳链组合。

[0069] 除非另有所指，本文使用的术语“卤素取代的烷基”或“卤素取代的低级烷基”应该指被至少1个选自F、Cl、Br或I的卤原子，优选F、Cl或Br，更优选F或Cl，最优选F取代的以上定义的任何烷基或低级烷基。类似地，除非另有所指，如本文使用的术语“氟代烷基”或“氟代低级烷基”应该指如被至少1个氟原子取代的以上定义的任何烷基或低级烷基。适宜的实例包括，但不限于 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ 等。优选地，所述氟代烷基或氟代低级烷基是 $-CF_3$ 。

[0070] 除非另有所指，如本文使用的“烷氧基”应该指以上描述的直链或支链烷基的氧醚基团。例如，甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、正-己氧基等。

[0071] 除非另有所指，如本文使用的术语“卤素取代的烷氧基”或“卤素取代的低级烷氧基”应该指被至少1个选自F、Cl、Br或I的卤原子，优选F、Cl或Br，更优选F或Cl，最优选F取代的以上定义的任何烷氧基或低级烷氧基。类似地，除非另有所指，如本文使用的术语“氟代烷氧基”或“氟代低级烷氧基”应该指如被至少1个氟原子取代的以上定义的任何烷氧基或低级烷氧基。适宜的实例包括，但不限于 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2-CF_3$ 、 $-OCF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ 等。优选地，所述氟代烷氧基或氟代低级烷氧基是 $-OCF_3$ 。

[0072] 除非另有所指，如本文使用的“芳基”应该指未取代的碳环芳基，诸如苯基、萘基等。

[0073] 除非另有所指，如本文使用的“杂芳基”应该指含至少1个选自O、N和S的杂原子，任选含1-3个独立选自O、N和S的另外的杂原子的任何五元或六元单环芳环结构；或含至少1个选自O、N和S的杂原子，任选含1-4个独立选自O、N和S的另外的杂原子的九元或十元双环芳环结构。所述杂芳基可连接在环的任何杂原子或碳原子上，以便形成稳定的结构。

[0074] 适宜的杂芳基的实例包括，但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、吡唑基(purazolyl)、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪

基、吡喃基、呋咱基 (furazanyl)、中氮茚基、吲哚基、异吲哚啉基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、蝶啶基等。

[0075] 如本文使用的符号“*”应该指存在立构中心。

[0076] 当具体的基团被“取代”时 (如, 烯基、芳基、杂芳基等), 则该基团可具有独立选自取代基列表中的一个或多个取代基, 优选 1-5 个取代基, 更优选 1-3 个取代基, 最优选 1-2 个取代基。

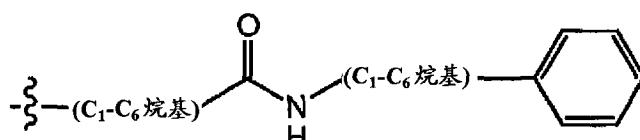
[0077] 提及取代基时, 术语“独立地”指当多于 1 个这样的取代基是可能的时候, 这样的取代基可彼此相同或不同。

[0078] 为了提供更多的选择表述, 本文给出的一定数量的表达不用术语“大约”来限定。应该理解的是, 术语术语“大约”明确使用与否, 本文给出的每个数量均意指实际给出的值, 并且也意指与这样的给出的值的近似值, 这些值应基于本领域普通技术人员的合理推断, 包括近似值是由于对于这样的给出值的实验和 / 或检测条件的原因。

[0079] 除非另有所指, 如本文使用的术语“氮保护基团”将指结合于氮原子以保护所述氮原子免于参加反应并能够在反应后容易去除的基团。适宜的氮保护基团包括, 但不限于式 $-C(O)O-R$ 的氨基甲酸根基团, 其中 R 是例如甲基、乙基、叔 - 丁基、苄基、苯基乙基、 $CH_2=CH-CH_2-$ 等; 式 $-C(O)-R'$ 的酰胺基, 其中 R' 是例如甲基、苯基、三氟甲基等; 式 $-SO_2-R''$ 的 N- 碘酰衍生基, 其中 R'' 是例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8- 五甲基色满 -6- 基 -、2,3,6- 三甲基 -4- 甲氧基苯等。其它适宜的氮保护基团可在教科书诸如 T. W. Greene&P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons, 1991 中找到。

[0080] 在贯穿本公开所使用的标准命名法下, 首先描述指定的侧链的末端部分, 接着描述与连接点相邻的官能团。因此, 例如, “苯基 - (C_1-C_6 烷基) - 氨基羰基 - (C_1-C_6 烷基)”取代基是指下式的基团

[0081]



[0082] 本说明书中, 特别是流程图和和实施例中使用的缩写如下:

[0083] AIDS	=	获得性免疫缺陷综合征
[0084] AR	=	雄激素受体
[0085] BPH	=	良性前列腺增生
[0086] n-BuLi	=	正 - 丁基锂
[0087] DCM	=	二氯甲烷
[0088] DHT	=	5 α - 二氢睾酮
[0089] DMF	=	N, N- 二甲基甲酰胺
[0090] DMSO	=	二甲亚砜
[0091] Et ₂ O	=	乙醚
[0092] EtOAc	=	乙酸乙酯

[0093]	HPLC	=	高压液相层析
[0094]	NMR	=	核磁共振
[0095]	PPTS 鎘	=	对 - 甲苯磺酸吡啶
[0096]	pTsOH	=	对 - 甲苯磺酸
[0097]	TBAHS 或 铵	=	四 - 正 - 丁基硫酸氢
[0098]	Bu ₄ NHSO ₄		
[0099]	TEMPO	=	2,2,6,6- 四甲基 -1- 哌啶氧基, 自由基
[0100]	THF	=	四氢呋喃

[0101] 除非另有所指, 如本文使用的术语“雄激素调节剂”将指表现出组织选择性激动和 / 或拮抗活性的任何化合物。例如, 雄激素调节剂可在肌肉组织中表现出激动活性和在前列腺组织表现出拮抗活性 (如, 用于恶病质的治疗) 的化合物。而且, 雄激素调节剂可为依据组织类型的不同而表现多种不同量的激动或拮抗活性的化合物。

[0102] 如本文使用的术语“患者”指治疗、观察或实验的对象的动物, 优选哺乳动物, 最优选人。

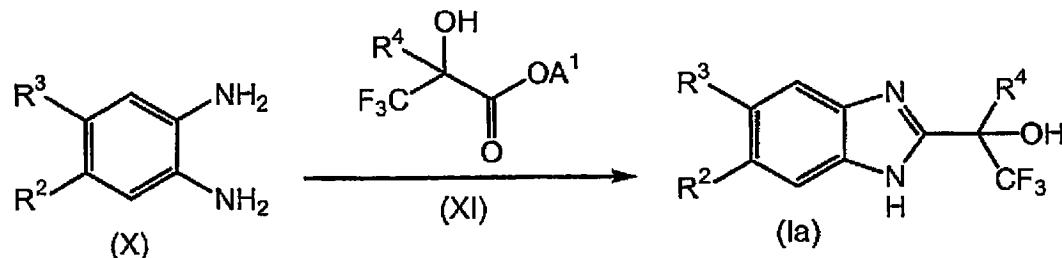
[0103] 如本文使用的术语“治疗有效量”, 指活性化合物或药物在被研究者、兽医、医生或其它临床医生观察的组织系统、动物或人中引起生物学或医疗反应的量, 所述反应包括缓解被治疗的疾病或紊乱的症状。

[0104] 如本文使用的术语“组合物”意欲包括含有特定量的特定成分的产品, 以及直接或间接地由特定量的多个特定成分组合而成的所有产品。

[0105] 当依据本发明的化合物具有至少 1 个手性中心时, 它们可相应地以对映体形式存在。当化合物具有 2 个或更多个手性中心时, 它们可相应地以非对映异构体形式存在。应该理解的是, 所有这样的异构体及其混合物均包括在本发明范围之内。另外, 化合物的某些结晶形式可以多晶形物形式存在, 并且这些也意欲包括本发明范围之内。再有, 某些化合物可与水 (即水合物) 或与普通有机溶剂形成溶剂化物, 并且这样的溶剂化物也意欲包括本发明范围之内。

[0106] 可依据在流程 1 中概述的方法, 制备其中 R¹ 是氢和 R⁵ 是 OH 的式 (I) 化合物。

[0107]



[0108]

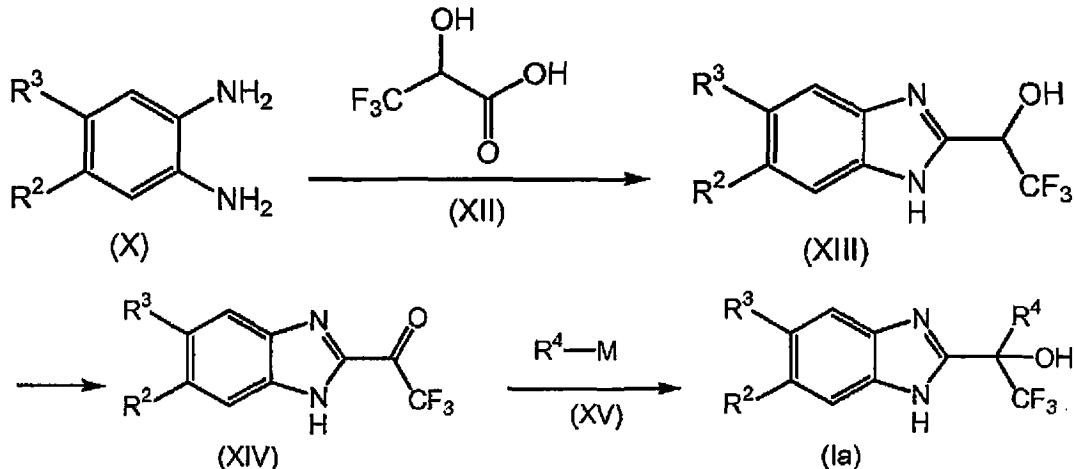
流程 1

[0109] 因此, 在 Lewis 酸, 诸如 AlCl₃ (CH₂CH₃)₂、Al(CH₃)₃、TiCl₄ 等的存在下, 在有机溶剂诸如甲苯、二甲苯等中, 在高于室温左右的温度, 优选在约 80℃ 的温度, 更优选在大约回流的温度下, 使适宜取代的式 (X) 化合物, 一种已知化合物或由已知方法制备的化合物, 与适宜

取代的式 (XI) 化合物 (其中 A¹ 是低级烷基), 一种已知化合物或由已知方法制备的化合物反应, 得到相应的式 (Ia) 化合物。

[0110] 或者, 可依据在以下流程 2 中概述的方法, 制备其中 R¹ 是氢和 R⁵ 是 OH 的式 (I) 化合物。

[0111]



[0112]

流程 2

[0113] 因此, 在酸, 诸如 HCl、H₂SO₄、HBr 等的存在下、在水中; 或在纯的 (即无其它溶剂) 聚磷酸 (PPA) 的存在下, 在高于室温左右的温度, 优选在大约回流的温度下, 使适宜取代的式 (X) 化合物, 一种已知化合物或由已知方法制备的化合物, 与适宜取代的式 (XII) 化合物反应, 得到相应的式 (XIII) 化合物。

[0114] 式 (XIII) 化合物与适宜的经挑选的氧化剂反应, 得到相应的式 (XIV) 化合物。例如, 在相转移催化剂诸如 TBAHS 的存在下, 在盐诸如 KBr 的存在下, 在水和有机溶剂 (诸如乙酸乙酯、DCM 等) 的两相混合物中, 可使式 (XIII) 化合物与漂白剂和 TEMPO 的混合物反应, 得到相应的式 (XIV) 化合物。或者, 可使式 (XIII) 化合物与 CrO₃ 和 H₂SO 的混合物在溶剂诸如水、DCM 等中反应, 得到相应的式 (XIV) 化合物。或者, 还可使式 (XIII) 化合物与戴斯马丁过碘烷氧化剂 (Dess-Martin periodinane) 在有机溶剂诸如 DCM、苯等中反应, 得到相应的式 (XIV) 化合物。

[0115] 优选地, 将式 (XIV) 化合物干燥以除去任何水合水 / 任何水合物成分。

[0116] 使式 (XIV) 化合物与其中 M 是 MgCl、MgBr、MgI 或 Li 的、适宜取代的式 (XV) 化合物 (一种已知化合物或由已知方法制备的化合物) 反应, 得到相应的式 (Ia) 化合物。

[0117] 例如, 在式 (XV) 化合物中, M 是 MgCl、MgBr、MgI 或 Li, 在无水有机溶剂诸如 THF、乙醚等中, 优选在低于室温左右, 更优选地在约 0℃ 的温度下, 使式 (XIV) 化合物与式 (XV) 化合物反应, 得到相应的式 (Ia) 化合物。

[0118] 或者, 在式 (XV) 化合物中, M 是 Br, 在铟金属的存在下, 在 pH 约 7 至约 4, 优选 pH 约 3 至约 4 的水溶液和有机溶剂诸如乙酸乙酯、DCM 等的混合物中, 优选在约室温下, 使式 (XIV) 化合物与式 (XV) 化合物反应, 得到相应的式 (Ia) 化合物。

[0119] 本领域专业技术人员将会认识到, 在式 (XIV) 化合物与其中 M 是 MgCl、MgBr、MgI 或 Li 的式 (XV) 化合物反应中, 优选在反应前将式 (XIV) 化合物干燥。

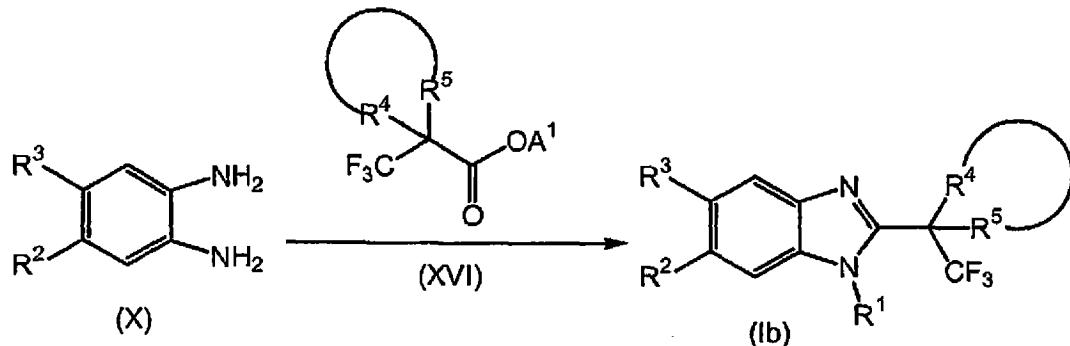
[0120] 优选地, 式 (XIV) 化合物与其中 M 是 MgCl、MgBr、MgI 或 Li 的式 (XV) 化合物反应,

用于制备其中 R^4 是烷基、烯基、芳基、(C_{2-4} 烷基)-芳基、杂芳基或-(低级烷基)-杂芳基的式(I)化合物。

[0121] 优选地,式(XIV)化合物与其中M是Br的式(XV)化合物反应,用于制备其中 R^4 是烯基、-(CH)-烯基或-(CH₂)-炔基的式(I)化合物。

[0122] 可依据在以下流程3中概述的方法,制备式(I)化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成含1个杂原子的环结构。

[0123]



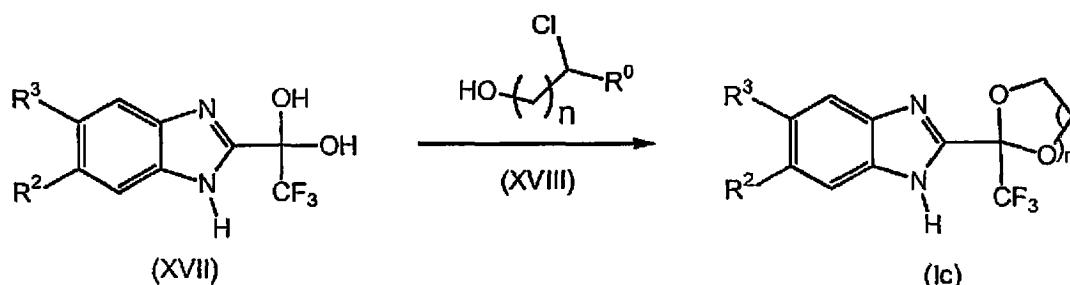
[0124]

流程 3

[0125] 因此,在 Lewis 酸,诸如 $AlCl$ (CH_2CH_3)₂、 $Al(CH_3)_3$ 、 $TiCl_4$ 等的存在下,在有机溶剂诸如甲苯、二甲苯等中,在高于室温左右的温度,优选在约 80℃ 的温度,更优选在大约回流的温度下,使适宜取代的式(X)化合物,一种已知化合物或由已知方法制备的化合物,与适宜取代的式(XVI)化合物(其中 A^1 是低级烷基),一种已知化合物或由已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ib)化合物。

[0126] 或者,可依据在以下流程4中概述的方法,制备这样的式(I)化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成含2个O杂原子的环结构。

[0127]



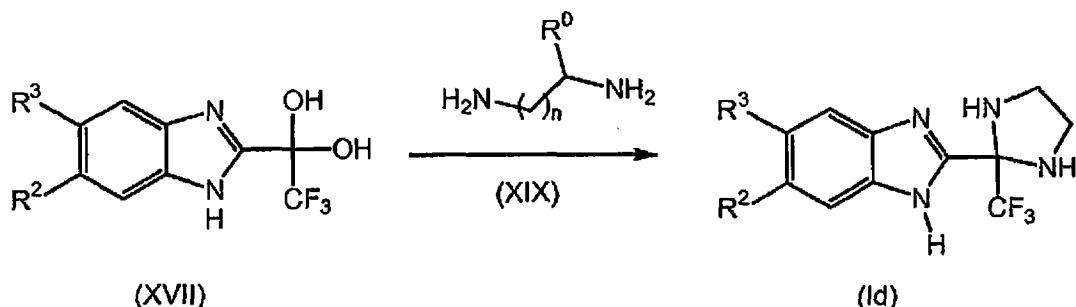
[0128]

流程 4

[0129] 因此,在无机碱诸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等的存在下,在有机溶剂诸如 DMF、DMSO 等中,使适宜取代的式(XVII)化合物,一种已知化合物或由已知方法制备的化合物,与适宜取代的式(XVIII)化合物,其中 R^0 选自氢、低级烷基、-(低级烷基)-OH 和 -(低级烷基)-(卤素),一种已知化合物或由已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ic)化合物。

[0130] 可依据在以下流程5中概述的方法,制备这样的式(I)化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成含2个N杂原子的环结构。

[0131]



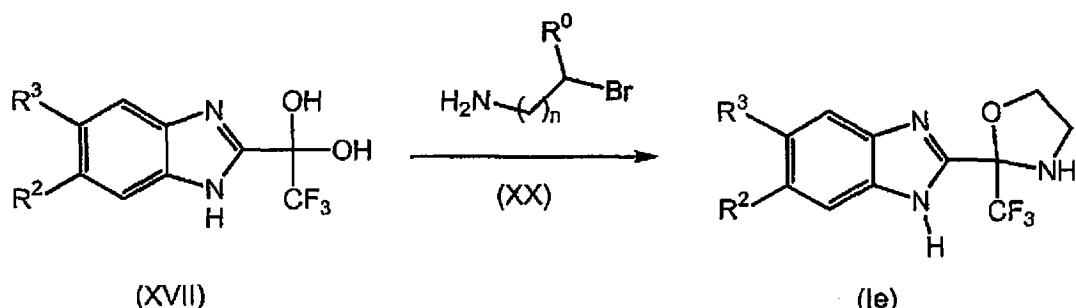
[0132]

流程 5

[0133] 因此,在催化剂诸如 pTsOH、PPTS 等的存在下,在有机溶剂诸如甲苯、二甲苯等中,在高于室温左右的温度,优选在大约回流的温度下,使适宜取代的式 (XVII) 化合物,一种已知化合物或由已知方法制备的化合物,与适宜取代的式 (XIX) 化合物,其中 R⁹ 选自氢、低级烷基、-(低级烷基)-OH 和 -(低级烷基)-(卤素),一种已知化合物或由已知方法制备的化合物反应,得到相应的式 (Id) 化合物。

[0134] 或者,可依据在以下流程 6 中概述的方法,制备这样的式 (I) 化合物,其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成含 O 和 N 杂原子的环结构。

[0135]



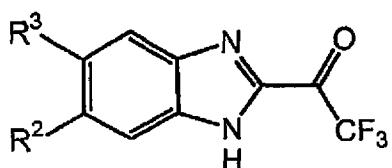
[0136]

流程 6

[0137] 因此,在无机碱诸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等的存在下,在有机溶剂诸如 DMF、DMSO 等中,使适宜取代的式 (XVII) 化合物与其中 R^0 选自氢、低级烷基、-(低级烷基)-OH 和 -(低级烷基)-(卤素) 的、适宜取代的式 (XX) 化合物反应,得到相应的式 (Ie) 化合物。

[0138] 或者,本领域专业技术人员将会认识到,依据在以上流程 4、5 和 6 中概述的方法,通过用适宜取代的式 (XXI) 化合物,

[0139]



(xxi)

[0140] 一种已知化合物或由已知方法制备的化合物（例如，如在下文的实施例 2 中描述的），取代式 (XVII) 化合物，制备其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成环结构的式 (I) 化合物。本领域专业技术人员将会认识到，在水的存在下，式 (XXI) 化合物将与相应的式 (XVII) 化合物相称。

[9141] 可依据已知方法,例如烷化、酰化,在 NaH 等的存在下,使相应的式 (Ia) 化合物与

适宜取代的式 $R^1\text{-Br}$ 化合物反应, 制备其中 R^5 是 $-\text{OR}^6$ 且 R^6 不是 H 的式 (I) 化合物。

[0142] 可依据已知方法, 例如烷化、酰化, 碘酰化等, 从相应的式 (Ia) 化合物, 制备其中 R^1 不是 H 的式 (I) 化合物。

[0143] 本领域技术人员将认识到, 其中本发明的反应步骤可在多种溶剂或溶剂系统中实施, 所述反应步骤也可在适宜的溶剂或溶剂系统的混合物中实施。

[0144] 在制备依据本发明的化合物的方法中, 产生立体异构体的混合物, 可通过常规技术诸如制备型层析法, 将这些异构体分离。可将化合物制备为外消旋形式, 或可通过或者对映体有择合成或者拆分制备单一的对映体。通过标准技术, 诸如通过与光学活性的酸, 诸如 (-)-二-对-甲苯酰基-D-酒石酸和 / 或 (+)-二-对-甲苯酰基-L-酒石酸成盐而形成非对映异构体对, 随后, 通过分级结晶和游离碱再生, 可将化合物, 例如, 拆分为其组分的对映体。还可通过形成非对映异构体酯或酰胺, 随后用层析法分离以及去除手性辅剂, 将该化合物拆分。或者, 可使用手性 HPLC 柱拆分该化合物。

[0145] 在制备本发明化合物的任何方法过程中, 可有必要和 / 或需要保护在任何相关分子上的敏感性或反应性基团。此可通过常规的保护基团的方法, 诸如那些在有机化学中的保护基团 (Protective Groups in Organic Chemistry), J. F. W. McOmie 编著, Plenum 出版社, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons, 1991 中描述的保护基团实现。可在方便的后续步骤中采用本领域已知方法去除所述保护基团。

[0146] 本发明在其范围内包括本发明化合物的前药。一般, 这样的前药将是该化合物的功能性衍生物, 其易于在体内转化为所需的化合物。因此。在本发明治疗方法中, 术语“给予”将包括用特别公开的化合物或用可能没有特别公开、但在向患者给药后在体内可转化为特定的化合物的化合物治疗所描述的多种紊乱。选择和制备适宜的前药衍生物的常规程序, 在, 例如, “前药的设计”(“Design of Prodrugs”), H. Bundgaard, Elsevier 编著, 1985 中描述。

[0147] 为了应用在药物中, 本发明化合物的盐被认为是无毒性的“药学上可接受的盐”。然而, 其它的盐可用于制备依据本发明的化合物, 或制备它们的药学上可接受的。所述化合物的适宜的药学上可接受的盐包括酸加成盐, 其可, 例如, 通过将所述化合物溶液与药学上可接受的酸诸如盐酸、硫酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、丁二酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液混合形成。此外, 当本发明化合物带有酸的部分, 则其适宜的药学上可接受的盐可包括碱金属盐, 如, 钠盐或钾盐; 碱土金属盐, 如, 钙盐或镁盐; 以及与适宜的有机配体所形成的盐, 如季铵盐。因而, 代表性的药学上可接受的盐包括如下:

[0148] 乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐 (edisylate)、依托酸盐 (estolate)、乙磺酸盐 (esylate)、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油基对氨基苯胂酸盐 (glycolylarsanilate)、己基间苯二酚酸盐 (hexylresorcinate)、海巴胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、溴甲烷、甲硝酸盐、甲硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、油酸盐、双羟萘酸盐 (扑酸)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、

碱式乙酸盐、丁二酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐(teoclinate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘(triethiodide)和戊酸盐。

[0149] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性的酸和碱包括如下：

[0150] 酸，包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化的氨基酸、脂肪酸、褐藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡萄糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧化代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、顺丁烯二酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对-甲苯磺酸和十一碳烯酸；和

[0151] 碱，包括氨、L-精氨酸、苯乙胺(benethamine)、苯乍生(benzathine)、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、海巴胺、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇和氢氧化锌。

[0152] 本发明还包括含一种或多种式(I)化合物与药学上可接受的载体的药用组合物。依据常规药用化合技术，通过将一种或多种化合物与药用载体精细混合，可制备含一种或多种本文描述的、作为活性成分的本发明化合物的药用组合物。依据所要给药的途径(如，口服、胃肠外)不同，可使用广泛类型的载体。因而，对于液体口服制剂，诸如混悬剂、酏剂和溶液剂，适宜的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等；对于固体口服制剂，诸如粉剂、胶囊剂和片剂，适宜的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。也可用物质，诸如糖对固体口服制剂进行包衣或进行肠溶包衣，以调节主要吸收部位。对于胃肠外给药，载体将通常由可加入增加溶解性或保存性的灭菌水或其它成分组成。也可利用水性载体连同适当的添加剂一起，制备可注射的混悬剂或溶液剂。

[0153] 为了制备本发明药用组合物，依据常规药用化合技术，将作为活性成分的一种或多种本发明化合物与药用载体精细混合，依据所要给药的剂型，如，口服或胃肠外诸如肌内给药不同，可使用广泛类型的载体。在制备口服剂型的组合物时，可使用任何有用的药用介质。因而，对于液体口服制剂，例如，混悬剂、酏剂和溶液剂，适宜的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂，诸如，例如，粉剂、胶囊剂、囊片剂、胶囊锭(gelcap)和片剂，适宜的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于它们易于给药，片剂和胶囊剂代表最有优势的口服剂型，其中在此情况下显然采用固体药用载体。如果需要，可采用标准技术对片剂进行糖包衣或肠溶包衣。对于胃肠外给药，载体将通常包括灭菌水，例如为了，诸如增加溶解性或为了防腐的目的，甚至也可包括其它成分。也可制备可注射的混悬剂，在此情况下可使用适当的液体载体、助悬剂等。本文的药用组合物，每剂量单位，如，片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、一茶匙容量剂等，将包含一定量的需要传递如上描述的有效剂量的活性成分。本文的药用组合物每剂量单位，如，片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、栓剂、一茶匙容量剂等中，将包含大约0.01-500mg，并且

可以大约 0.05–500mg/kg/ 天, 优选大约 0.05–10mg/kg/ 天, 更优选大约 0.1–5.0mg/kg/ 天或其任何范围的剂量给药。然而, 剂量可依患者的需求、被治疗的病症的严重程度和所用的化合物的不同而异。可采用或者每天给药或者周期后给药的应用方式。

[0154] 优选地, 这些组合物以单位剂型呈现, 所述单位剂型为诸如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、灭菌胃肠外溶液剂或混悬剂、计量的气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自我注射器装置或栓剂; 用于口腔的胃肠外、鼻内、舌下或直肠给药或用于吸入或喷射给药的剂型。或者, 组合物可以适宜的、每周给药一次或每月给药一次的形式呈现; 例如, 活性化合物的不溶性盐, 诸如癸酸盐, 可适合提供储库制剂, 用于肌肉注射。为了制备固体组合物, 诸如片剂, 将主要的活性成分与药用载体, 如常规的压片配料诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二氢钙或树胶以及其它的药用稀释剂, 如水混合, 形成含均匀的本发明化合物或其药学上可接受的盐的混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均匀的时候, 指的是活性成分均匀地分散在整个组合物中, 以致于可将组合物容易地细分为等效剂型, 诸如片剂、丸剂和胶囊剂。然后, 将该固体预制剂组合物细分为含 0.1–约 500mg 本发明活性成分的、以上描述的类型的单位剂型。可对新的组合物的片剂或丸剂进行包衣或其它形式的组合, 以提供给予具有延长作用优点的剂型。例如, 片剂或丸剂可由内剂量成分和外剂量成分组成, 后者是以包封前者的包被形式存在的。可通过肠溶层将此两种成分隔开, 肠溶层的作用是阻止在胃中崩解和允许内成分完整通过肠道进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于这样的肠溶层或包衣, 此类材料包括许多聚合酸, 与如虫胶、十六烷基醇和乙酸纤维素的此类材料。

[0155] 可掺入新的本发明组合物用于口服或注射给药的液体形式, 包括水溶液剂、适宜加香的糖剂、水性或油性混悬剂和加了可食用油诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的加香的乳剂, 以及酏剂和类似的药用溶媒。用于水性混悬剂的适宜的分散或悬浮剂包括合成的和天然的树胶, 诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、褐藻酸盐、右旋糖苷、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮或明胶。

[0156] 也可使用包含本文定义的任何化合物与药学上可接受的载体的药用组合物, 实施治疗在本发明中描述的、由雄激素受体调节的紊乱或病症的方法。药用组合物可含约 0.01mg 至 500mg, 优选约 1 至 100mg 的化合物, 并且可被制成适宜于所选择的给药模式的任何形式。载体包括必需的和惰性药用赋形剂, 包括, 但不限于粘合剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣材料。适宜口服给药的组合物包括固体形式, 诸如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂 (各自包括速释、延时释放和持续释放的制剂)、颗粒剂和粉剂和液体形式, 诸如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。用于胃肠外给药的形式包括灭菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0157] 有利的是, 可将本发明化合物以单个每日剂量形式给药, 或每日总剂量可分成每日两次、三次或四次剂量给药。此外, 可以经鼻内的形式经由局部使用适宜的鼻内工具给予本发明化合物, 或经由本领域普通技术人员熟悉的透皮贴片给予本发明化合物。为了以透皮传递系统的形式给药, 在整个给药方案中给药剂量当然将是连续的而间歇性的。

[0158] 例如, 以片剂或胶囊剂形式的口服给药, 可将活性药物成分与口服无毒性的药学上可接受的惰性载体, 诸如乙醇、丙三醇、水等混合。而且, 当想要或必需时, 也可将适宜的粘合剂; 润滑剂、崩解剂和着色剂整合入该混合物中。适宜的粘合剂包括, 不限于淀粉、明

胶、天然糖诸如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味素、天然或合成树胶诸如阿拉伯树胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0159] 液体在适宜的经调味的助悬剂或分散剂诸如合成和天然树胶，例如，黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等中形成。对于胃肠外给药，灭菌混悬剂和溶液剂是需要的。在需要静脉给药时，使用一般含适宜的防腐剂的等渗制剂。

[0160] 也可以脂质体传递系统的形式，诸如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体，给予本发明化合物。可由多种磷脂，诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成脂质体。

[0161] 也可采用偶联化合物分子的单克隆抗体作为单个载体传递本发明化合物。本发明化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合体偶联。这样的聚合体可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟基-乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。此外，本发明化合物可偶联至用于实现控制药物释放的一系列生物可降解的聚合体，例如，聚乳酸、聚 ϵ 己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯 (polyorthoesters)、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氨基丙烯酸酯和水凝胶的交联的或两亲分子嵌段共聚物。

[0162] 可以任何前述组合物和依据本领域确定的给药方案，在任何需要治疗由雄激素受体调节的紊乱或病症的时候，给予本发明化合物。

[0163] 本产品的每日剂量可在很大范围内变化，从每成人每天 0.01 至 500mg。对于口服给药，优选提供片剂形式的组合物，所述片剂含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克的活性成分，为待治疗的患者进行症状的剂量调整。一般在每天约 0.01mg/kg 至约 500mg/kg 体重的剂量水平提供药物的有效量。优选地，该范围在从每天约 0.5 至约 10.0mg/kg 体重，最优选地，从每天约 0.1 至约 5.0mg/kg 体重。按照给药方案，可以每天给予本化合物 1-4 次。

[0164] 给药的最佳剂量可由本领域专业人员易于确定并且将依具体使用的化合物、给药模式、制剂的强度、给药方式以及疾病状况的进展不同而异。另外，与具体被治疗的患者有关的因素，包括患者年龄、体重、饮食和给药次数，将会产生调整剂量的需求。

[0165] 提出以下的实施例是为了帮助对本发明的理解，其并不意欲和不应该被解释为对随后所附权利要求书的本发明以任何方式的限制。

[0166] 在以下的实施例中，列出某些合成产物已被分离作为残余物。本领域普通技术人员应该理解的是，术语“残余物”不限于其中已被分离的该产物的物理状态，并且可包括，例如，固体、油、泡沫、胶、糖浆等。

[0167] 实施例 1

[0168] 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

[0169]



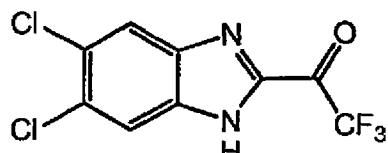
[0170] 向装配热电偶控制器、高架机械搅拌器、冷凝器和氮气入口 / 出口转换器的 1-L4- 颈烧瓶中，装填 4,5- 二氯 -1,2- 苯二胺 (71.3g, 0.403mol)、三氟乳酸 (87.0g,

0.604mol) 和 4N HCl(340mL)。于回流(100℃)下将该反应混合物加热18h。将得到的溶液冷却至室温,然后用EtOAc(1L)和H₂O(1L)稀释。用NaHCO₃(500g)缓慢处理该溶液直到pH8~9。停止泡腾后,分离各相,并用EtOAc(3x1L)反萃取水层。用H₂O(1L)和盐水(1L)洗涤合并的有机相;经MgSO₄干燥,过滤和蒸发至干,得到粗的残余物。将该粗的残余物经快速层析法、用SiO₂(2kg)和10% EtOAc/CH₂Cl₂(2L)和20% EtOAc/CH₂Cl₂(32L)纯化,并于60℃真空干燥该产物18h,得到呈褐色的固体样标题化合物。

[0171] 实施例2

[0172] 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮

[0173]

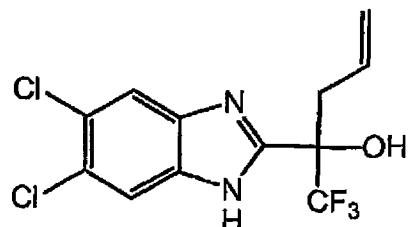


[0174] 向装配热电偶控制器、高架机械搅拌器、加液漏斗和氮气入口/出口转换器的一3-L4-颈烧瓶中,装填于THF(900mL)中的1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇(91.0g,0.32mol)、4-甲氧基-TEMPO(14.3g,0.077mol)和KBr(4g,0.0336mol)。在边冷却至-10℃时,将该棕色均匀溶液搅拌15min。冷却后,在1/2h时间内逐滴加入NaOCl(670ml)。用EtOAc(1.5L)和H₂O(1.5L)稀释该反应混合物。停止泡腾后,分离各相,并用EtOAc(2L)反萃取水层。用盐水(2L)洗涤合并的有机层;经Na₂SO₄干燥,过滤和蒸发至干,得到粗的残余物。该粗的残余物经快速层析法、用SiO₂(1kg)和40% EtOAc/己烷(24L)纯化,并于50℃真空干燥该产物18h,得到黄色固体样1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮。

[0175] 实施例3

[0176] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-烯-2-醇(#1)

[0177]



36

[0178] 将1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(1.41g;4.99mmol)、溴丙烯(0.85mL;10.05mmol)和铟(1.15g;10.05mmol)悬浮于THF(50mL)和0.01M HCl(150mL)中并剧烈搅拌超过18小时。分离各层并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取水层。合并的萃取液用盐水(50mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。将得到的粗的棕色油经柱层析法(SiO₂;20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到棕褐色固体样标题化合物。

[0179] ¹H NMR(400MHz, CD₃CN): δ 7.79(s, 2H), δ 5.59(m, 1H), δ 5.17(d, J = 17.1Hz, 1H), δ 5.07(d, J = 11Hz, 1H), δ 3.13(dd, J = 6.8, 14.3Hz, 1H), δ 2.88(dd, J = 7.2, 14.3Hz, 1H)

[0180] MS 对 C₁₂H₉Cl₂F₃N₂O 的计算值:325.11

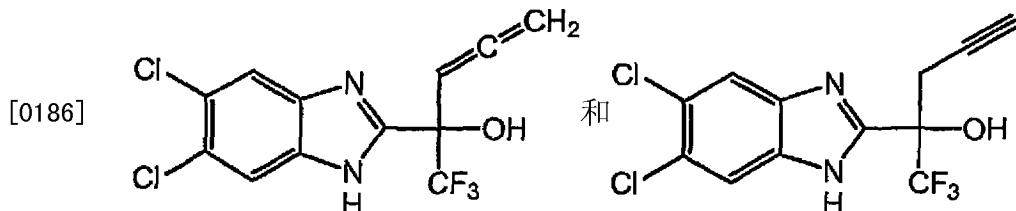
[0181] MS 测量值 :325, 327 (M+H) ;323, 325 (M-1)。

[0182] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-烯-2-醇的(+) - 对映体 (#23) 和 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-烯-2-醇的(-) - 对映体 (#24)

[0183] 将一部分依据前述方法制备的产物溶解于 20% 异丙醇 / 己烷中，并经层析法、采用 ChiralPak AD5x50em 柱 (70mL/min 流速，流动相 10% 异丙醇 / 己烷) 分离，(+) - 对映体 (#23) 首先洗脱出来，随后是 (-) - 对映体 (#24)。此两个分离的化合物的 ¹H NMR 和质谱数据与以上分离的化合物 #1 的相同。

[0184] 实施例 4

[0185] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-3,4-二烯-2-醇 (#3) 和 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇 (#2)



[0187] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (1.42g ;5.03mmol)、溴丙炔 (80% 于甲苯中 ;1.10mL ;15.4mmol) 和铟 (1.56g ;13.6mmol) 悬浮于 THF (50mL) 和 01M HCl (150mL) 中并剧烈搅拌超过 18 小时。分离各层且水层用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥。得到的粗的棕色油是 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-3,4-二烯-2-醇和 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇的混合物，经柱层析法 (SiO₂; 20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化。

[0188] 分离出淡黄色固体样 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-3,4-二烯-2-醇。

[0189] ¹H NMR (300MHz, CD₃CN) : δ 7.82 (s, 2H), δ 5.93 (t, J = 6.7Hz, 1H), δ 5.16 (d, J = 6.6Hz, 1H)

[0190] MS 对 C₁₂H₇Cl₂F₃N₂O 的计算值 :323.10

[0191] MS 测量值 :323, 325 (M+H) ;321, 323 (M-1)。

[0192] 分离出橙黄色固体样 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇。

[0193] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) : δ 7.82 (s, 2H), δ 3.35 (dd, J = 2.6, 16.8Hz, 1H), δ 3.11 (dd, J = 2.6, 17.0Hz, 1H), δ 5.59 (m, 1H), δ 2.18 (s, 1H)

[0194] MS 对 C₁₂H₇Cl₂F₃N₂O 的计算值 :323.10

[0195] MDS 测量值 :323, 325 (M+H) ;321, 323 (M-1)。

[0196] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-3,4-二烯-2-醇的(+) - 对映体 (#31) 和 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-3,4-二烯-2-醇的(-) - 对映体 (#32)

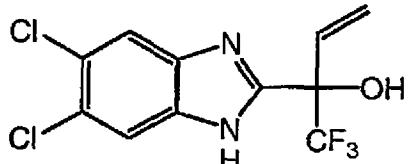
[0197] 将一部分依据前述方法制备分离的化合物 #2 产物溶解于 20% 乙醇 / 庚烷中，并

经层析法、采用 ChiralPak AD5x50cm 柱 (70mL/min 流速,流动相 20% 乙醇 / 庚烷) 分离, (+)- 对映体 (#31) 首先洗脱出来,随后是 (-)- 对映体 (#32)。此两个分离的化合物的 ¹H NMR 和质谱数据与以上分离的化合物 #2 的相同。

[0198] 实施例 5

[0199] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-丁-3-烯-2-醇 (#4)

[0200]



[0201] 于 -78℃, 向于 THF(10mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (326mg) 中逐滴加入乙烯基溴化镁 (1.0M 的 2.42mL, 于 THF 中)。然后于 0℃ 搅拌得到的混合物 2hr。用 H₂O 和 1NHC1 猥灭得到的混合物, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法, 用 Biotope40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到黄色胶。将该黄色胶溶解于最小量的 CH₂Cl₂ 中并用己烷研磨, 得到淡黄色固体样标题化合物。

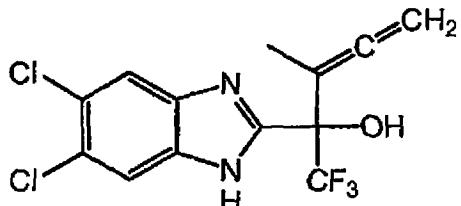
[0202] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 13.03 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.54 (dd, 1H, J = 10.8, 17.2Hz), 5.71 (d, 1H, J = 17.2Hz), 5.59 (d, 1H, J = 10.8Hz)

[0203] MS (M-1) = 309.

[0204] 实施例 6

[0205] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-3-甲基-戊-3,4-二烯-2-醇 (#6)

[0206]



[0207] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (0.61g ;2.2mmol)、1-溴代-2-丁炔 (1.7mL ;18.8mmol) 和钯 (2.49g ;21.7mmol) 悬浮于 THF(10mL) 和 .045M HCl (20mL) 中并剧烈搅拌过夜。用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物, 分离各层且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥。得到的粗的原料经柱层析法 (SiO₂; 20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到浅白色固体样标题化合物。

[0208] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.76 (s, 2H), δ 5.08 (m, 2H), δ 1.88 (s, 3H)

[0209] MS 对 C₁₃H₉Cl₂F₃N₂O 的计算值 :337.12

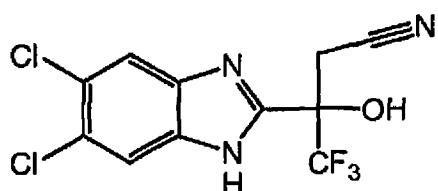
[0210] MS 测量值 :337, 339 (M+H) ;335, 337 (M-1)。

[0211] 制备化合物 #33(也称为 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-己-4-炔-2-醇), 作为以上描述的反应的次要的副-产物并分离为残余物。

[0212] 实施例 7

[0213] 3-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3-羟基-丁腈 (#7)

[0214]



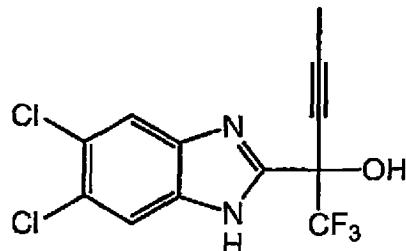
[0215] 于-78℃，向无水乙腈(0.4mL)的THF(10mL)溶液中加入n-BuLi(2.5M的2.9mL，于己烷中)。将得到的混合物于-78℃下搅拌45min。然后向该溶液中加入于THF(5mL)的1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(930mg)溶液。将得到的混合物于-78℃下搅拌1hr。用NH₄Cl(aq)猝灭反应物并用EtOAc萃取得到的混合物。合并的萃取液用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。得到的粗的原料经柱层析法(SiO₂;0-15%乙酸乙酯/己烷)纯化，得到黄色固体样标题化合物。

[0216] ¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : δ 13.31(br, 1H), 8.48(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.73(s, 1H), 3.59(ABq, 2H, J_{AB} = 16.9Hz, Δv_{AB} = 59Hz).

[0217] 实施例8

[0218] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-3-炔-2-醇 (#8)

[0219]



[0220] 于-78℃，向于THF(10mL)中的1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(535mg)中逐滴加入1-丙炔基溴化镁(0.5M的8mL，于THF中)。然后将得到的混合物于0℃搅拌3hr。用H₂O和1N HCl猝灭反应物，用EtOAc萃取，经Na₂SO₄干燥，过滤和浓缩，得到残余物。该残余物经快速层析法，用Biotage40s+柱和用10%-40% EtOAc/己烷洗脱纯化，得到黄色固体。将该黄色固体溶解于最小量的CH₂Cl₂中并用己烷研磨，得到白色固体样标题化合物。

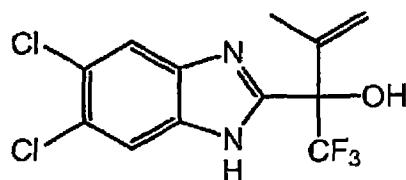
[0221] ¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : δ 13.10(br s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.69(s, 1H), 1.97(s, 3H).

[0222] MS(M-1) = 321.1

[0223] 实施例9

[0224] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-3-甲基-丁-3-烯-2-醇 (#9)

[0225]



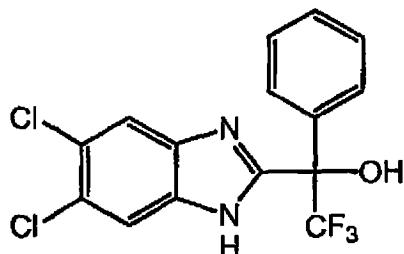
[0226] 于 -78 °C, 向于 THF(5mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(793mg) 中逐滴加入异丙烯基溴化镁(0.5M 的 12.3mL, 于 THF 中)。然后将得到的混合物于 0°C 搅拌 5hr。用 H₂O 和 1N HCl 猥灭反应物, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法, 用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到橙色胶。将该橙色胶溶解于最小量的 CH₂Cl₂ 中并用己烷研磨, 得到桃色固体样标题化合物。

[0227] ¹H NMR(400MHz, d₄-MeOD) : δ 7.75(br, 2H), 5.42(s, 1H), 5.31(s, 1H), 1.81(s, 3H), 未观察到 NH 和 OH 质子。

[0228] 实施例 10

[0229] 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-1-苯基-乙醇 (#10)

[0230]



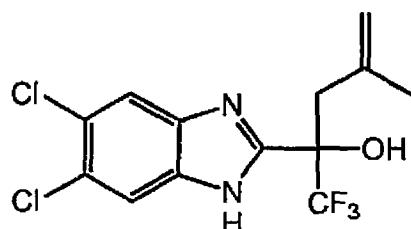
[0231] 于 -78 °C, 向于 THF(5mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(595mg) 中逐滴加入苯基溴化镁(1M 的 4.6mL, 于 THF 中)。将得到的混合物于 0°C 搅拌 4hr。用 H₂O 和 1N HCl 猥灭反应物, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到黄色固体。将该黄色固体溶解于最小量的 CH₂Cl₂ 中并用己烷研磨, 得到棕褐色固体样标题化合物。

[0232] MS 对 C₁₅H₉Cl₂F₃N₂O 的计算值: 360.00, 实测值: 361(M+1)。

[0233] 实施例 11

[0234] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-戊-4-烯-2-醇 (#13)

[0235]



[0236] 于室温, 向于 THF(4mL) 和 H₂O(12mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(609mg) 中加入 3-溴代-2-甲基-丙烯(0.31mL), 随后加入铟粉(279mg, -100 目)。然后将得到的混合物于室温搅拌 18hr。通过 Celite® 垫过滤得到的混合物, 用 EtOAc 漂洗, 分离各层, 水层用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到橙色胶。将该橙色胶溶解于最小量的 CH₂Cl₂ 中并用己烷研磨, 得到橙色固体样标题化合物。

[0237] ¹H NMR(400MHz, d₄-MeOD) : δ 7.78(br, 1H), 7.69(br, 1H), 4.73(s, 1H), 4.69(s,

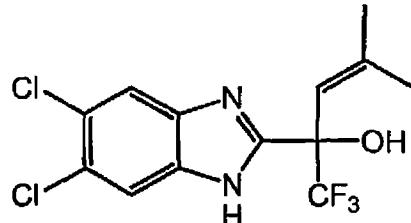
1H), 2.98 (ABq, 2H, $J_{AB} = 14.3\text{Hz}$, $\Delta v_{AB} = 120.4\text{Hz}$), 1.54 (s, 3H),

[0238] 未观察到 NH 和 OH 质子。

[0239] 实施例 12

[0240] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-戊-3-烯-2-醇 (#14)

[0241]



[0242] 于 0°C, 向于 THF (5mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (565mg) 中加入由 1-溴代-2-甲基-丙烯 (0.51mL)、一小片碘片和于 THF (5mL) 中的镁粉 (146mg) 新鲜制备的格利雅试剂 (Grignard reagent)。然后将得到的混合物于室温搅拌 3hr。用 NH_4Cl (sat. aq) 猥灭反应物, 通过 Celite® 垫过滤, 用 EtOAc 漂洗, 分离各层, 水层用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/ 己烷洗脱纯化, 得到黄色固体。将该黄色固体溶解于最小量的 CH_2Cl_2 中并用己烷研磨, 得到黄色固体样标题化合物。

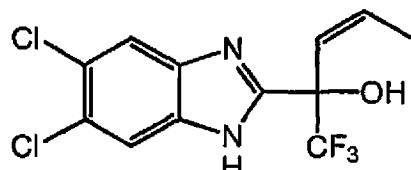
[0243] ^1H NMR (400MHz, $d_4\text{-MeOD}$) : δ 7.73 (br, 2H), 5.91 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 未观察到 NH 和 OH 质子。

[0244] MS ($M+1$) = 339.0

[0245] 实施例 13

[0246] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-顺式-戊-3-烯-2-醇 (#15)

[0247]



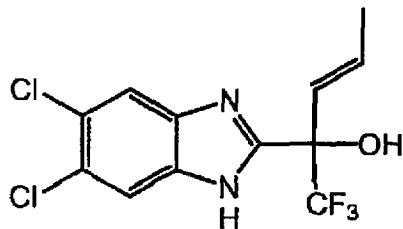
[0248] 于 0°C, 向于 THF (5mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (510mg) 中加入由顺式-1-溴代-1-丙烯 (1.07mL)、一小片碘片和于 THF (5mL) 中的镁粉 (306mg) 新鲜制备的格利雅试剂。然后将得到的混合物于室温搅拌 3hr。用 NH_4Cl (sat. aq) 猥灭反应物, 通过 Celite® 垫过滤, 用 EtOAc 漂洗, 分离各层, 水层用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/ 己烷洗脱纯化, 得到黄色固体。将该黄色固体溶解于最小量的 CH_2Cl_2 中并用己烷研磨, 得到黄色固体样标题化合物。

[0249] ^1H NMR (400MHz, $d_4\text{-MeOD}$) : δ 7.77 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 6.07-6.12 (m, 1H), 6.01-6.05 (m, 1H), 1.52 (dd, 3H, $J = 1.2, 6.9\text{Hz}$), 未观察到 NH 和 OH 质子。

[0250] MS ($M+1$) = 325.1

[0251] 实施例 14

- [0252] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-反式-戊-3-烯-2-醇 (#16)
 [0253]



[0254] 于 0℃, 向于 THF(5mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(636mg) 中加入由反式-1-溴代-1-丙烯(1.35mL)、一小片碘片和于 THF(5mL) 中的镁粉(382mg) 新鲜制备的格利雅试剂。然后将得到的混合物于室温搅拌 3hr。用 NH₄Cl(sat. aq) 猥灭反应物, 通过Celite®垫过滤, 用 EtOAc 漂洗, 分离各层, 水层用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到黄色固体。将该黄色固体溶解于最小量的 CH₂Cl₂ 中并用己烷研磨, 得到黄色固体样标题化合物。

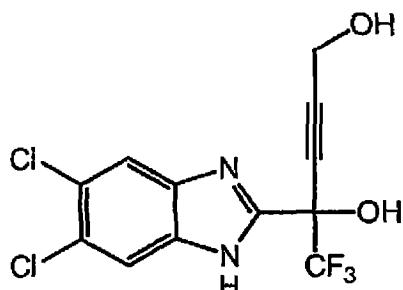
[0255] ¹H NMR(400MHz, d₄-MeOD) : δ 7.79(br, 1H), 7.71(br, 1H), 6.13(s, 1H), 6.11-6.13(m, 1H), 1.82(明显的 d, 3H, J = 4.9Hz), 未观察到 NH 和 OH 质子

[0256] MS(M+1) = 325.1。

[0257] 实施例 15

[0258] 4-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5,5,5-三氟-戊-2-炔-1,4-二醇 (#17)

[0259]



[0260] 于 0℃, 向于 THF(40mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮(3.2g) 中加入由在 THF(20mL) 中的四氢吡喃-2-丙炔基氧基(1.6mL) 和 n-BuLi(2.5M 的 4.5mL, 于己烷中)(于 -78℃ 搅拌 2h) 新鲜制备的锂试剂。然后将得到的混合物于室温搅拌 3hr。用 NH₄Cl(sat. aq) 猥灭反应物, 通过Celite®垫过滤, 用 EtOAc 漂洗, 分离各层, 水层用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40m+ 柱和用 5% -30% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到橙色固体。

[0261] 向于甲醇(25mL) 中的 THP 醚(2.28g, 见以上方法) 溶液中加入对-甲苯磺酸一水合物(2.05g), 并将得到的混合物于室温搅拌 2h。然后用 Na₂CO₃(aq) 猥灭该反应混合物, 用 EtOAc 萃取并经 Na₂SO₄ 干燥, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 5% -35% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到橙色固体样标题化合物。

[0262] ¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : δ 13.16(br, 1H), 8.66(br, 1H), 8.01(s, 1H), 7.69(s, 1H), 5.46(t, 1H, J = 6.1Hz), 4.23(d, 2H, J = 6.0Hz)

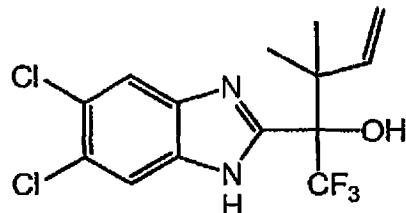
[0263] MS(M+1) = 339.

[0264] 实施例 16

[0265] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基-戊-4-烯-2-醇

(#25)

[0266]



[0267] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (0.31g ;1.09mmol)、3,3-二甲基烯丙基溴 (90%;1.40mL ;10.8mmol) 和铟 (1.26g ;11.0mmol) 悬浮于 THF (10mL) 和 . 02M HCl (15mL) 中，并剧烈搅拌超过 18 小时。然后用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物，分离各层，且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥，得到粗油。将该粗油经柱层析法 (SiO_2 ;20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化，得到灰白色固体样标题化合物。

[0268] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) : δ 7.88 (s, 2H), 6.18 (dd, 1H, $J = 1.3, 10.9\text{Hz}$), 5.14 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)

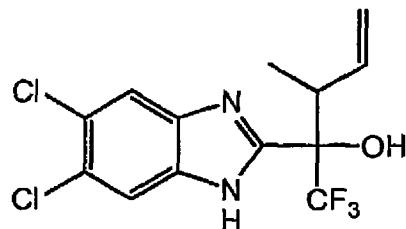
[0269] MS 对 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 的计算值 :353.17

[0270] MS 测量值 :353, 355 ($\text{M}+\text{H}$) ;351, 353 ($\text{M}-1$)。

[0271] 实施例 17

[0272] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-3-甲基-戊-4-烯-2-醇
(#26)

[0273]



[0274] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (0.31g ;1.09mmol)、巴豆基溴 (1.2mL ;11.8mmol) 和铟 (1.26g ;11.0mmol) 悬浮于 THF (10mL) 和 0.02M HCl (15mL) 中，并剧烈搅拌超过 18 小时。然后用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物，分离各层，且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥，得到粗油。该粗油经柱层析法 (SiO_2 ;20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化，得到作为 2:1 的非对映异构体混合物的浅白色固体样标题化合物。

[0275] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) : δ 7.88 (s, 2H), (非对映异构体的混合物) δ 5.92 和 δ 5.78 (m, 1H), (非对映异构体的混合物) δ 5.26 和 δ 4.99 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H), (非对映异构体的混合物) δ 5.17 和 δ 4.92 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), (非对映异构体的混合物) δ 3.26 和 δ 3.18 (m, 1H), (非对映异构体的混合物) δ 1.16 和 δ 0.86 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)

[0276] MS 对 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 的计算值 :339.14

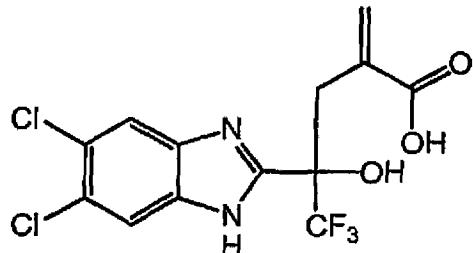
[0277] MS 测量值 :339, 341 ($\text{M}+\text{H}$) ;337, 339 ($\text{M}-1$)

[0278] 实施例 18

[0279] 2-[2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基]-丙烯酸

(#27)

[0280]



[0281] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (0.30g ;1.05mmol)、2-(溴甲基)丙烯酸 (1.80g ;10.9mmol) 和铟 (1.23g ;10.7mmol) 悬浮于 THF(10mL) 和 0.02M HCl(15mL) 中，并剧烈搅拌超过 18 小时。然后用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物，分离各层，且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤，并经 Na_2SO_4 干燥，得到粗的原料。该粗的原料经柱层析法 (SiO_2 ; 50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化，得到浅白色固体样标题化合物。

[0282] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) : δ 7.78 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.75 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H)

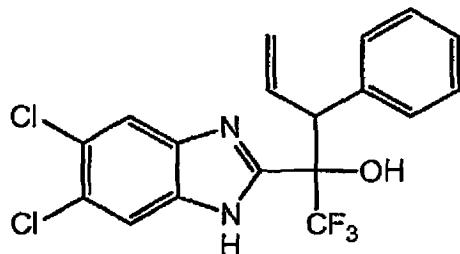
[0283] MS 对 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值 :369.12

[0284] MS 测量值 :369, 371 ($\text{M}+\text{H}$) ;367, 369 ($\text{M}-1$)。

[0285] 实施例 19

[0286] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-3-苯基-戊-4-烯-2-醇
(#28)

[0287]



[0288] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (0.30g ;1.04mmol)、肉桂基溴 (1.6mL ;10.5mmol) 和铟 (1.22g ;10.7mmol) 悬浮于 THF(10mL) 和 0.02M HCl(15mL) 中，并剧烈搅拌超过 18 小时。然后用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物，分离各层，且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤，并经 Na_2SO_4 干燥，得到粗油。该粗油经柱层析法 (SiO_2 ; 20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化，得到浅白色固体样标题化合物。

[0289] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) : δ 10.63 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.47 (dd, $J = 10.0, 18.7\text{Hz}$, 1H), 5.32 (m, 2H), 5.24 (dd, $J = 1.5, 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H)

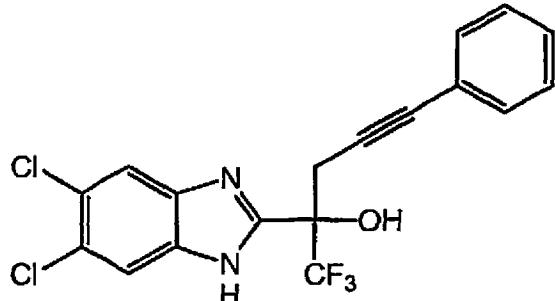
[0290] MS 对 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 的计算值 :401.21

[0291] MS 测量值 :401, 403 (M+H) ;399, 401 (M-1)。

[0292] 实施例 20

[0293] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-5-苯基-戊-4-烯-2-醇 (#34)

[0294]



[0295] 将 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-烯-2-醇 (0.27g ;. 83mmol)、碘苯 (0.14mL ;1.3mmol)、双(三苯基膦)合二氯化钯 (31.7mg ;. 045mmol)、碘化亚铜 (17.8mg ;. 093mmol) 和三乙胺 (0.25mL ;1.8mmol) 悬浮于 THF (5mL) 中，并将得到的混合物剧烈搅拌过夜。然后真空浓缩该反应混合物，并将得到的粗的棕色油经柱层析法 (SiO_2 ;50% 乙醚 / CH_2Cl_2) 纯化，得到橙黄色固体样标题化合物。

[0296] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) : δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H)

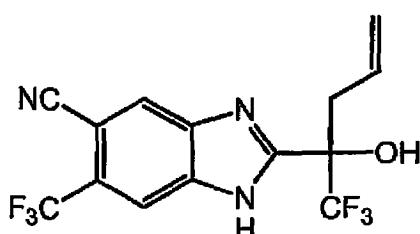
[0297] MS 对 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 的计算值 :399.19

[0298] MS 测量值 :399, 401 (M+H) ;397, 399 (M-1)。

[0299] 实施例 21

[0300] 2-(1-羟基-1-三氟甲基-丁-3-烯基)-6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-腈 (#38)

[0301]



[0302] 将 2-(2,2,2-三氟-乙酰基)-6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-腈 (0.31g ;. 95mmol)、烯丙基溴 (0.82mL ;9.5mmol) 和钯 (1.09g ;9.5mmol) 悬浮于 THF (12mL) 和 0.03M HCl (10mL) 中，并剧烈搅拌过夜。然后用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物，分离各层，且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥，得到粗的原料。该粗的原料经柱层析法 (SiO_2 ;20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化，得到浅白色固体样标题化合物。

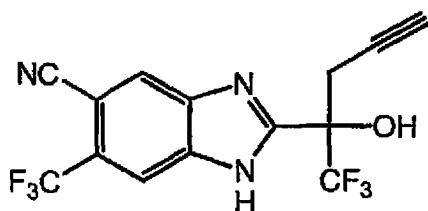
[0303] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) : δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 7.1, 14.3\text{Hz}$, 1H), 2.93 (dd, $J = 7.2, 14.3\text{Hz}$, 1H)

[0304] MS 对 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$ 的计算值 :349.23

[0305] MS 测量值 :350 (M+H) ;348 (M-1)。

[0306] 实施例 22

- [0307] 2-(1-羟基-1-三氟甲基-丁-3-炔基)-6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-腈 (#39)
 [0308]



[0309] 将 2-(2,2,2-三氟-乙酰基)-6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-腈 (0.31g ;. 94mmol)、溴丙炔 (于甲苯中, 80% ;1. 1mL ;12. 3mmol) 和铟 (1.08g ;9. 5mmol) 悬浮于 THF(12mL) 和 0.03M HCl(10mL) 中, 并剧烈搅拌过夜。然后用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物, 分离各层, 且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥, 得到粗的原料。该粗的原料经柱层析法 (SiO₂; 20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到浅白色固体样标题化合物。

[0310] ¹H NMR(400MHz, CD₃CN) : δ 8.29(s, 1H), 8.15(s, 1H), 3.39(dd, J = 2.6, 17.1Hz, 1H), 3.15(dd, J = 2.7, 17.1Hz, 1H), 2.20(t, J = 2.7Hz, 1H)

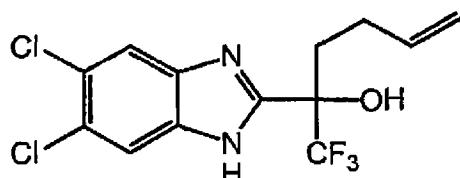
[0311] MS 对 C₁₄H₇F₆N₃O 的计算值 :347.22

[0312] MS 测量值 :348(M+H) ;346(M-1)

[0313] 实施例 23

[0314] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-己-5-烯-2-醇 (#40)

[0315]



[0316] 于 -78 °C, 向于 THF(3mL) 中的 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (595mg) 中逐滴加入 3-丁烯基溴化镁 (0.5M 的 7.8mL, 于 THF 中)。然后将得到的混合物于 0°C 搅拌 4hr。用 H₂O 和 1N HCl 猥灭反应物, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/ 己烷洗脱纯化, 得到黄色固体。将该黄色固体溶解于最小量的 Et₂O 中并用己烷研磨, 得到棕褐色固体样标题化合物。

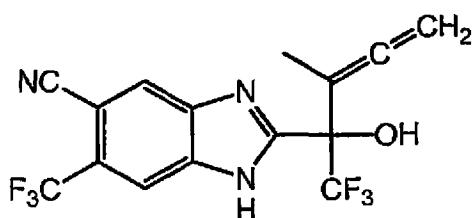
[0317] ¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : δ 12.95(br s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.41(s, 1H), 5.53-5.81(m, 1H), 4.89-5.00(m, 2H), 2.36-2.44(m, 1H), 1.99-2.23(m, 2H), 1.62-1.72(m, 1H)

[0318] MS(M+1) = 339.0

[0319] 实施例 24

[0320] 2-(1-羟基-2-甲基-1-三氟甲基-丁-2,3-二烯基)-6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-腈 (#41)

[0321]



[0322] 将 2-(2,2,2-三氟 - 乙 酰 基)-6- 三氟 甲 基 -1H- 芬 并 咪 啉 -5- 脍 (0.31g ; 94mmol)、1- 溴代 -2- 丁 炔 (0.85mL ; 9.4mmol) 和 钨 (1.09g ; 9.5mmol) 悬浮于 THF(12mL) 和 0.03M HCl(10mL) 中, 并剧烈搅拌过夜。然后用水 (60mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释该反应混合物, 分离各层, 且水层用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL) 洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥, 得到粗的原料。该粗的原料经柱层析法 (SiO₂ ; 20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到白色固体样标题化合物。

[0323] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) : δ 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 3.1, 6.2Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)

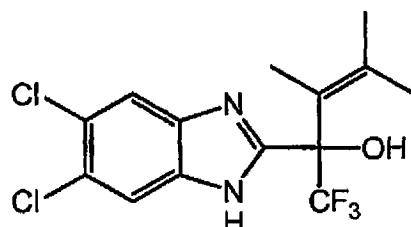
[0324] MS 对 C₁₅H₉F₆N₃O 的计算值 :361.24

[0325] MS 测量值 :362 (M+H) ;360 (M-1)

实施例 25

[0327] 2-(5,6-二氯 -1H- 芬 并 咪 啉 -2- 基)-1,1,1- 三氟 -3,4- 二甲基 - 戊 -3- 烯 -2- 醇 (#42)

[0328]



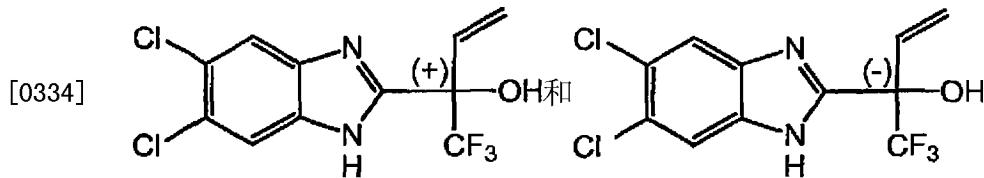
[0329] 于 0℃, 向于 THF(5mL) 中的 1-(5,6-二氯 -1H- 芬 并 咪 啉 -2- 基)-2,2,2- 三氟 - 乙 酮 (577mg) 中加入由 2- 溴代 -3- 甲基 -2- 丁 烯 (1.73mL)、一小片碘片和镁粉 (347mg) 于 THF(5mL) 中新鲜制备的格利雅试剂。将得到的混合物于室温搅拌 3hr。用 NH₄Cl (sat. aq) 猥灭反应物, 通过 Celite® 过滤, 用 EtOAc 漂洗, 分离各层, 水层用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。该残余物经快速层析法、用 Biotage40s+ 柱和用 10% -40% EtOAc/ 己烷洗脱纯化, 得到黄色固体。将该黄色固体溶解于最小量的 CH₂Cl₂ 中并用己烷研磨, 得到浅白色固体样标题化合物。

[0330] ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOD) : δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 未观察到 NH 和 OH 质子。

[0331] MS (M+1) = 353.0

实施例 26

[0333] (+)-2-(5,6-二氯 -1H- 芬 并 咪 啉 -2- 基)-1,1,1- 三氟 - 戊 -3- 烯 -2- 醇 (#43) 和 (-)-2-(5,6-二氯 -1H- 芬 并 咪 啉 -2- 基)-1,1,1- 三氟 - 戊 -3- 烯 -2- 醇 (#44)



[0335] 然后,经由 HPLC,在 Chiralpak AD(5x50cm) 上,用庚烷中的 7% 异丙醇作洗脱剂(70mL/min),将 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-丁-3-烯-2-醇产物(285mg) 分离成 (+) 和 (-) 对映体。

[0336] ^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 13.03 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.54 (dd, 1H, $J = 10.8, 17.2\text{Hz}$), 5.71 (d, 1H, $J = 17.2\text{Hz}$), 5.59 (d, 1H, $J = 10.8\text{Hz}$)

[0337] MS ($M-1$) = 309.

[0338] (+)-2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-丁-3-烯-2-醇 (#43)

[0339] $[\alpha]_{\text{CHCl}_3} = +105$ ($c = 0.5\text{g}/100\text{mL}$)

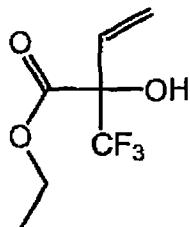
[0340] (-)-2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-丁-3-烯-2-醇 (#44)

[0341] $[\alpha]_{\text{CHCl}_3} = -108$ ($c = 0.5\text{g}/100\text{mL}$)

实施例 27

[0343] 2-羟基-2-三氟甲基-丁-3-烯酸乙酯

[0344]

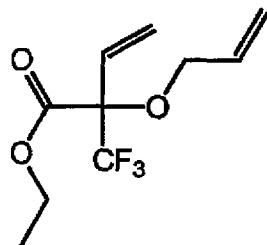


[0345] 于 -78°C , 向 3,3,3-三氟丙酮酸乙酯 (14.2g) 于 THF (200mL) 的溶液中经由加液漏斗逐滴加入乙烯基溴化镁 (1M 的 84mL, 于 THF 中)。然后用 2h 将得到的混合物温热至室温。通过将混合物浇在冰上猝灭反应。然后向得到的混合物中加入 2N HCl, 该混合物用 EtOAc 萃取并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩后, 将得到的粗物质通过硅胶塞过滤, 并用 50% Et₂O/己烷漂洗。浓缩得到的混合物, 得到金色油样标题化合物。

实施例 28

[0347] 2-烯丙基氧基-2-三氟甲基-丁-3-烯酸乙酯

[0348]



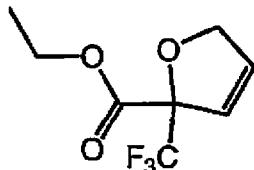
[0349] 于 0°C , 向 2-羟基-2-三氟甲基-丁-3-烯酸乙酯 (3.6g) 于 THF (100mL) 的溶液中加入氢化钠 (于油中, 60% 的 1.1g), 随后加入溴丙烯 (2.3mL) 和四丁基碘化铵 (1.35g)。然后将得到的混合物加热至回流计 5h。用 NH_4Cl (aq) 小心猝灭反应, 用 EtOAc 萃取并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩后, 将得到的粗物质通过硅胶塞过滤, 并用 20% CH_2Cl_2 /己烷漂洗, 然后浓缩, 得

到黄色油样标题化合物。

[0350] 实施例 29

[0351] 2-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-2-羧酸乙酯

[0352]

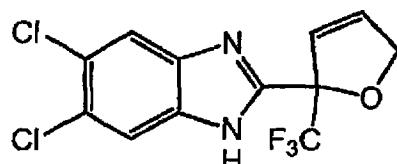


[0353] 于室温,向2-烯丙基氨基-2-三氟甲基-丁-3-烯酸乙酯(2.15g,见上面)于CH₂Cl₂(100mL)的溶液中加入第二代Grubbs催化剂(Aldrich)(67mg)。将得到的混合物于室温下搅拌18h。然后将该反应混合物通过Celite®和硅胶塞过滤,用EtOAc漂洗,然后浓缩,得到黄色油样标题化合物。

[0354] 实施例 30

[0355] 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-2-基)-1H-苯并咪唑 (#45)

[0356]



[0357] 于0℃,向于甲苯(10mL)中的4,5-二氯-1,2-二胺(1.56g)中加入纯的二乙基氯化铝(0.55mL),并将该反应混合物温热至室温,然后搅拌1hr。于0℃,向得到的紫色浆状物中加入2-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-2-羧酸乙酯(464mg)。将得到的混合物于室温搅拌1小时,然后加热至110℃计20小时。该反应混合物经用6N HCl猝灭,用EtOAc稀释和用6N HCl洗涤。有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到残余物。该残余物经快速层析法、用Biotage40s+柱和用10%-40% EtOAc/己烷洗脱纯化,得到橙色胶。将该橙色胶溶解于最小量的CH₂Cl₂中并用己烷研磨,得到白色粉末样标题化合物。

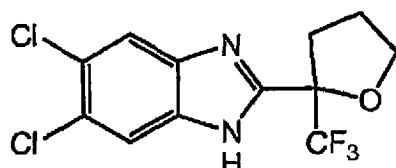
[0358] ¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO): δ 13.14(s, 1H), 7.98(br, 1H), 7.72(br, 1H), 6.62(d, 1H, J = 6.2Hz), 6.26(d, 1H, J = 6.1Hz), 4.98(s, 2H)

[0359] MS(M+1) = 323.0

[0360] 实施例 31

[0361] 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-苯并咪唑 (#46)

[0362]



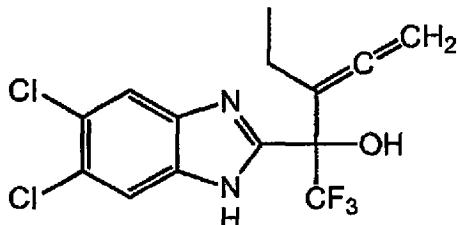
[0363] 向于甲醇(5mL)中的5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-2-基)-1H-苯并咪唑(95mg)加入披铑的氧化铝(32mg)。于经气球提供的H₂气氛下将得到的混合物于室温搅拌5小时。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤,用漂洗Et₂O和浓缩,得到棕褐色固体样标题化合物。

[0364] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 13.12 (br, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.74 (br, 1H), 4.09–4.14 (m, 2H), 2.75–2.84 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 2.07–2.13 (m, 1H), 1.89–1.99 (m, 1H)

[0365] 实施例 32

[0366] 2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-乙基-1,1,1-三氟-戊-3,4-二烯-2-醇 (#62)

[0367]



[0368] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (2g)、1-溴代-2-戊炔 (1.1ml) 和铟 (983mg) 悬浮于 THF (15mL) 和 H_2O (45mL) 中，并剧烈搅拌过夜。然后用水和乙酸乙酯稀释该反应混合物，分离各层，且水层用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥，得到粗的原料。该粗的原料经柱层析法 (SiO_2 ; 5–30% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化，得到桃色固体样标题化合物。

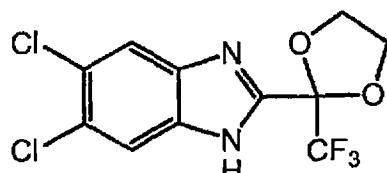
[0369] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 12.95 (br, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 5.12 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 1H), 1.66–1.79 (m, 1H)

[0370] MS (M+H) = 351

[0371] 实施例 33

[0372] 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑 (#47)

[0373]



[0374] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (1.14g; 4.02mmol)、2-氯乙醇 (0.83mL; 12.4mmol) 和碳酸钾 (1.68g; 12.2mmol) 溶解于 DMF (18mL) 中。将该反应混合物于室温搅拌 18hrs，然后用乙酸乙酯 (80mL) 稀释，用水 (50mL) 和盐水 (2x50mL) 洗涤。萃取液经 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩得到浅棕色固体，并将该浅棕色固体经柱层析法 (SiO_2 ; 30% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化，得到棕褐色固体样标题化合物。

[0375] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) : δ 7.83 (s, 2H), 4.29 (m, 4H)

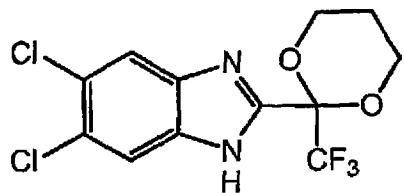
[0376] MS 对 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 : 327.09

[0377] MS 测量值 : 327, 329 (M+1); 325, 327 (M-H)。

[0378] 实施例 34

[0379] 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧杂环己烷-2-基)-1H-苯并咪唑 (#51)

[0380]



[0381] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (2.13g ;7.51mmol)、2-氯乙醇 (1.90mL ;22.7mmol) 和碳酸钾 (3.13g ;22.6mmol) 溶解于 DMF (14mL) 中。将该反应混合物于室温搅拌 18hrs, 然后用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水 (80mL) 和盐水 (2x80mL) 洗涤。萃取液经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得到浅棕色固体, 并将该浅棕色固体经柱层析法 (SiO₂ ;20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到淡黄色固体样标题化合物。

[0382] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) : δ 7.84 (s, 2H), δ 4.14 (m, 2H), δ 3.95 (m, 2H), δ 2.16 (m, 2H)

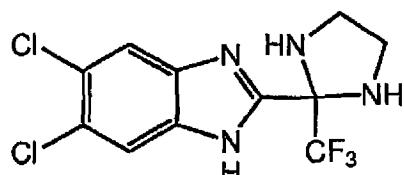
[0383] MS 对 C₁₂H₉Cl₂F₃N₂O₂ 的计算值 :341.11

[0384] MS 测量值 :341, 343 (M+1) ;339, 341 (M-H)。

[0385] 实施例 35

[0386] 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-咪唑啉-2-基)-1H-苯并咪唑 (#60)

[0387]



[0388] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (1.02g ;3.61mmol)、乙二胺 (0.74mL ;11.04mmol) 和对-甲苯磺酸一水合物 (0.12g ;. 603mmol) 悬浮于甲苯 (80mL) 中, 然后用迪安 - 斯脱克分水器 (Dean-Stark trap) 加热至回流 3hrs。3hrs 后, 将乙二胺 (0.74mL ;11.04mmol) 加入至该反应混合物中并用迪安 - 斯脱克分水器将该反应混合物回流 18hrs。使反应冷却至室温和真空浓缩, 得到粗的棕色残余物。将粗的棕色残余物溶解于乙酸乙酯 (60mL) 中, 用水 (3x50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。经过滤去除干燥剂, 滤液经真空浓缩得到粗的棕色油, 其经柱层析法 (SiO₂, 50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到浅橙色固体样标题化合物。

[0389] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) : δ 7.80 (s, 2H), δ 3.32 (br s, 2H), δ 3.06 (m, 2H)

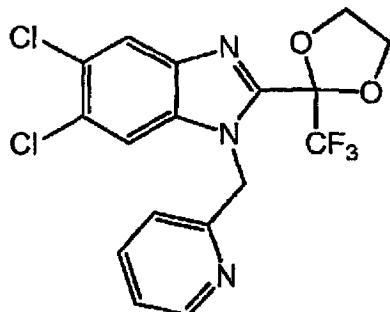
[0390] MS 对 C₁₁H₉Cl₂F₃N₄ 的计算值 :325.12

[0391] MS 测量值 :325, 327 (M+1), 323, 325 (M-H)。

[0392] 实施例 36

[0393] 5,6-二氯-1-吡啶-2-基甲基-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-1H-苯并咪唑 (#48)

[0394]



[0395] 将 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧化环-2-基)-1H-苯并咪唑(0.37g; 1.1mmol)溶解于 DMF(6mL)中,用矿物油9.14g;3.5mmol)中的60% NaH处理,并于氮气氛围下搅拌20分钟。随后,将2-(溴代甲基)吡啶氢溴酸盐(0.44g;1.7mmol)加至该反应混合物中并于室温搅拌过夜。将该反应混合物用乙酸乙酯(25mL)和乙醚(25mL)稀释,用水(30mL)和盐水(3x30mL)洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥。浓缩的粗物质经柱层析法(SiO_2 ;50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到浅白色固体样标题化合物。

[0396] ^1H NMR (400MHz, CD₃CN) : δ 8.42 (d, J = 4.5Hz, 1H), δ 7.96 (s, 1H), δ 7.70 (d, J = 1.6Hz, 1H), δ 7.67 (s, 1H), δ 7.24 (m, 1H), δ 7.05 (d, J = 7.9Hz, 1H), δ 5.67 (s, 2H), δ 4.19 (t, J = 7.0Hz, 2H), δ 3.95 (m, 2H)

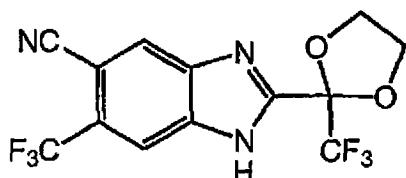
[0397] MS 对 $C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_3O_2$ 的计算值 :418. 20

[0398] MS 测量值 : 418, 420 (M+H)。

[0399] 实施例 37

[0400] 6-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑-5-腈 (#59)

[0401]



60

[0402] 将 2-(2,2,2-三氟-乙酰基)-6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-腈 (0.50g ; 1.5mmol) 溶解于 DMF (4mL) 中, 然后用 2-氯代乙醇 (0.35mL ; 5.2mmol) 和碳酸钾 (0.73g ; 5.3mmol) 处理。于室温将该反应混合物搅拌过夜。然后该反应混合物用乙酸乙酯 (40mL) 和乙醚 (40mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (3x30mL) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。过滤, 浓缩该反应混合物, 得到浅棕色固体, 其经柱层析法 (SiO_2 ; 100% 乙酸乙酯) 纯化, 得到淡黄色固体样标题化合物。

[0403] ^1H NMR (400MHz, CD₃CN) : δ 8.31(s, 1H), 8.17(s, 1H), 4.36(m, 2H), 4.30(m, 1H)

[0404] MS 对 $C_{13}H_7F_6N_3O_2$ 的计算值: 351.20

[0405] MS 测量值 :352(M+1), 350(M-H)。

[0406] 实施例 38

[0407] 对 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑烷化的通用方法

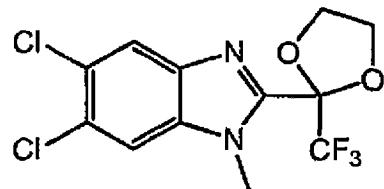
[0408] 向 NaH(1.25mmol) 于无水 DMF(5mL) 的混悬液中加入 5,6-二氯 -2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑(1.0mmol) 于无水 DMF(5mL) 的溶液。于室温搅拌该反应混合物 30min 后, 经由注射器逐滴加入适宜取代的亲电子试剂(1-10eq)。将该反应混合物于室温搅拌过夜, 然后在快速搅拌下将其倾倒在水(125mL) 中。通过过滤收集产生的沉淀, 并经快速层析法(SiO₂, dcm) 纯化, 得到产物。

[0409] 依照以上描述的通用方法, 制备以下本发明化合物。在每一化合物名称和结构后列出在反应中使用的适宜取代的亲电子试剂。

[0410] 实施例 39

[0411] 5,6-二氯-1-甲基-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑 (#52)

[0412]



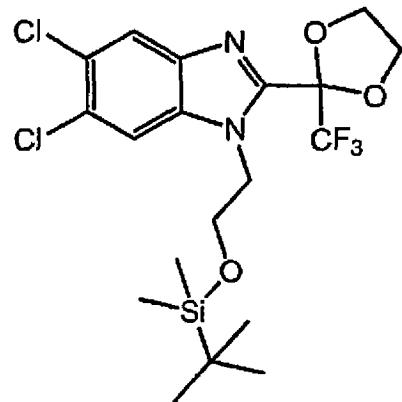
[0413] 亲电子试剂: 甲基碘

[0414] Ms (m/z) : 341 (MH⁺)

[0415] 实施例 40

[0416] 1-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氨基)-乙基]-5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑 (#58)

[0417]



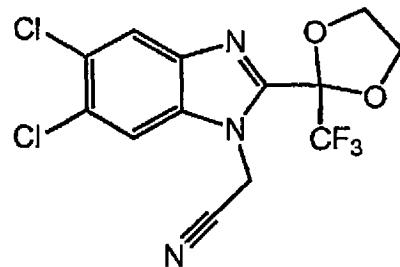
[0418] 亲电子试剂: (2-溴代-乙氧基)-叔-丁基-二甲基-硅烷。

[0419] Ms (m/z) : 485 (MH⁺)

[0420] 实施例 41

[0421] [5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-苯并咪唑-1-基]-乙腈 (#52)

[0422]



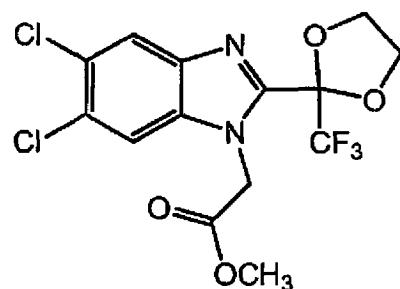
[0423] 亲电子试剂 : 溴乙腈

[0424] Ms (m/z) : 366 (MH⁺)

实施例 42

[0426] 〔5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-苯并咪唑-1-基〕-乙酸甲酯 (#57)

[0427]



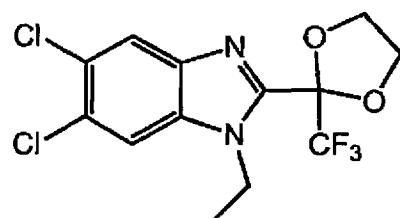
[0428] 亲电子试剂 : 碘乙酸甲酯

[0429] Ms (m/z) : 399 (MH⁺)

实施例 43

[0431] 5,6-二氯-1-乙基-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑 (#56)

[0432]



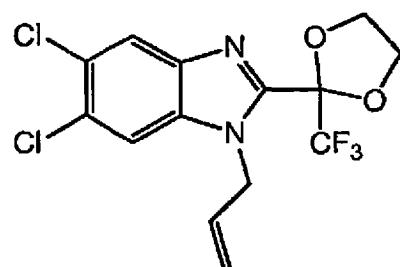
[0433] 亲电子试剂 : 乙基碘

[0434] Ms (m/z) : 355 (MH⁺)

实施例 44

[0436] 1-烯丙基-5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑 (#55)

[0437]



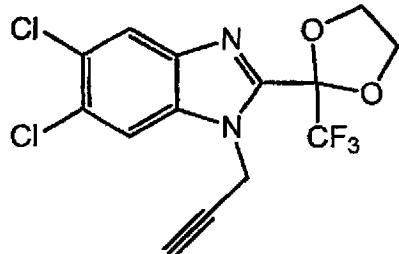
[0438] 亲电子试剂 : 烯丙基溴

[0439] Ms (m/z) : 367 (MH⁺)

[0440] 实施例 45

[0441] 5,6-二氯-1-丙-2-炔基-2-(2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑 (#54)

[0442]



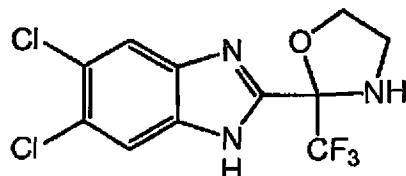
[0443] 亲电子试剂 : 溴丙炔

[0444] Ms (m/z) : 365 (MH⁺)

[0445] 实施例 46

[0446] 5,6-二氯-2-(2-三氟甲基-噁唑烷-2-基)-1H-苯并咪唑 (#61)

[0447]



[0448] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (594mg)、2-溴乙基胺-氢溴酸盐 (860mg) 和碳酸钾 (871mg) 溶解于 DMF (5mL) 中。将该反应混合物于室温搅拌 18hrs, 然后用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (2x20mL) 洗涤。萃取液经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩并经柱层析法 (SiO₂; 40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到黄色固体样标题化合物。

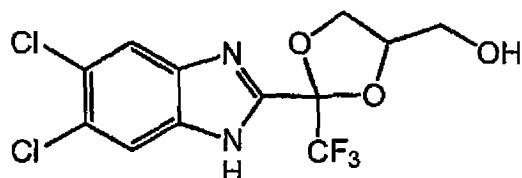
[0449] ¹H NMR (400MHz, d₆DMSO) : δ 13.19 (s, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 8.01 (br, 1H), 4.50–4.54 (m, 1H), 4.17–4.21 (m, 1H), 3.75–3.81 (m, 1H), 3.39–3.41 (m, 1H), 3.03–3.08 (m, 1H)

[0450] MS 对 C₁₁H₈Cl₂F₃N₃O 的计算值 : 325.00, 测量值为 326 (M+1)。

[0451] 实施例 47

[0452] [2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-4-基]-甲醇 (#49)

[0453]



[0454] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (503mg)、3-氯代-1,2-丙-二醇 (393mg) 和碳酸钾 (491mg) 溶解于 DMF (5mL) 中。将该反应混合物于室温搅拌

18hrs, 然后用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (2x20mL) 洗涤。萃取液经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并经柱层析法 (SiO_2 ; 40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 用 CH_2Cl_2 / 己烷洗涤固体后, 得到浅白色固体样标题化合物。

[0455] ^1H NMR (300MHz, $d_6\text{DMSO}$) : δ 13.06 (br, 1H), 7.92 (br, 2H), 5.13 (br, 1H), 4.59–4.66 (m, 1H), 4.46 (明显的 t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 4.10 (明显的 t, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.52–3.63 (m, 2H)

[0456] MS 对 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值 : 355.99

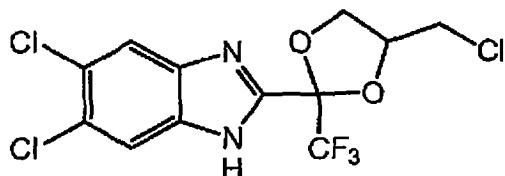
[0457] 测量值 : 357 ($M+1$)。

[0458] 实施例 48

[0459] 5,6-二氯-2-(4-氯甲基-2-三氟甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-1H-苯并咪唑

(#50)

[0460]



[0461] 将 1-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟-乙酮 (611mg)、1,3-二氯-2-丙醇 (557mg) 和碳酸钾 (597mg) 溶解于 DMF (5mL) 中。将该反应混合物于室温搅拌 18hrs, 然后用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (2x20mL) 洗涤。萃取液经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并经柱层析法 (SiO_2 ; 40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 用 CH_2Cl_2 / 己烷洗涤固体后, 得到浅白色固体样标题化合物。

[0462] ^1H NMR (300MHz, $d_6\text{DMSO}$) : δ 13.40 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 4.72–4.78 (m, 1H), 4.41–4.46 (m, 1H), 4.09–4.14 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H, $J = 11.8, 4.4\text{Hz}$), 3.86 (dd, 1H, $J = 11.0, 6.2\text{Hz}$)

[0463] MS 对 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2$ 的计算值 : 373.96

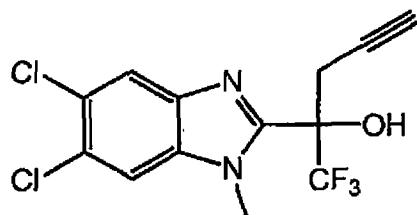
[0464] 测量值为 375 ($M+1$)

[0465] 实施例 49

[0466] 2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇

(#35)

[0467]



[0468] 向以上实施例 4 中制备的化合物 #2 (323mg, 1mmol) 于无水 DMF 的溶液中加入氢化钠 (60mg, 1.5mmol, 60% 于矿物油中)。将得到的混合物于室温搅拌 30mins, 冷却至 0°C 和用碘甲烷 (63 μL , 1mmol) 处理。搅拌 4 小时后, TLC 指示已消耗了起始原料。加入水, 并将该产物用乙酸乙酯萃取。有机层用 15% LiCl 、然后用盐水洗涤。干燥 (MgSO_4) 后, 真空去除溶剂, 得到固体样标题化合物。

[0469] MS (m/z) :338 (M+H)

[0470] 2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇的(+) - 对映体 (#36) 和 2-(5,6-二氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇的(-) - 对映体 (#37)

[0471] 依据以上描述的方法,以如在以上实施例 4 中制备的 (+)-对映体,化合物 #31 起始,类似地制备化合物 #36。

[0472] 依据以上实施例 49 中描述的方法,以如在以上实施例 4 中制备的 (-)-对映体,化合物 #32 起始,类似地制备化合物 #37。

[0473] 实施例 50

[0474] 腹侧前列腺和肛提肌重量在体分析

[0475] 未发育完全的大鼠

[0476] 用试验化合物 (通常经口给予,40mg/kg,0.3mL 的体积,于 30% 环糊精或 0.5% 甲基纤维素溶媒中) 和丙酸睾酮 (颈背部皮下注射给予,2mg/kg,0.1mL 的体积,于芝麻油中),每天一次处理未发育完全的 (约 50g) 去势雄性 Sprague Dawley 大鼠 (Charles River) 五天。第六天,用二氧化碳窒息对大鼠实施无痛致死。切取腹侧前列腺和肛提肌,并测定它们的湿重。通过睾酮增加组织重量的百分抑制确定试验化合物活性,将溶媒处理的对照组设为 0%,而将单用睾酮处理的对照组设为 100%。

[0477] 发育成熟的大鼠

[0478] 依据以上描述的方法,对发育成熟的 (150- 至 200-g) 去势雄性 Sprague Dawley 大鼠 (CharlesRiver) 进行类似的实验。对大鼠给药 2 周,用 0.4mg/kg 丙酸睾酮作为阳性对照。

[0479] 依据以上描述的方法,对本发明代表性的化合物进行实验,结果列于下表 3。对于前列腺的作用,一即拮抗剂—,如果在 2mg/ 天剂量下,无重量变化的前列腺重量 $\leq 40\text{mg}$ 或 % 抑制前列腺重量,体重变化 $\geq 40\%$,则试验化合物在下表中列为“有活性的”。对于提肛肌的作用,一即激动剂—,如果在 2mg/ 天剂量下,无重量变化的提肛肌重量 $\geq 40\text{mg}$ 或 % 刺激提肛肌重量,体重变化 $\geq 40\%$,则试验化合物在下表中列为“有活性的”。

[0480] 注意,当列于表 3 中的某些化合物可或不可显示对前列腺和 / 或提肛肌重量产生影响时,它们列于该表为“无活性的”,因为它们达不到以上定义的特定标准。

[0481] 表 3

[0482]

ID 号	前列腺拮抗剂	提肛肌激动剂
1	有活性的	无活性的
2	有活性的	有活性的
3	有活性的	有活性的
4	有活性的	有活性的
6	有活性的	无活性的
7	无活性的	有活性的
8	有活性的	无活性的
9	有活性的	无活性的
10	有活性的	无活性的
13	有活性的	无活性的
14	有活性的	无活性的

15	有活性的	有活性的
16	有活性的	无活性的
17	有活性的	无活性的
23	有活性的	无活性的
24	有活性的	无活性的
25	有活性的	无活性的
26	有活性的	无活性的
27	无活性的	无活性的
28	有活性的	无活性的
31	有活性的	有活性的
32	有活性的	无活性的
34	无活性的	无活性的
35	无活性的	
36	无活性的	无活性的
37	无活性的	有活性的
38	有活性的	有活性的
39	有活性的	无活性的
40	有活性的	
41	有活性的	无活性的
42	有活性的	无活性的
43	无活性的	有活性的
44	无活性的	无活性的
45	无活性的	有活性的
46	有活性的	有活性的
47	有活性的	
48	无活性的	无活性的
49	有活性的	无活性的
50	有活性的	
51	有活性的	无活性的
52	无活性的	
53	有活性的	
54	有活性的	
55	有活性的	
56	有活性的	
57	无活性的	
59	有活性的	无活性的
60	有活性的	
61	有活性的	无活性的
62	有活性的	

[0483] 实施例 51

[0484] 作为口服组合物的特定的实施方案, 将如在以上实施例 26 中描述的那样制备的 50mg 的化合物 #43 与充分细粉碎的乳糖配制, 提供总量为 580–590mg 以填充 0 号硬胶囊。

[0485] 虽然之前的说明书采用所提供的用于阐述目的的实施例讲述了本发明的原理, 但是应该明白的是, 本发明的实践包括所有通常的变化、改编和 / 或修正, 这些均纳入以下的权利要求书及其等价物的范围内。