



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103159680 A

(43) 申请公布日 2013.06.19

(21) 申请号 201110418859.0

(22) 申请日 2011.12.14

(71) 申请人 爱美尼迪药物有限公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 不公告发明人

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限

公司 31266

代理人 祝莲君 雷芳

(51) Int. Cl.

C07D 235/02 (2006.01)

C07D 233/86 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书27页

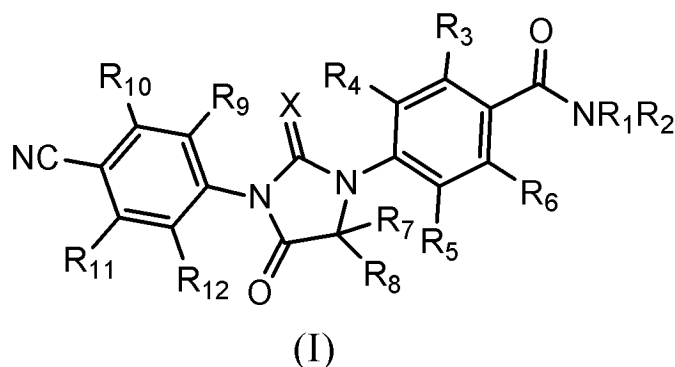
(54) 发明名称

咪唑二酮类化合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及一类咪唑二酮类化合物及其用途。具体地,本发明公开了一类咪唑二酮类化合物,及其药物组合物。还公开了咪唑二酮类化合物作为雄性激素受体拮抗剂,或用于治疗 and 预防雄性激素受体相关的疾病和失调如前列腺癌,青春痘,脱发等。

1. 一种式 (I) 所示的咪唑二酮类化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，



其中，

R^1 和 R^2 是各自独立选自于氢、氘、甲基或一次或多次氘代的或全氘代的 C_1-C_4 烷基；

R^3 是氢、氘、或卤素；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 是氢、氘、或卤素；

R^7 和 R^8 是各自独立选自于甲基或一次或多次氘代的或全氘代的 C_1-C_4 烷基、或者 R^7 和 R^8 连接形成的 C_3-C_6 环烷基；

R^{11} 是未氘代的、一次或多次氘代的或全氘代的 C_1-C_4 烷基，或者部分或全部卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

X 是 S 或者 O；

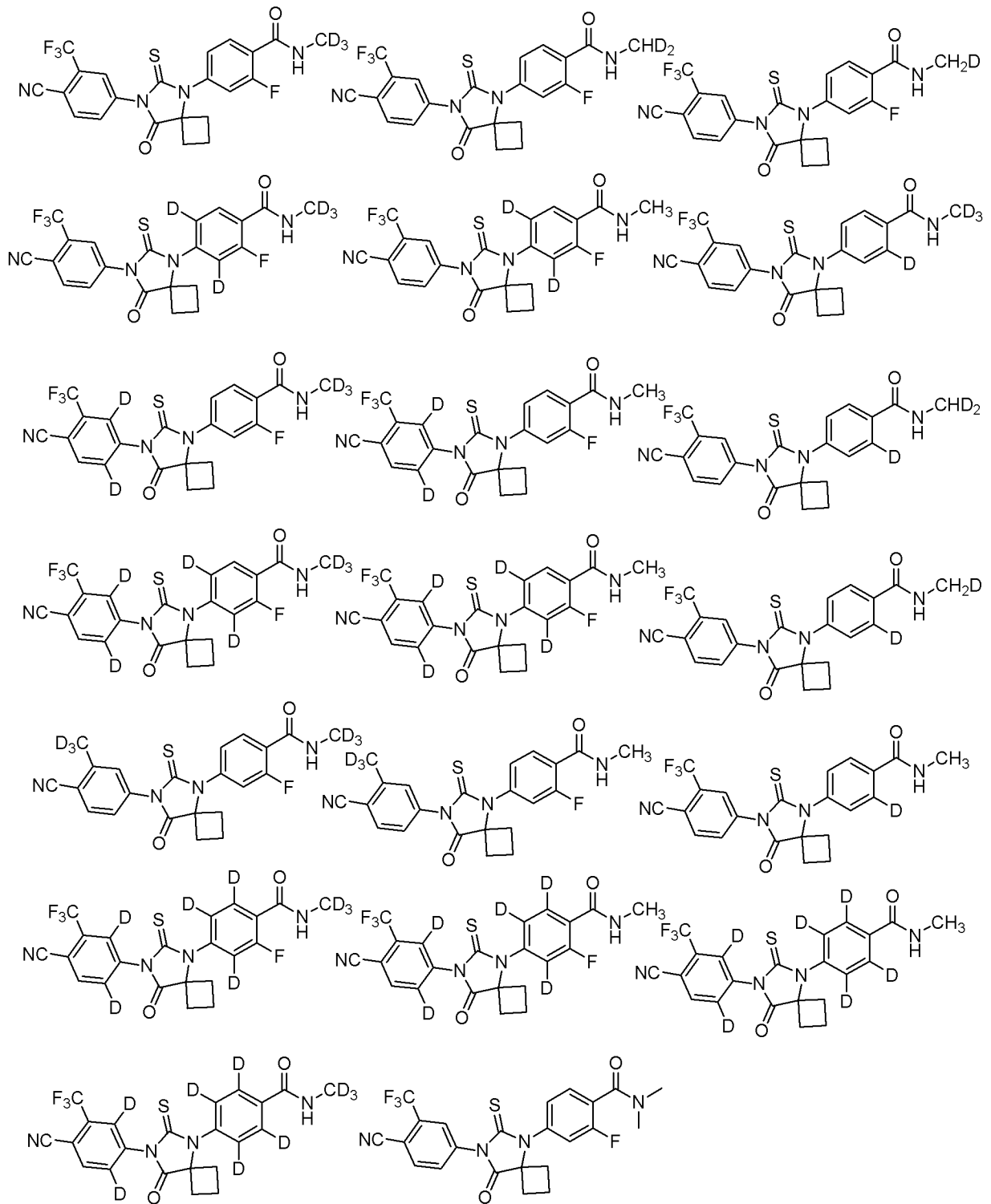
附加条件是 (1) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中至少一个是氘代的或氘，或者 (2) 当 R^1 和 R^2 都为甲基时， R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中任一基团可以是氘或氘代的，也可以是氢或非氘代的。

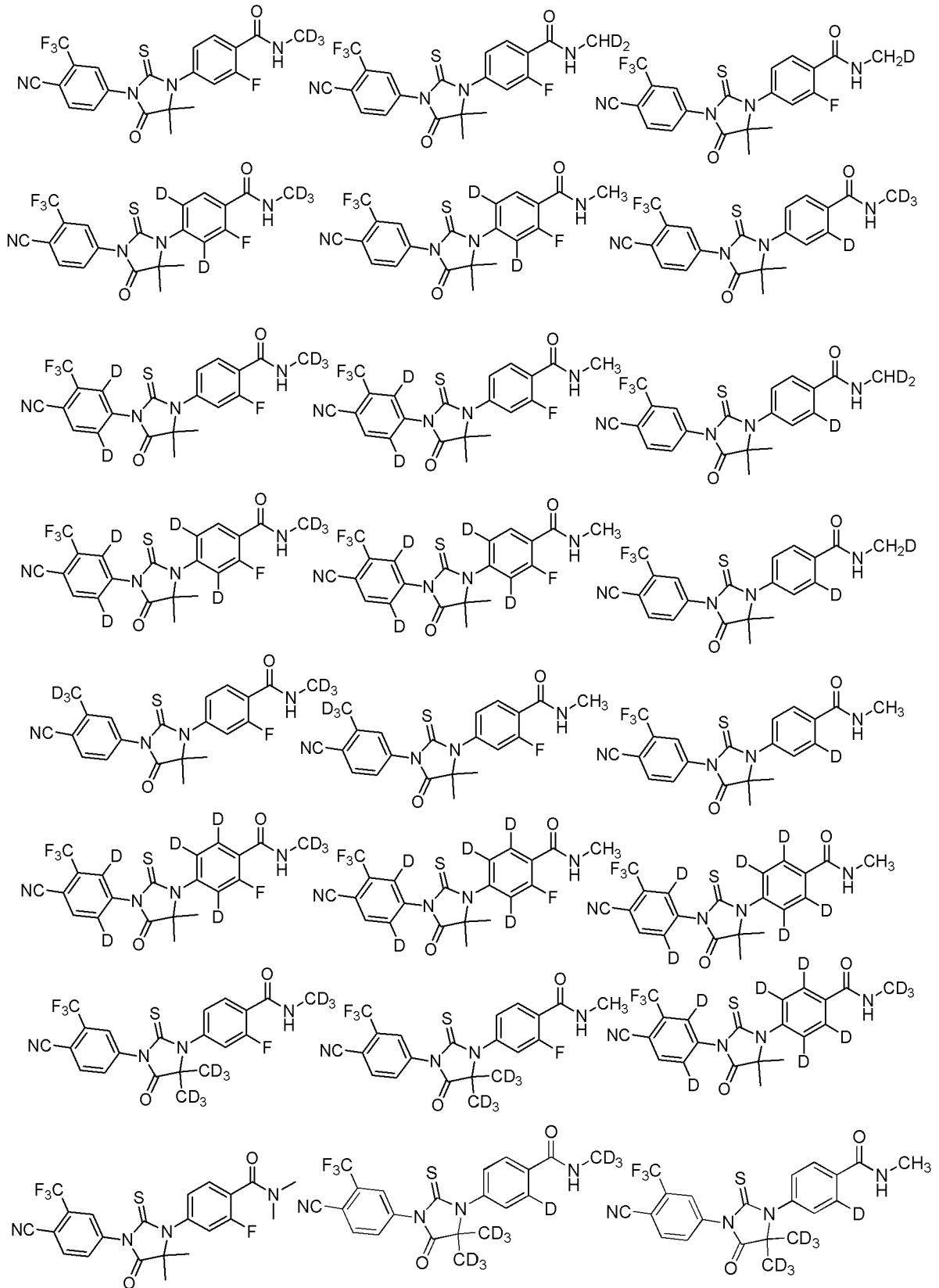
2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于， R^1 和 R^2 分别独立地选自：氢，氘代的甲基、或氘代的乙基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，当 R^1 是氢时， R^2 选自下组：一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基、一氘乙基、二氘乙基、三氘乙基、四氘乙基、和五氘乙基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，当 R^1 是氢时， R^2 是三氘甲基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物选自下组：





6. 一种药物组合物的制备方法,其特征在于,将权利要求 1-5 中任一所述的化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物、或溶剂合物和药学上可接受的载体进行混合,从而形成药物组合物。

7. 一种药物组合物,其特征在于,含有 (1) 权利要求 1-5 中任一所述的化合物、或其晶

型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；和 (2) 药学上可接受的载体。

8. 如权利要求 7 所述药物组合物,其特征在于,它还含有另外的治疗药物;较佳地,所述的另外的治疗药物为治疗脱发、再生发、暗疮、青春痘、或前列腺癌的药物。

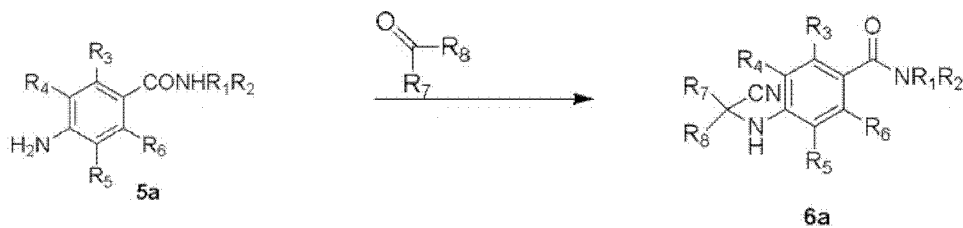
9. 一种如权利要求 1-5 中任一所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途,其特征在于,用作雄性激素受体拮抗剂,或用于制备治疗和预防雄性激素受体活性相关疾病的药物。

10. 如权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述疾病选自下组:脱发、再生发、暗疮、青春痘、或前列腺癌。

11. 一种治疗方法,其特征在于,包括步骤:给需要治疗的对象,施用权利要求 1-5 中任一所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或权利要求 7 所述的药物组合物。

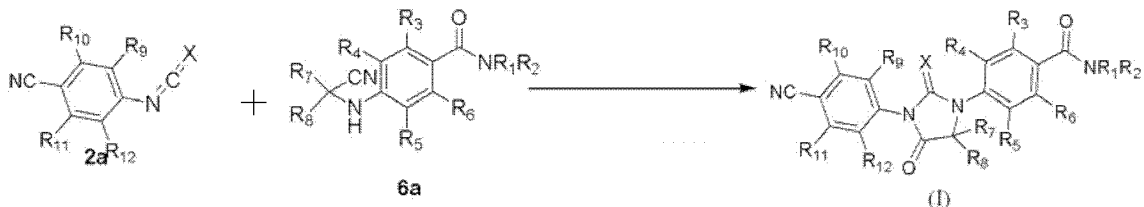
12. 一种如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的制备方法,其特征在于,包括步骤:

(1) 于酸性溶剂中,在氰化物存在下,将化合物 5a 和 $R_7C(O)R_8$ 反应,从而形成化合物 6a,



其中,所述氰化物为 TMSCN、氰化钠或氰化钾;

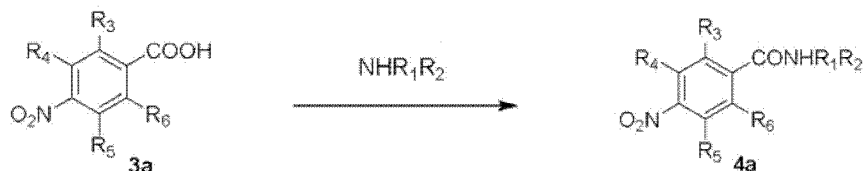
(2) 于非质子溶剂溶剂中,在酸性条件下,将化合物 2a 和化合物 6a 反应,从而形成式 (I) 化合物,



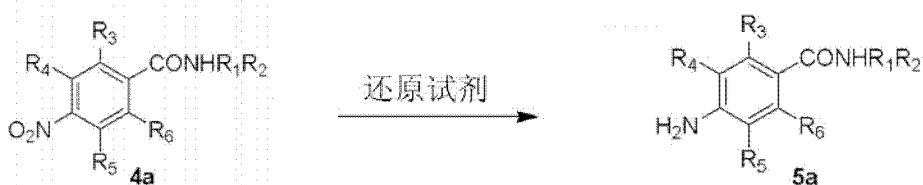
上述各式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 X 的定义同权利要求 1。

13. 如权利要求 12 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1) 之前还包括以下步骤:

(1-1) 于惰性溶剂中,将化合物 3a 与 NHR_1R_2 反应,从而形成化合物 4a;以及



(1-2) 于惰性溶剂中,将化合物 4a 还原为化合物 5a,



上述各式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同权利要求 1。

咪唑二酮类化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体地,涉及咪唑二酮类化合物及其用途,更具体地是,涉及咪唑二酮类化合物及其作为雄性激素受体拮抗剂或用于治疗 and 预防与雄性激素受体相关疾病。

背景技术

[0002] 前列腺癌 (prostatic carcinoma, prostatic cancer, 英文简称为 PCa) 是男性生殖系最常见的恶性肿瘤,发病随年龄而增长,其发病率有明显的地区差异,欧美地区较高。仅次于肺癌,是男性癌症死亡的第二位。以往,在我国肿瘤谱中属于小病种而未受到足够重视,随着我国社会发展进步的同时,社会老龄化,人口城市化,膳食结构西方化与检测技术进步,我国前列腺癌发病率呈明显上升势头。天津医大第二医院、天津市前列腺癌诊疗协作组在 2011 年完成的一项外国关于前列腺癌的调查显示,天津市前列腺癌发病率正迅速上升,20 年间前列腺癌发病率上升了 4 倍,前列腺癌患者已占泌尿系肿瘤住院病人的 13.4%,由以往的罕见癌症变为常见肿瘤。全国前列腺癌发病率具有同样趋势。

[0003] 雄性激素 (androgen receptor) 是一个 11 万道尔顿分子量的配体依赖性的反式转录调节蛋白。雄性激素在前列腺癌的病原和它的恶化过程中,在男性荷尔蒙相关的疾病如青春痘,男性脱发等等扮演非常重要的作用。

[0004] 传统治疗前列腺癌方法是通过手术或者雄性激素 (androgen receptor) 拮抗剂如比卡鲁胺 (bicalutamide, Casodex) 进行治疗。但是患者在经过 2-4 年治疗后,会产生抗药性,同时比卡鲁胺还有刺激癌症增生的副作用,患者必须停止使用比卡鲁胺。最近研究发现,比卡鲁胺具有激活雄性激素受体的作用 (agonist),从而刺激癌症增生。

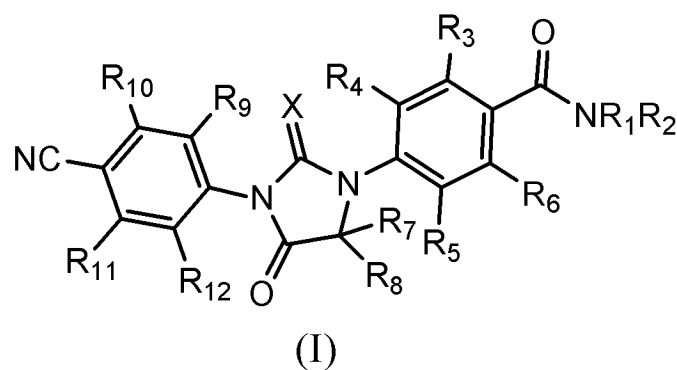
[0005] 因此,本领域仍需要开发对前列腺癌有更好药效学性能的化合物。

发明内容

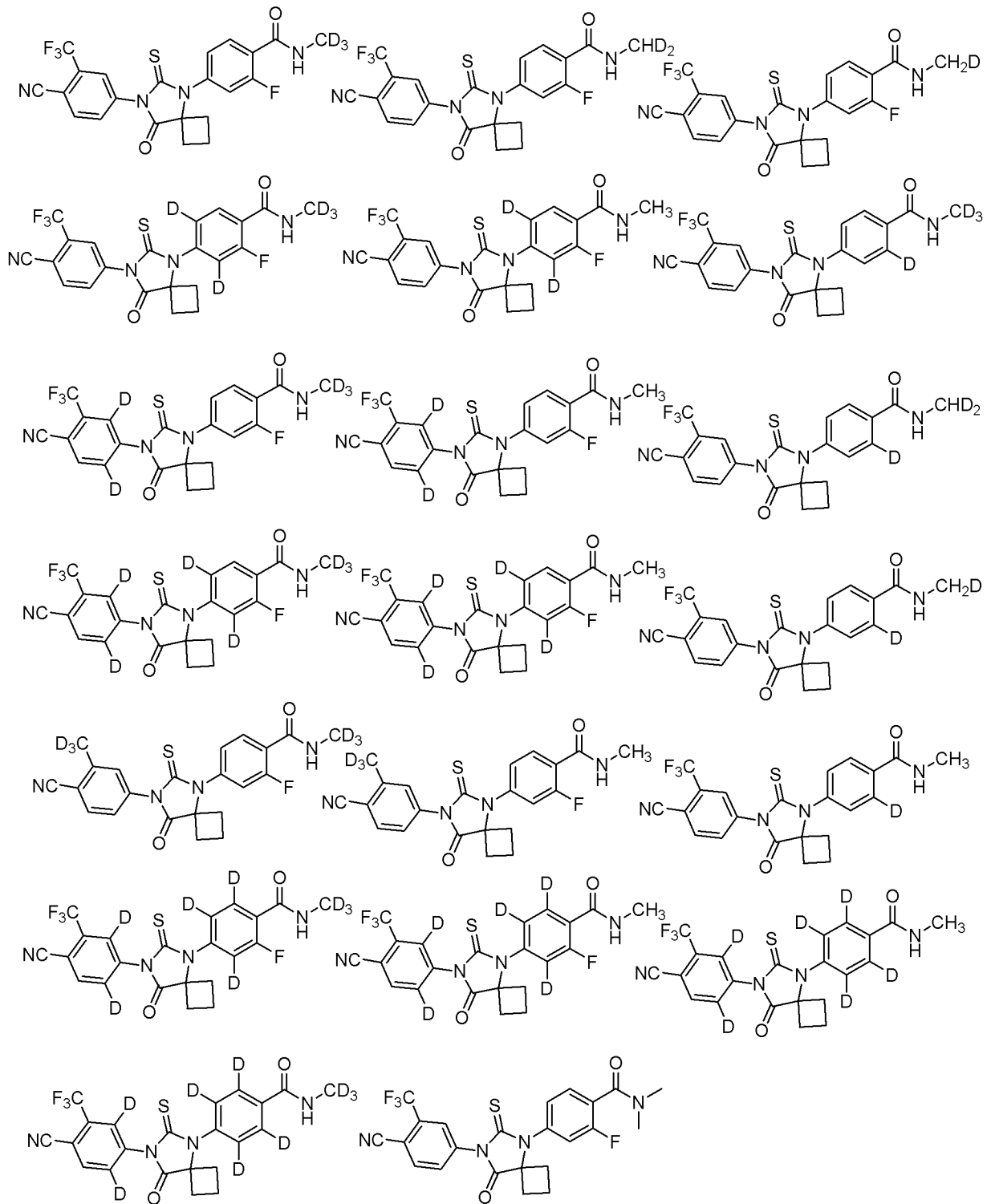
[0006] 本发明的目的是提供一类具有雄性激素受体拮抗作用的新型化合物及其用途。

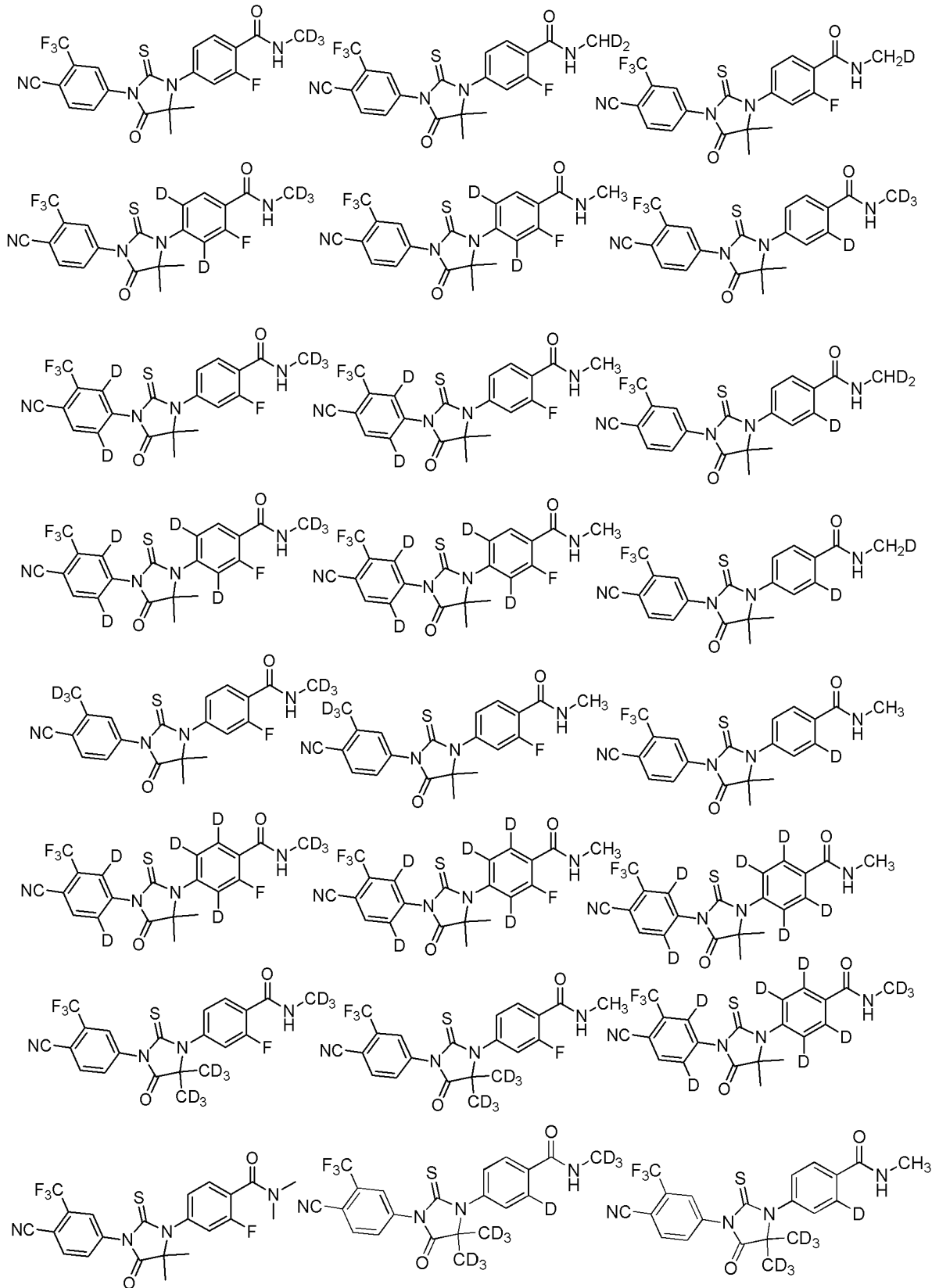
[0007] 本发明第一方面提供了一种式 (I) 所示的咪唑二酮类化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,

[0008]



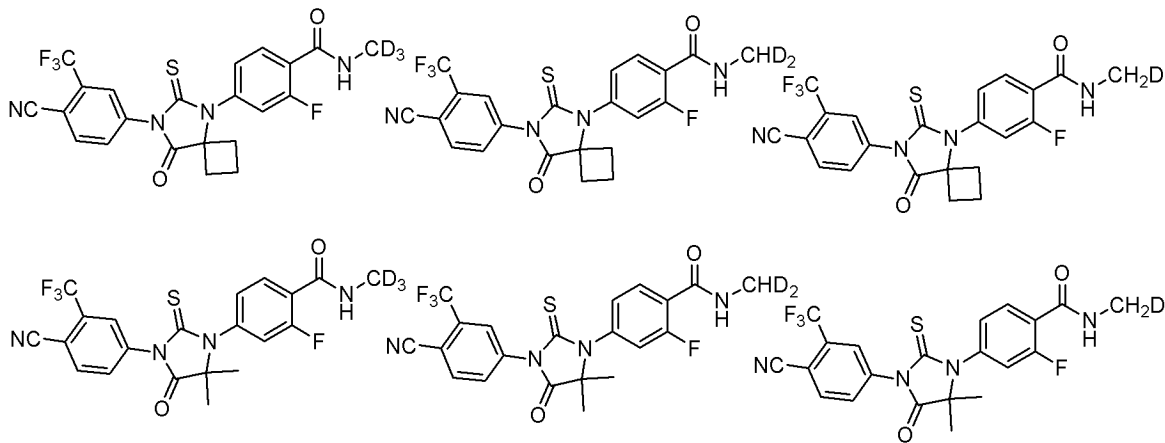
- [0009] 其中，
- [0010] R^1 和 R^2 是各自独立选自于氢、氘、甲基或一次或多次氘代的或全氘代的 C_1-C_4 烷基；
- [0011] R^3 是氢、氘、或卤素（如 F、Cl、Br、或 I）；
- [0012] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 是氢、氘、或卤素（如 F、Cl、Br、或 I）；
- [0013] R^7 和 R^8 是各自独立选自于甲基或一次或多次氘代的或全氘代的 C_1-C_4 烷基、或者 R^7 和 R^8 连接形成的 C_3-C_6 环烷基；
- [0014] R^{11} 是未氘代的、一次或多次氘代的或全氘代的 C_1-C_4 烷基，或者部分或全部卤素取代的 C_1-C_4 烷基；
- [0015] X 是 S 或者 O；
- [0016] 附加条件是 (1) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中至少一个是氘代的或氘，或者 (2) 当 R^1 和 R^2 都为甲基时， R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中任一基团可以是氘或氘代的，也可以是氢或非氘代的。
- [0017] 在另一优选例中， R^1 和 R^2 分别独立地选自：氢，氘代的甲基、或氘代的乙基。
- [0018] 在另一优选例中，当 R^1 是氢时， R^2 选自下组：一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基、一氘乙基、二氘乙基、三氘乙基、四氘乙基、和五氘乙基。
- [0019] 在另一优选例中，当 R^1 是氢时， R^2 是三氘甲基。
- [0020] 在另一优选例中，所述化合物选自下组：
- [0021]





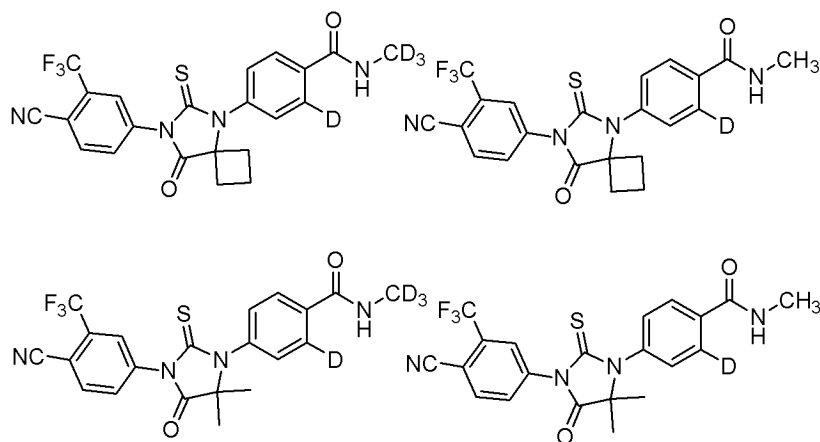
[0023] 在另一优选例中,所述化合物选自:

[0024]



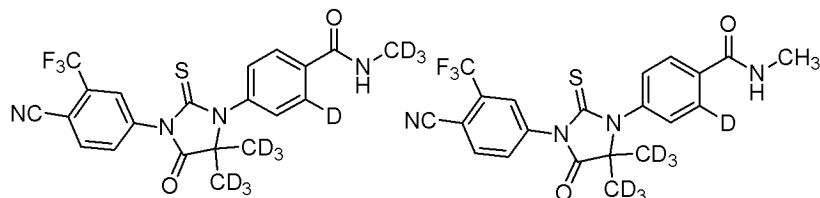
[0025] 在另一优选例中,所述化合物选自:

[0026]



[0027] 在另一优选例中,所述化合物选自:

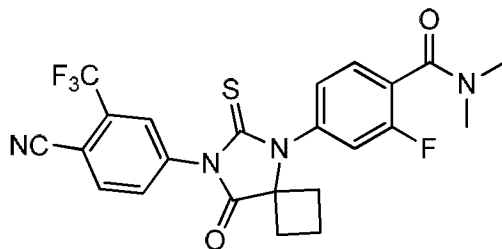
[0028]



[0029] 在另一优选例中,所述化合物选自:

[0030] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基}-2-氟-N,N-二甲基苯酰胺;

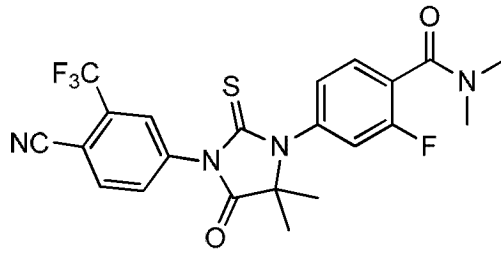
[0031]



[0032] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷

基}-2-氟-N,N-二甲基苯酰胺；

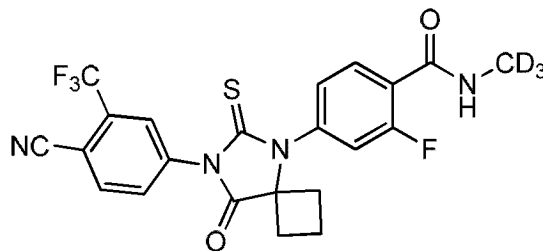
[0033]



[0034] 在另一优选例中,所述化合物选自:

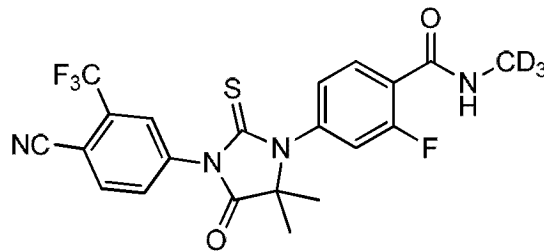
[0035] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基}-2-氟-N-三氘代甲基苯酰胺;

[0036]



[0037] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N-三氘代甲基苯酰胺;

[0038]



[0039] 本发明第二方面提供了一种药物组合物的制备方法,将本发明第一方面中所述的化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物、或溶剂合物和药学上可接受的载体进行混合,从而形成药物组合物。

[0040] 本发明第三方面提供了一种药物组合物,含有(1)本发明第一方面所述的化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物;和(2)药学上可接受的载体。

[0041] 在另一优选例中,所述药物组合物还含有另外的治疗药物;较佳地,所述的另外的治疗药物为治疗脱发、再生发、暗疮、青春痘、或前列腺癌的药物。

[0042] 本发明第四方面提供了本发明第一方面所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途,它们被用作雄性激素受体拮抗剂,或用于制备治疗和预防雄性激素受体活性相关疾病的药物。

[0043] 在另一优选例中,所述疾病选自下组:脱发、再生发、暗疮、青春痘、或前列腺癌。

[0044] 在另一优选例中,所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

[0045] 本发明第五方面提供了一种治疗方法,包括步骤:给需要治疗的对象,施用本发明第一方面所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明第三

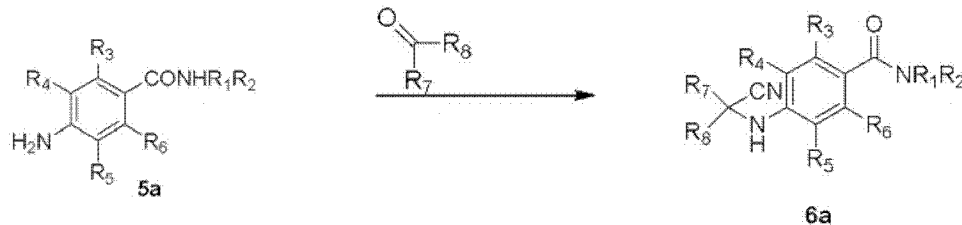
发明所述的药物组合物。

[0046] 在另一优选例中,所述的对象是患有雄性激素受体活性相关疾病的人。

[0047] 本发明第六方面提供了一种本发明第一方面所述的式 (I) 化合物的制备方法,包括步骤:

[0048] (1) 于酸性溶剂中,在氰化物存在下,将化合物 5a 和 $R_7C(O)R_8$ 反应,从而形成化合物 6a,

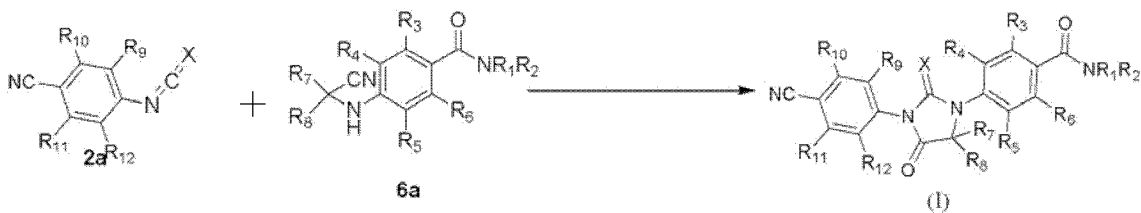
[0049]



[0050] 其中,所述氰化物为 TMSCN、氰化钠或氰化钾;

[0051] (2) 于非质子溶剂溶剂中,在酸性条件下,将化合物 2a 和化合物 6a 反应,从而形成式 (I) 化合物,

[0052]



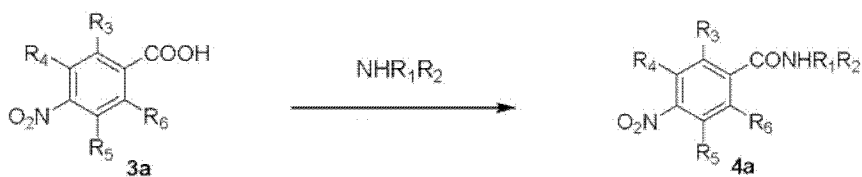
[0053] 上述各式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 X 的定义同本发明第一方面。

[0054] 在另一优选例中,在步骤 (2) 中,在盐酸或硫酸存在下进行反应。

[0055] 在另一优选例中,所述步骤 (1) 之前还包括以下步骤:

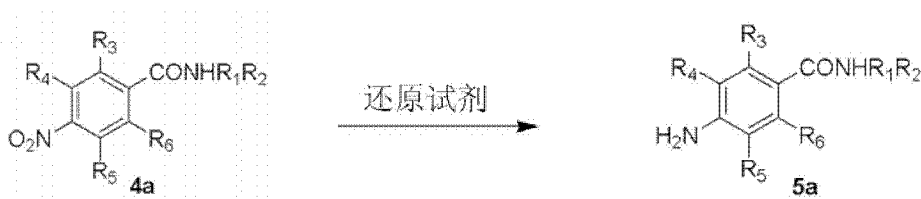
[0056] (1-1) 于惰性溶剂中,将化合物 3a 与 NHR_1R_2 反应,从而形成化合物 4a; 以及

[0057]



[0058] (1-2) 于惰性溶剂中,将化合物 4a 还原为化合物 5a,

[0059]



[0060] 上述各式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同本发明第一方面。

[0061] 在另一优选例中,用选自下组的还原试剂进行还原:铁粉、锌粉、或其组合。

[0062] 在另一优选例中,所述步骤 (1) 酸性溶剂为如甲酸、乙酸、质量浓度为 1-5% 的盐

酸水溶液、或质量浓度为 1-5% 的硫酸水溶液。

[0063] 在另一优选例中,所述步骤 (2) 非质子溶剂溶剂为二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、或 CH_3CN 。

[0064] 在另一优选例中,所述惰性溶剂为二氯甲烷,乙酸乙酯,四氢呋喃,三氯甲烷,或乙腈。

[0065] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

[0066] 本发明人经过研究,意外地发现,本发明的式 (I) 咪唑二酮类化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,具有明显更优异的药物动力学和 / 或药效学性能,因此更适合作为雄性激素受体拮抗剂,进而更适用制备治疗雄性激素相关疾病(如癌症等)的药物。在此基础上完成了本发明。

[0067] 定义

[0068] 如本文所用,“卤素”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地,卤原子选自 F、Cl 和 Br。

[0069] 如本文所用,“烷基”包括直链或支链的烷基。优选的烷基是 C_1 - C_4 烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

[0070] 如本文所用,“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代。氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

[0071] 在另一优选例中,氘在氘取代位置的氘同位素含量是大于天然氘同位素含量 (0.015%),更佳地大于 50%,更佳地大于 75%,更佳地大于 95%,更佳地大于 97%,更佳地大于 99%,更佳地大于 99.5%。

[0072] 活性成分

[0073] 如本文所用,术语“本发明化合物”指式 (I) 所示的化合物。该术语还包括及式 (I) 化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0074] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于:盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸,甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯甲磺酸,苯磺酸等有机酸;以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

[0075] 药物组合物和施用方法

[0076] 由于本发明化合物具有优异的雄性激素受体拮抗作用,因此本发明化合物及其各种晶型,药学上可接受的无机或有机盐,水合物或溶剂合物,以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由雄性激素介导的疾病。根据现有技术,本发明化合物可用于治疗以下疾病:脱发,再生发,暗疮、青春痘、前列腺癌等等。

[0077] 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是:化合物的量足以明显

改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物 / 剂,更佳地,含有 10-200mg 本发明化合物 / 剂。较佳地,所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

[0078] “药学上可以接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和,而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

[0079] 本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但并不限于):口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

[0080] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

[0081] 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时,活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

[0082] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例知,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

[0083] 除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0084] 除了活性化合物外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

[0085] 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

[0086] 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂,或必要时可能需要

的推进剂一起混合。

[0087] 本发明化合物可以单独给药,或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

[0088] 使用药物组合物时,是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人),其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量,对于 60kg 体重的人而言,日给药剂量通常为 1~2000mg,优选 20~500mg。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

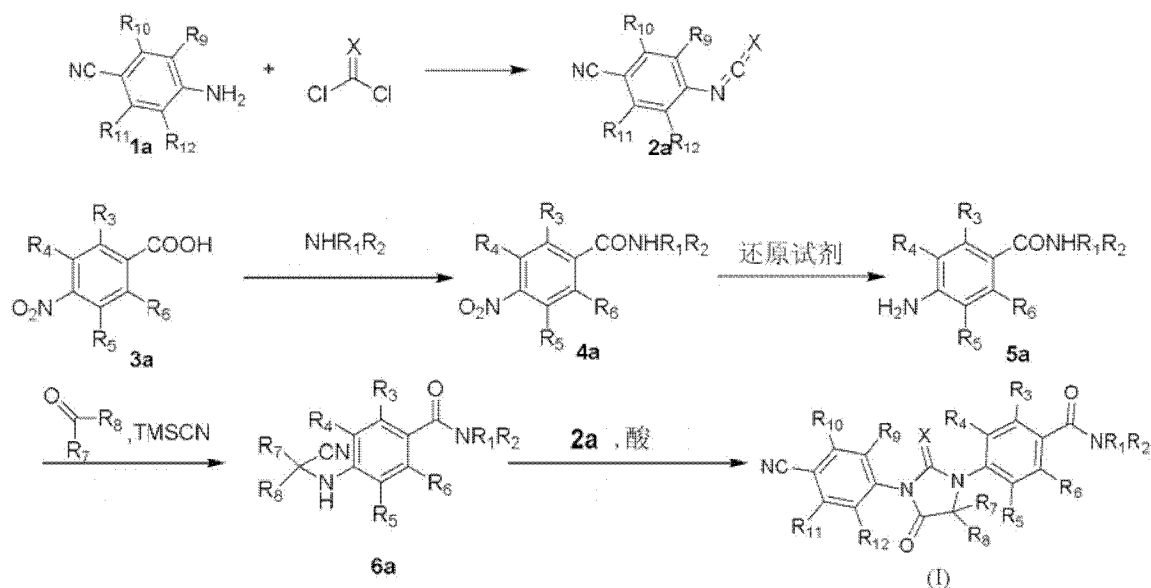
[0089] 制备方法

[0090] 下面更具体地描述本发明式 (I) 结构化合物的制备方法,但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得,这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。

[0091] 本发明式 (I) 化合物可按如下合成通式进行制备。通常,在制备流程中,各反应通常在溶剂中,在室温至回流温度(如 0°C~120°C,优选 0°C~80°C)下进行。反应时间通常为 0.1 小时-60 小时,较佳地为 0.5-48 小时。

[0092] 优选地,化合物 (I) 的制备方法如下:

[0093]

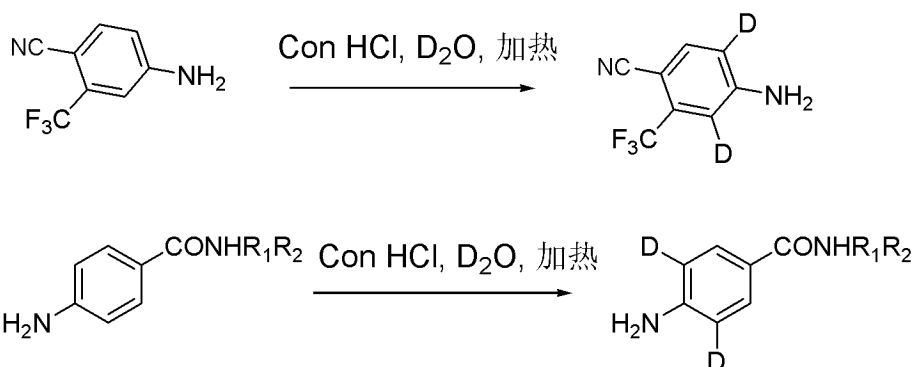


[0094] 其中, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、和 X 的定义同式 (I) 所示。

[0095] 化合物 1a(氘代的或者未氘代的苯胺)与硫光气(thiophosgene)(或光气)反应得到化合物 2a。化合物 4a 可以通过化合物 3a 的酰胺化合成。化合物 4a 可以通过还原试剂(如锌粉/醋酸或铁粉/醋酸)还原得到化合物胺 5a。化合物 6a 可以通过在 TMSCN 或者氰化物(如氰化钠或氰化钾)存在下,苯胺和酮(如 R₇C(O)R₈)脱水而得。最终产物 (I) 是通过化合物 2a 和化合物 6a 在酸性条件(如盐酸或硫酸)下缩合而合成。

[0096] 对应氘代的化合物的制备可以用相应的氘代起始化合物或者相应氘代试剂为原料,用同样的路线合成。如氘代甲胺,氘代丙酮。而在苯环上的氘代原料可以通过如下方法或者文献方法而合成(Org Letter, 2008, 4351-4353)。

[0097]



[0098] 本发明的主要优点包括：

[0099] (1) 本发明化合物是效果优异的雄性激素受体拮抗剂，可用于制备治疗雄性激素相关的疾病，例如：脱发、再生发、暗疮、青春痘、或前列腺癌。

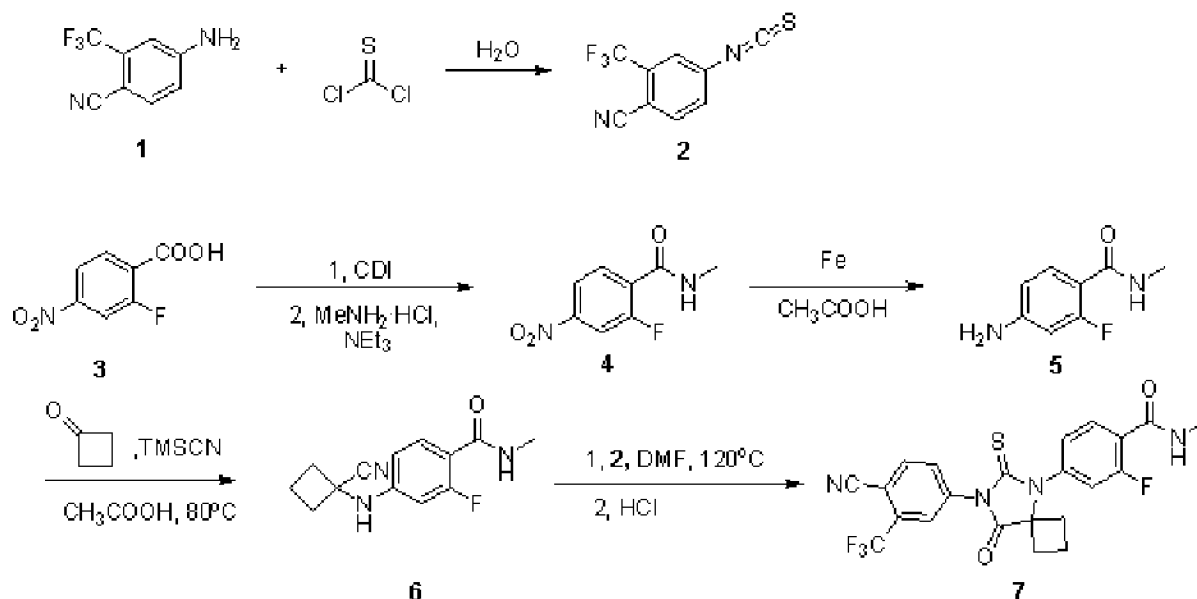
[0100] (2) 本发明所述化合物的制备方法简单。

[0101] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

[0102] 所述“reflux”是指回流，“M. W.”为微波。

[0103] 实施例 1：4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺（化合物 7，作为对照化合物 1）

[0104]

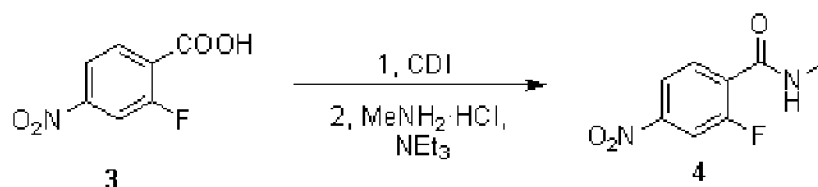


[0105] 4-异硫氰酸-2-三氟甲基-苯氰（化合物 2）的合成

[0106] 在硫光气 (30.2g, 262.4mmol) 的水悬浮液 (50ml) 中分批慢慢加入化合物 1 (10.0g, 53.7mmol)。反应混合物室温 (20℃) 下搅拌一小时后用乙酸乙酯萃取三次 (3×50ml)。合并有机层，用饱和食盐水 (100ml) 洗涤一次，干燥 (Na₂SO₄)，过滤，减压浓缩得到黑色固体。经过柱层析纯化得到白色固体 2 (化合物 2, 11.24g, 92% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) 7.85 (1H, d, J = 8Hz), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.4Hz)。质谱：229 (M+H⁺)。

[0107] 2-氟-N-甲基-4-硝基-苯甲酰胺（化合物 4）的合成

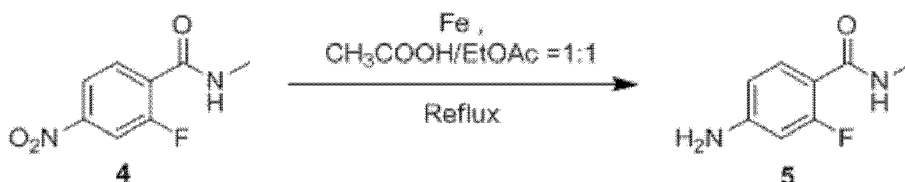
[0108]



[0109] 向化合物 3(25.0g, 135.06mmol) 的二氯甲烷溶液 (200ml) 加入 CDI(32.8g, 202.28mmol), 反应混合物室温下搅拌一小时。向甲胺盐酸盐 (10.94g, 162.12mmol) 的二氯甲烷溶液 (50ml) 加入三乙胺 (20.47g, 202.29mmol), 得到白色悬浊液, 室温下搅拌半小时后, 把该悬浊液慢慢加入反应混合物中, 该混合物再搅拌一小时后, 加水 (100ml) 终止反应, 分离有机相, 然后用二氯甲烷萃取水相两次 (2×50ml), 合并有机相, 分别用 1M 盐酸 (2×50ml) 和 1M 氢氧化钠水溶液 (2×50ml) 洗涤两次, 饱和食盐水洗涤一次 (100ml), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩得到白色固体 4(化合物 4, 14.6g, 55% 收率)。质谱: 199(M+H⁺)。

[0110] 2-氟-N-甲基-4-氨基-苯甲酰胺 (化合物 5) 的合成

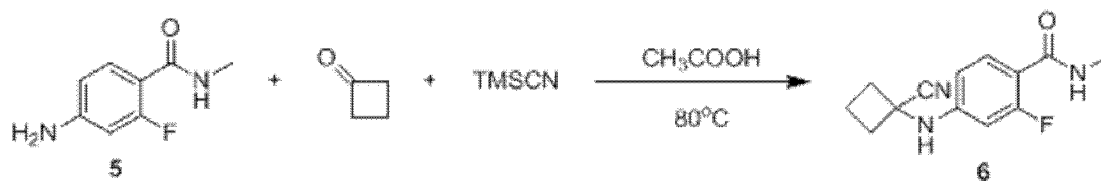
[0111]



[0112] 将化合物 4(14.6g, 73.7mmol) 溶解在乙酸乙酯和乙酸 (50ml+50ml) 的溶液中。加入 39g 铁粉回流过夜 (16h), 冷却至室温。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤固体 3 次 (3×50ml), 合并有机相, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体, 柱色谱纯化 (DCM : MeOH = 50 : 1), 得到浅黄色固体, 化合物 5(7.62g, 61.5% 收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) 7.92(1H, t, J = 8.8Hz), 6.60(1H, s), 6.49(1H, d, J = 8.4Hz), 6.32(1H, d, J = 14Hz), 4.10(2H, s), 2.99(3H, d, J = 4.4Hz)。

[0113] 4-(1-氰基-环丁胺基)-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺 (化合物 6) 的合成

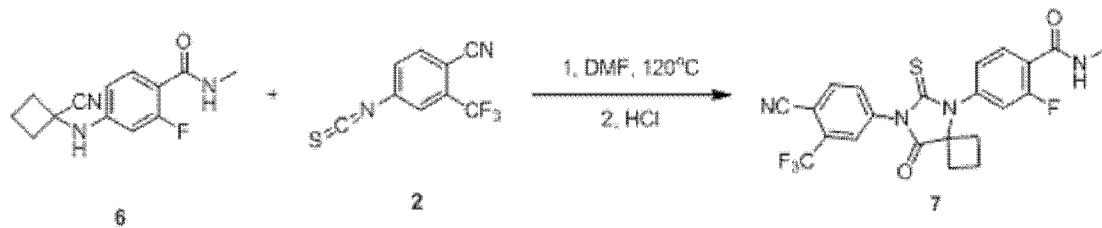
[0114]



[0115] 将 TMSCN(1.77g, 17.84mmol), 环丁酮 (0.89ml, 11.89mmol), 化合物 5(1g, 5.95mmol) 溶解在乙酸 (10ml) 中, 80°C 下反应过夜 (16h)。冷却至室温, 加入水 (10ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚 (10ml) 洗涤所得固体, 过滤抽干得到棕色固体化合物 6(1.32g, 90% 收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) 7.99(1H, t, J = 8.4Hz), 6.70(1H, s), 6.49(1H, d, J = 8.8Hz), 6.30(1H, d, J = 14.4Hz), 4.62(1H, s), 3.01(3H, d, J = 4.8Hz), 2.84(2H, m), 2.40(2H, m), 2.27(1H, m), 2.20(1H, m)。

[0116] 5,4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺 (化合物 7, 对照化合物 1) 的合成

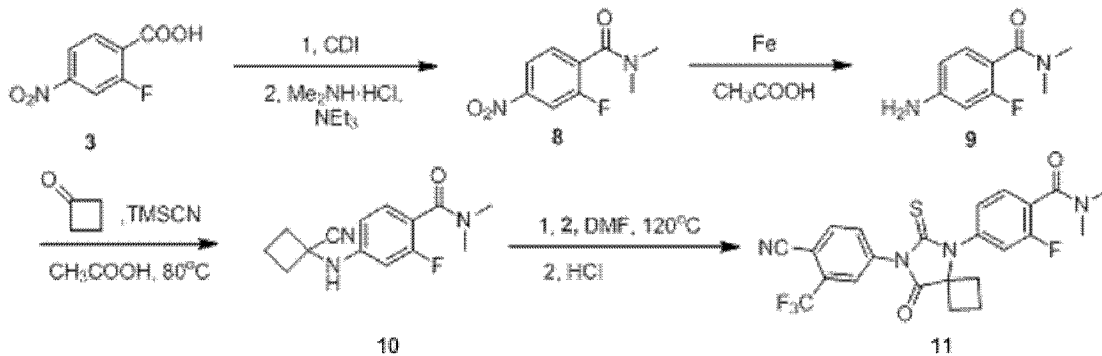
[0117]



[0118] 将化合物 6 (1g, 4.04mmol) 和化合物 2 (0.92g, 4.04mmol) 溶解在 DMF (10ml), 加热至 120°C, 过夜 (16h)。加入乙醇 (10ml), 水 (10ml) 和浓盐酸 (2ml) 加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化 (PE : EA/1 : 1) 得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 7 (210mg, 11% 收率)。¹HNMR (DMSO, 400MHz) : δ (ppm) 8.48 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8Hz), 8.25 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.83 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.48 (1H, d, J = 10.4Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4Hz), 2.81 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.48 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.58 (1H, m)。质谱 : 477.2 (M+H⁺)。

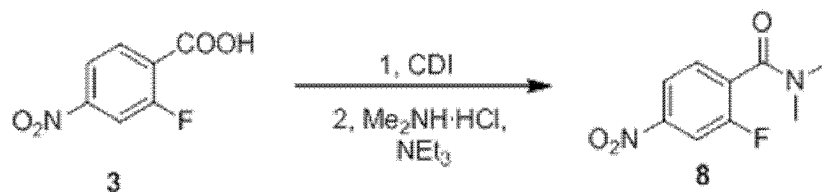
[0119] 实施例 2 : 4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物 11)

[0120]



[0121] 2-氟-N,N-二甲基-4-硝基-苯甲酰胺 (化合物 8) 的合成

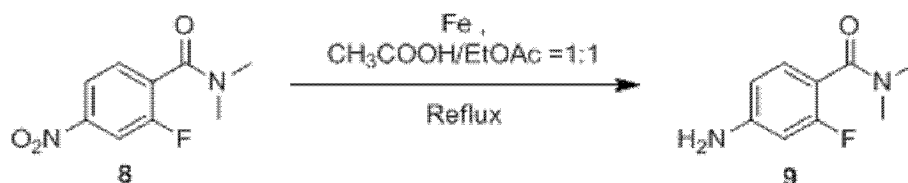
[0122]



[0123] 向化合物 3 (25g, 135.06mmol) 的二氯甲烷溶液 (200ml) 加入 CDI (32.8g, 202.28mmol), 反应混合物室温下搅拌一小时。向二甲胺盐酸盐 (13.22g, 162.12mmol) 的二氯甲烷溶液 (50ml) 加入三乙胺 (20.47g, 202.29mmol), 得到白色悬浊液, 室温下搅拌半小时后, 将该悬浊液慢慢加入反应混合物中, 该混合物再搅拌一小时后, 加水 (100ml) 终止反应, 分离有机相, 然后用二氯甲烷萃取水相两次 (2×50ml), 合并有机相, 分别用 1M 盐酸 (2×50ml) 和 1M 氢氧化钠水溶液 (2×50ml) 洗涤两次, 饱和食盐水洗涤一次 (100ml), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩得到白色固体 8 (化合物 8, 16.86g, 60% 收率)。质谱 : 199 (M+H⁺)。

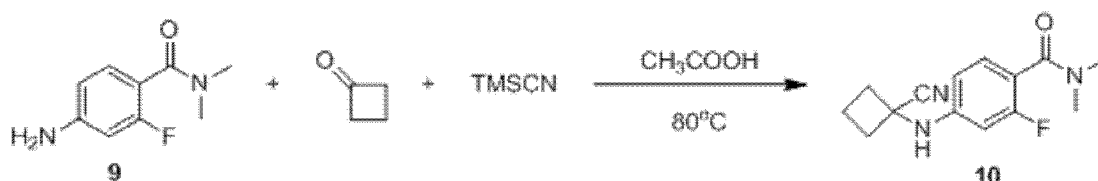
[0124] 2-氟-N,N-二甲基-4-氨基-苯甲酰胺 (化合物 9) 的合成

[0125]



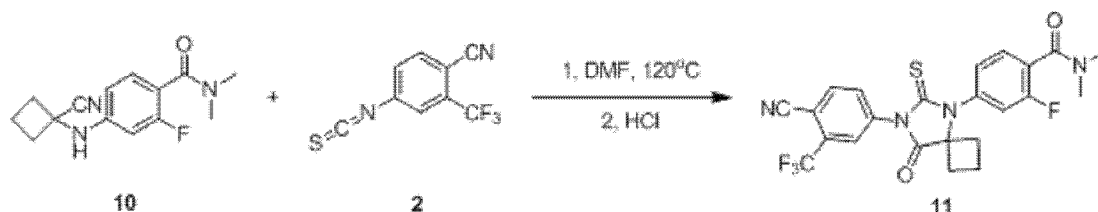
[0126] 将化合物 8 (16, 86g, 79.5mmol) 溶解在乙酸乙酯和乙酸 (60ml+60ml) 的溶液中。加入 42g 铁粉回流过夜 (16h), 冷却至室温。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤固体 3 次 (3×60ml), 合并有机相, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体, 柱色谱纯化 (DCM : MeOH = 50 : 1), 得到类白色固体, 化合物 9 (7.8g, 55% 收率)。

[0127] 4-(1-氰基-环丁胺基)-2-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物 10) 的合成
[0128]



[0129] 将 TMSCN (1.63g, 16.47mmol), 环丁酮 (0.82ml, 10.98mmol), 化合物 9 (1g, 5.49mmol) 溶解在乙酸 (10ml) 中, 80°C 下反应过夜 (16h)。冷却至室温, 加入水 (10ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚 (10ml) 洗涤所得固体, 过滤抽干得到棕色固体化合物 11 (1.31g, 收率 91%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 7.24 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.33 (1H, d, J = 12Hz) 2.96 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.74 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.08 (2H, m)。

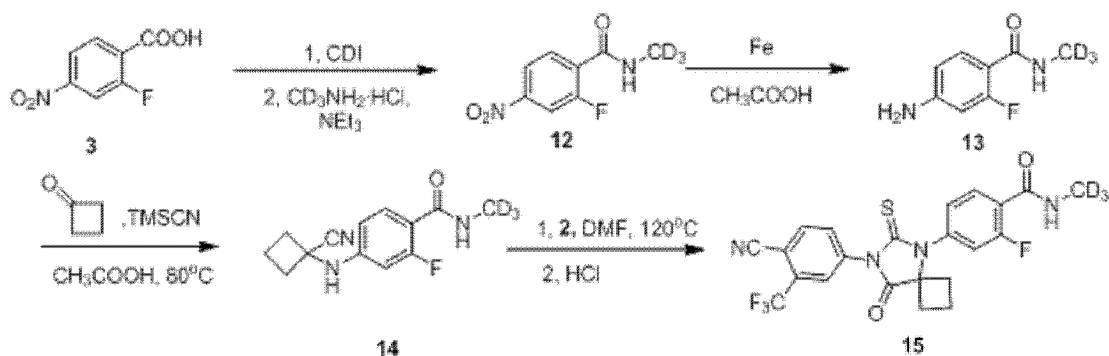
[0130] 4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物 11) 的合成
[0131]



[0132] 将化合物 10 (1g, 3.83mmol) 和化合物 2 (1g, 4.38mmol) 溶解在 DMF (10ml), 加热至 120°C, 过夜 (16h)。加入乙醇 (10ml), 水 (10ml) 和浓盐酸 (2ml) 加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化 (PE : EA/1 : 1) 得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 11 (256.5mg, 收率 13.6%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.40 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.25 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.6Hz), 7.39 (1H, d, J = 8Hz), 3.05 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.50 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.59 (1H, m)。质谱: 491.2 (M+H⁺)。

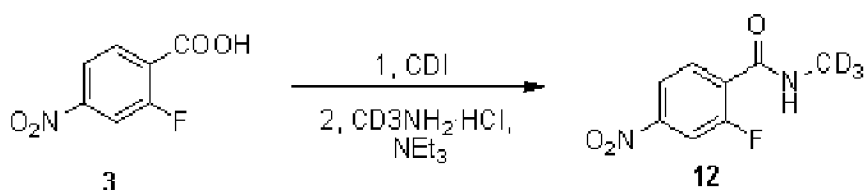
[0133] 实施例 3: 4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-三氟代甲基-苯甲酰胺 (化合物 15)

[0134]



[0135] 2-氟-N-三氘代甲基-4-硝基-苯甲酰胺(化合物12)的合成

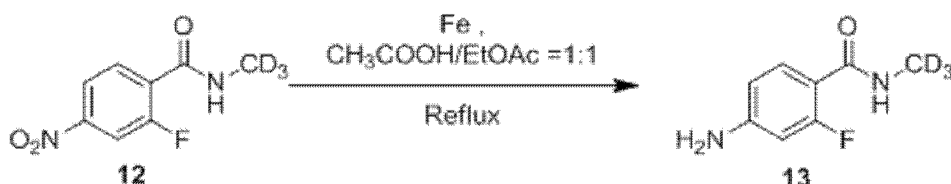
[0136]



[0137] 向化合物3(5.25g, 28.37mmol)的二氯甲烷溶液(20ml)加入CDI(4.62g, 28.37mmol),反应混合物室温下搅拌一小时。向三氘代甲胺盐酸盐(2g, 28.76mmol)的二氯甲烷溶液(20ml)加入三乙胺(3.27g, 32.36mmol),得到白色悬浊液,室温下搅拌半小时后,将该悬浊液慢慢加入反应混合物中,该混合物再搅拌一小时后,加水(10ml)终止反应,分离有机相,然后用二氯甲烷萃取水相两次(2×20ml),合并有机相,分别用1M盐酸(2×10ml)和1M氢氧化钠水溶液(2×10ml)洗涤两次,饱和食盐水洗涤一次(10ml),干燥(Na_2SO_4),过滤,减压浓缩得到白色固体12(化合物12, 5.1g, 88.2%收率)。质谱: 202($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0138] 2-氟-N-三氘代甲基-4-氨基-苯甲酰胺(化合物13)的合成

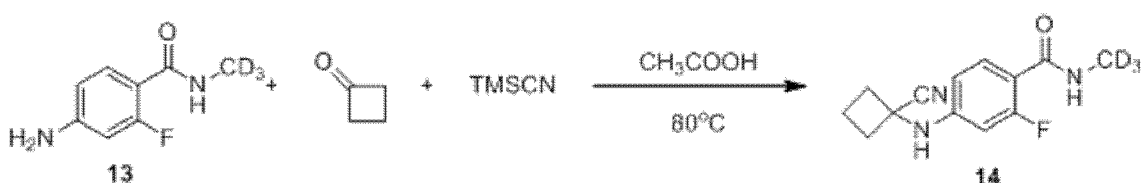
[0139]



[0140] 将化合物12(5.1g, 25.37mmol)溶解在乙酸乙酯和乙酸(15ml+15ml)的溶液中。加入15g铁粉回流过夜(16h),冷却至室温。过滤固体,用乙酸乙酯洗涤固体3次(3×20ml),合并有机相,盐水洗涤,硫酸钠干燥,浓缩得到黄色固体,柱色谱纯化(DCM : MeOH = 50 : 1),得到浅黄色固体,化合物13(2.22g, 51.2%收率)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.92(1H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.59(1H, s), 6.49(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.32(1H, d, $J = 14.4\text{Hz}$), 4.10(2H, s)。

[0141] 4-(1-(氰基-环丁胺基))-2-氟-N-三氘代甲基-苯甲酰胺(化合物14)的合成

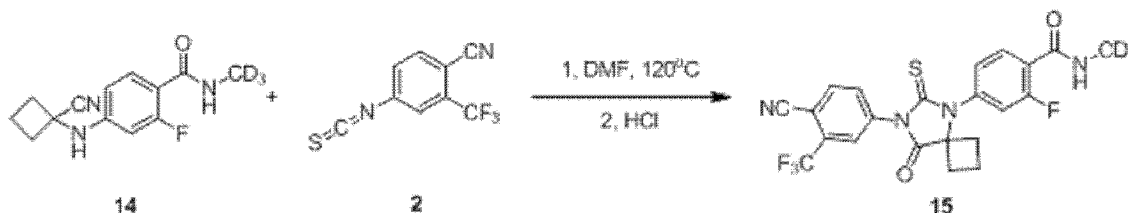
[0142]



[0143] 将 TMSCN(1.77g, 17.54mmol), 环丁酮 (0.89ml, 11.88mmol), 化合物 13(1g, 5.95mmol) 溶解在乙酸 (10ml) 中, 80°C 下反应过夜 (16h)。冷却至室温, 加入水 (10ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚 (10ml) 洗涤所得固体, 过滤抽干得到棕色固体化合物 14(1.31g, 90% 收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm) 7.79(1H, s), 7.56(1H, t, J = 8.8Hz), 7.36(1H, s), 6.46(1H, d, J = 8.4Hz), 6.31(1H, d, J = 13.6Hz), 2.76(2H, m), 2.36(2H, m), 2.07(2H, m)。质谱: 251.1 (M+H⁺)。

[0144] 4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-三氘代甲基-苯甲酰胺 (化合物 15) 的合成

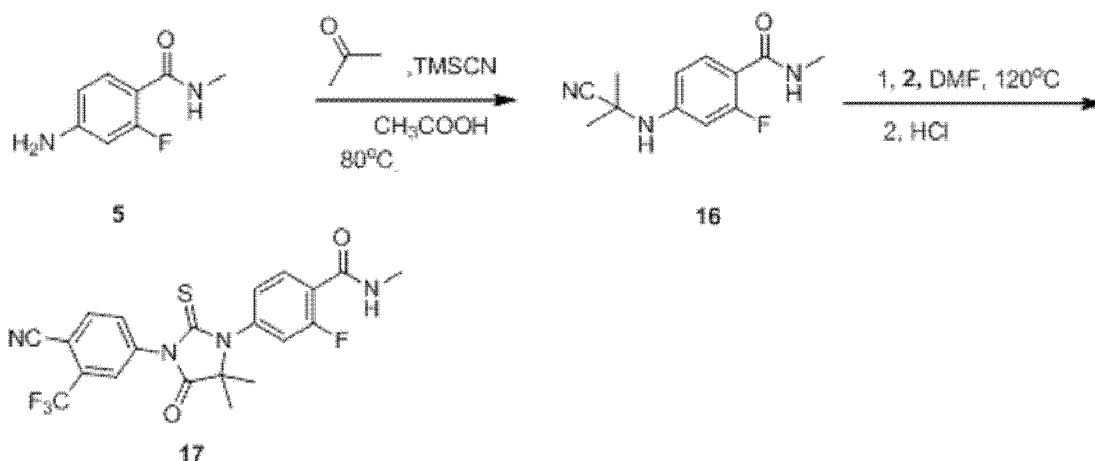
[0145]



[0146] 将化合物 14(0.5g, 2mmol) 和化合物 2(0.5g, 2.19mmol) 溶解在 DMF(5ml), 加热至 120°C, 过夜 (16h)。加入乙醇 (5ml), 水 (5ml) 和浓盐酸 (1ml) 加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化 (PE : EA/1 : 1) 得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 15(204.6mg, 21.36% 收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.46(1H, s), 8.40(1H, d, J = 8Hz), 8.25(1H, s), 8.06(1H, d, J = 8Hz), 7.83(1H, t, J = 8Hz), 7.48(1H, d, J = 10.8Hz), 7.39(1H, d, J = 8.4Hz), 2.64(2H, m), 2.47(2H, m), 1.97(1H, m), 1.57(1H, m)。质谱: 477.2 (M+H⁺)。质谱: 477.2 (M+H⁺)。

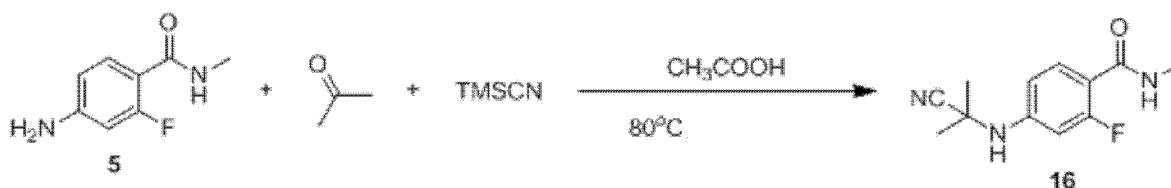
[0147] 实施例 4: 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (化合物 17, 作为对照化合物 2)

[0148]



[0149] 4-(2-氰基-2-丙胺基)-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺 (化合物 16) 的合成

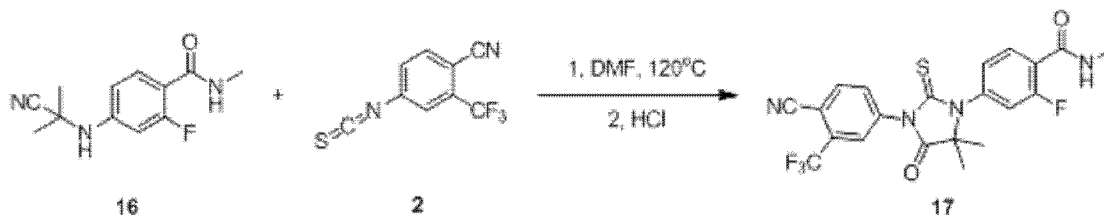
[0150]



[0151] 将 TMSCN(5g, 50.4mmol) 和化合物 5(2g, 11.89mmol) 溶解在乙酸 (10ml) 合丙酮 (10ml) 的混合溶剂中, 80℃ 下, 封管中反应过夜 (16h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水 (20ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚 (10ml) 洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 16 (2.56g, 91.5% 收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.97(1H, t, J = 8.8Hz), 6.65(1H, s), 6.62(1H, d, J = 5.2Hz), 6.59(1H, d, J = 14.8Hz), 4.40(1H, s), 3.01(3H, d, J = 4Hz), 1.76(6H, s)。

[0152] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N-甲基苯酰胺 (化合物 17) 的合成

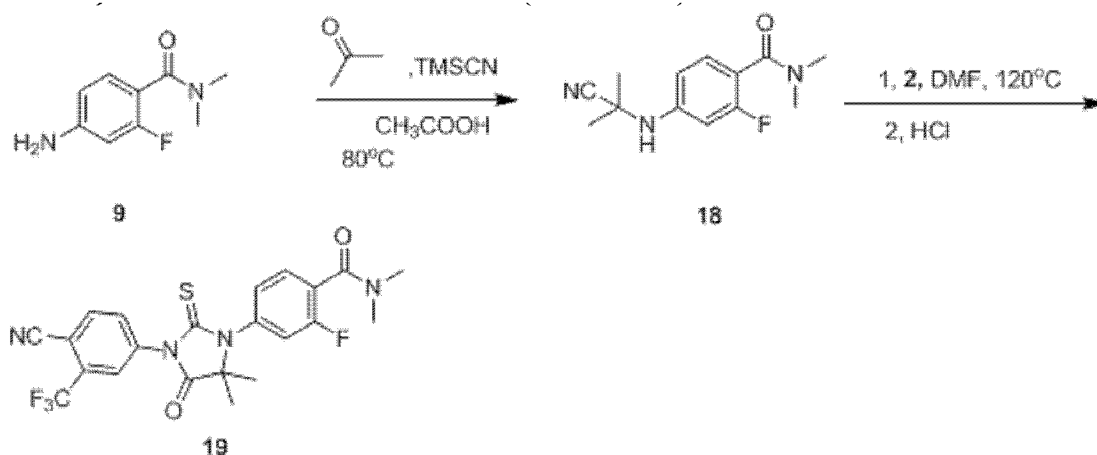
[0153]



[0154] 将化合物 16 (1g, 4.25mmol) 和化合物 2 (1g, 4.38mmol) 溶解在 DMF (10ml), 加热至 120℃, 过夜 (16h)。加入乙醇 (10ml), 水 (10ml) 和浓盐酸 (2ml) 加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化 (PE : EA/1 : 1) 得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 17 (337.6mg, 17.1% 收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.46(1H, s), 8.40(1H, d, J = 8.4Hz), 8.30(1H, s), 8.09(1H, d, J = 8Hz), 7.79(1H, t, J = 8Hz), 7.44(1H, d, J = 10.4Hz), 7.34(1H, d, J = 8.0Hz), 2.80(3H, d, J = 4Hz), 1.96(1H, m), 1.55(6H, s)。质谱: 465.2(M+H⁺)。

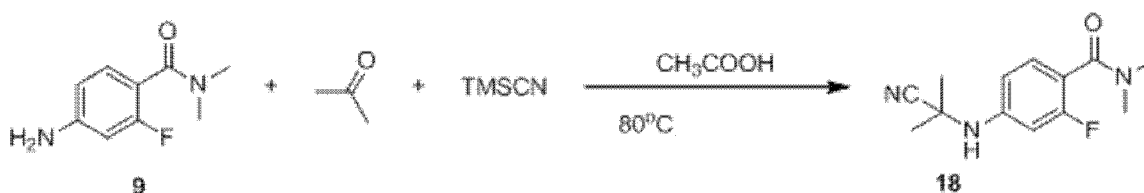
[0155] 实施例 5: 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N,N-二甲基苯酰胺 (化合物 19)

[0156]



[0157] 4-(2-氰基-2-丙胺基)-2-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物 18) 的合成

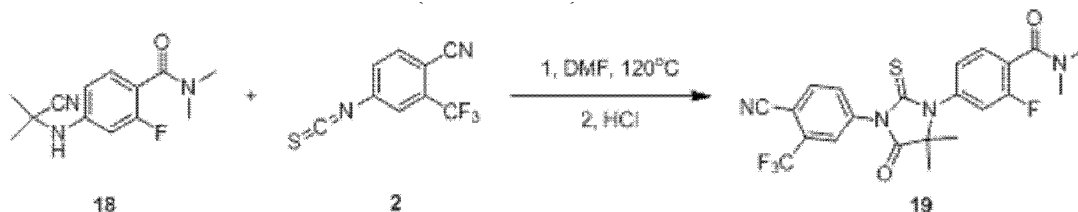
[0158]



[0159] 将 TMSCN(1.5g, 15.12mmol) 和化合物 9(0.5g, 2.74mmol) 溶解在乙酸(5ml) 合丙酮(5ml) 的混合溶剂中, 80°C 下, 封管中反应过夜(16h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水(10ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(5ml) 洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 18(0.55g, 80.4% 收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm) 7.20(1H, t, J = 8.4Hz), 6.76(1H, s), 6.67(1H, d, J = 8.8Hz), 6.57(1H, d, J = 12.8Hz), 2.96(3H, s), 2.87(3H, s), 1.66(6H, s)。质谱: 250.2(M+H⁺)。

[0160] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N,N-二甲基苯酰胺(化合物 19)的合成

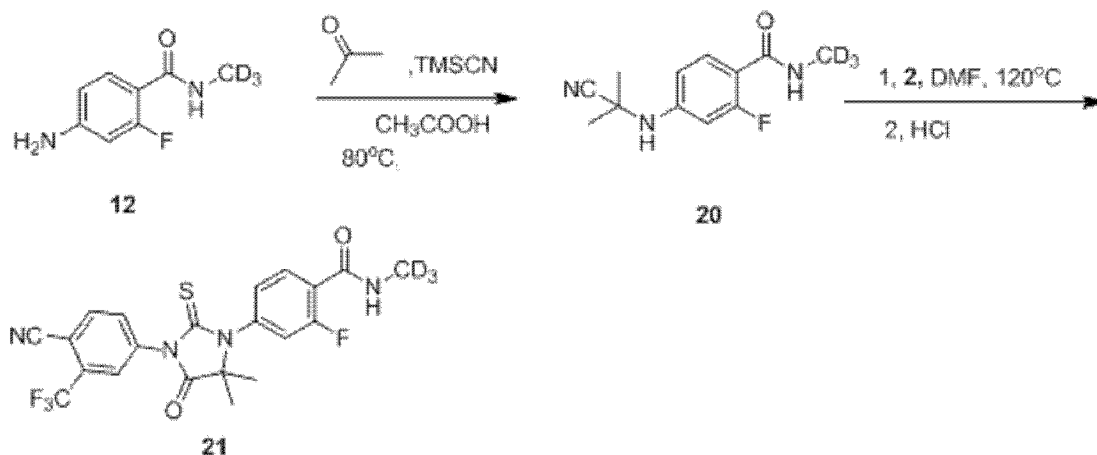
[0161]



[0162] 将化合物 18(0.5g, 2.01mmol) 和化合物 2(0.5g, 2.19mmol) 溶解在 DMF(5ml), 加热至 120°C, 过夜(16h)。加入乙醇(5ml), 水(5ml) 和浓盐酸(1ml) 加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE : EA/1 : 1) 得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 19(124.6mg, 13% 收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.40(1H, d, J = 8Hz), 8.30(1H, s), 8.09(1H, d, J = 9.2Hz), 7.61(1H, t, J = 8Hz), 7.44(1H, d, J = 10.4Hz), 7.34(1H, d, J = 7.6Hz), 3.04(3H, s), 2.89(1H, s), 1.56(6H, s)。质谱: 479.2(M+H⁺)。

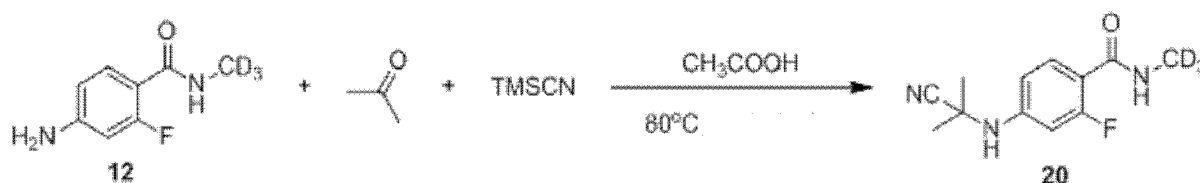
[0163] 实施例 6: 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N-三氘代甲基苯酰胺(化合物 21)

[0164]



[0165] 4-(2-氰基-2-丙胺基)-2-氟-N-三氘代甲基-苯甲酰胺(化合物 20)的合成

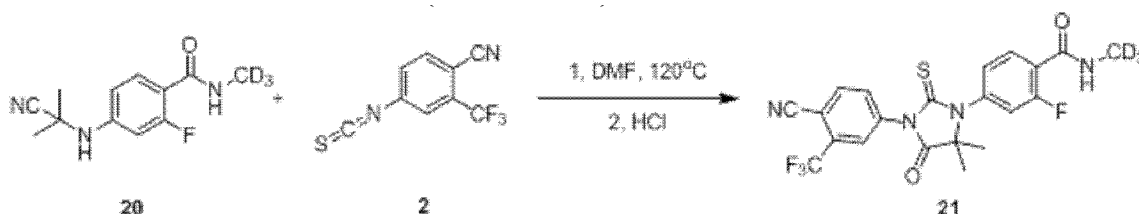
[0166]



[0167] 将 TMSCN (4g, 40.3mmol) 和化合物 12 (1.5g, 8.76mmol) 溶解在乙酸 (10ml) 合丙酮 (10ml) 的混合溶剂中, 80°C 下, 封管中反应过夜 (16h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水 (20ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚 (10ml) 洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 20 (1.95g, 93.4% 收率)。

[0168] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N-三氘代甲基苯酰胺 (化合物 21) 的合成

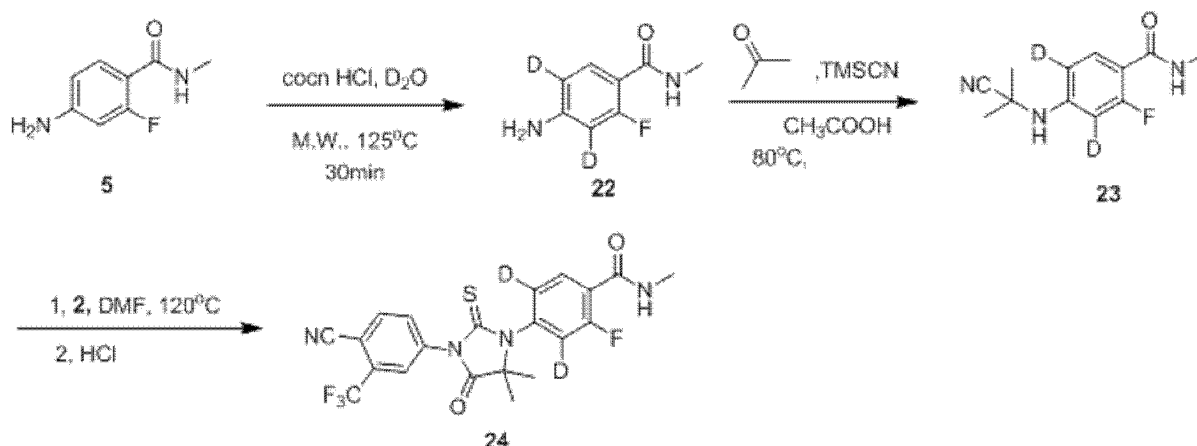
[0169]



[0170] 将化合物 20 (0.5g, 2.1mmol) 和化合物 2 (0.5g, 2.19mmol) 溶解在 DMF (10ml), 加热至 120°C, 过夜 (16h)。加入乙醇 (5ml), 水 (5ml) 和浓盐酸 (1ml) 加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化 (PE : EA/1 : 1) 得到棕色固体, 再通过制备色谱得到棕色固体化合物 21 (132.7mg, 11% 收率)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) : δ (ppm) 8.44 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 1.54 (6H, s)。质谱 : 477.2 (M+H⁺)。

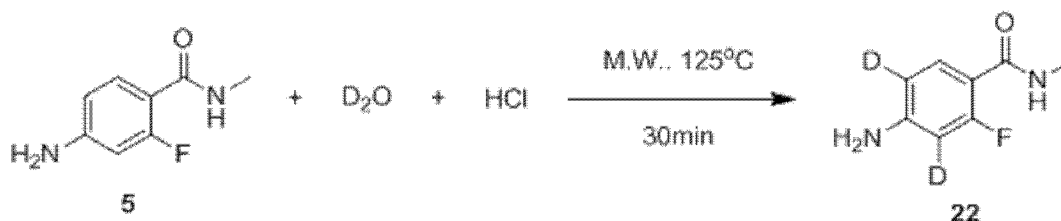
[0171] 实施例 7: 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-3,5-二氘代-2-氟-N-甲基苯酰胺 (化合物 24)

[0172]



[0173] 3,5-二氘代-4-氨基-2-氟-N-甲基苯酰胺 (化合物 22) 的合成

[0174]

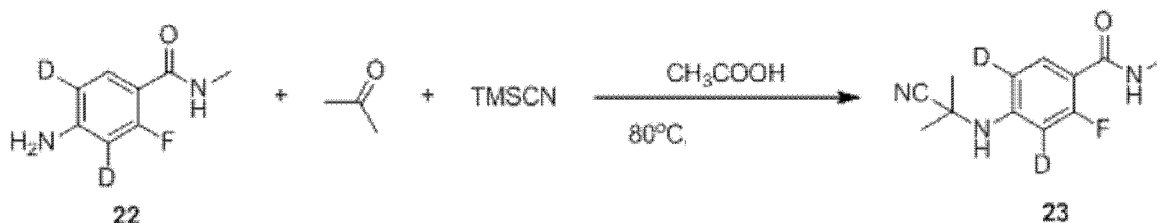


[0175] 向化合物 5 (1g, 5.95mmol) 在重水 (10ml) 中形成的悬浊液中加入浓盐酸 (0.5ml,

6.00mmol),即形成化合物5的盐酸盐的重水溶液。将上述混合物利用微波加热至125℃,反应30min。然后将反应溶液用1M的NaOH水溶液调至碱性,即有白色固体析出,抽滤,用水洗涤固体(20ml×3),烘干,得到白色固体化合物22(0.80g,79.0%收率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ(ppm)7.92(1H,d,J=8.8Hz),6.62(1H,s),4.10(2H,s),2.99(3H,s)。

[0176] 4-(2-氰基-2-丙胺基)-3,5-二氘代-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺(化合物23)的合成

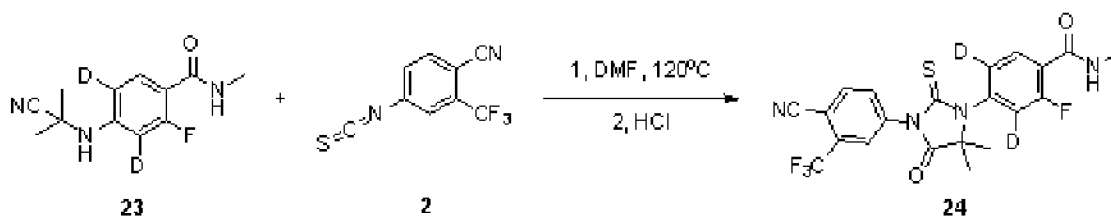
[0177]



[0178] 将TMS-CN(2g,20.2mmol)和化合物22(0.8g,4.5mmol)溶解在乙酸(5ml)合丙酮(5ml)的混合溶剂中,80°C下,封管中反应过夜(16h)。冷却至室温,减压蒸去丙酮,加入水(20ml),用乙酸乙酯萃取,盐水洗涤,硫酸钠干燥,浓缩,用石油醚(10ml)洗涤所得固体,过滤抽干得到白色固体化合物23(1.05g,97.8%收率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ(ppm)7.98(1H,d,J=8.8Hz),6.65(1H,s),3.01(3H,d,J=3.6Hz),1.76(6H,s)。

[0179] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-3,5-二氘代-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物24)的合成

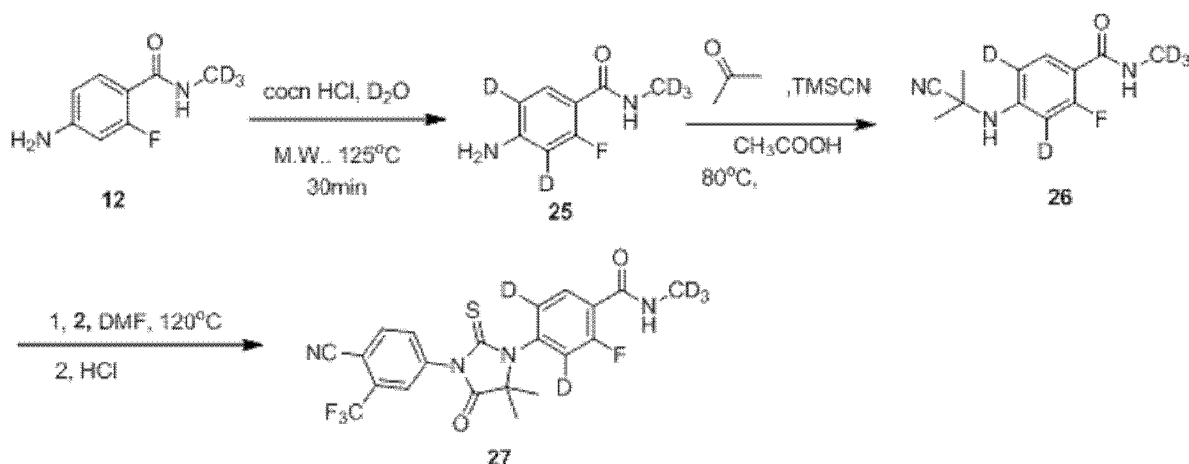
[0180]



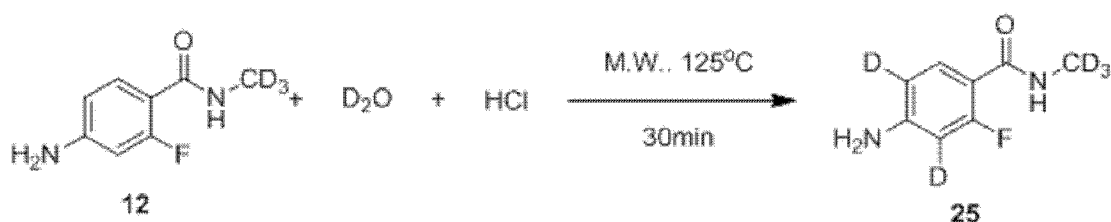
[0181] 将化合物23(1g,4.2mmol)和化合物2(1g,4.4mmol)溶解在DMF(10ml),加热至120℃,过夜(16h)。加入乙醇(10ml),水(10ml)和浓盐酸(2ml)加热回流1h。乙酸乙酯萃取,盐水洗涤,硫酸钠干燥,浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到白色固体,再通过制备色谱得到棕色固体实施例24(210.7mg,10.7%收率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ(ppm)8.29(1H,d,J=8.4Hz),8.00(1H,d,J=8Hz),7.95(1H,s),7.83(1H,d,J=8.4Hz),6.74(1H,s),3.08(1H,d,J=3.6Hz),1.62(6H,s)。质谱:467.1(M+H⁺)。

[0182] 实施例8:4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-3,5-二氘代-2-氟-N-三氘代甲基苯甲酰胺(化合物27)

[0183]



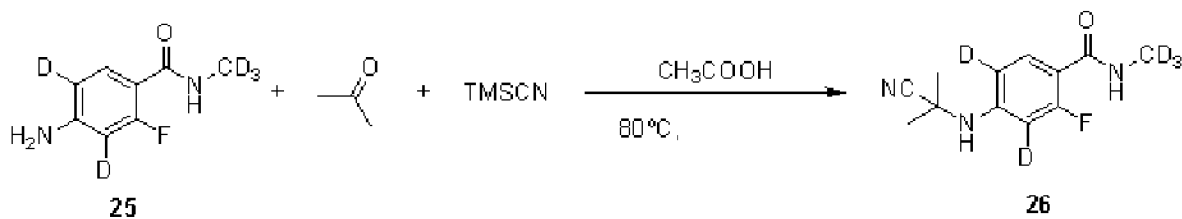
[0184] 3,5-二氘代-4-氨基-2-氟-N-三氘代甲基苯酰胺（化合物 25）的合成
[0185]



[0186] 向化合物 12 (2g, 11.68mmol) 在重水 (10ml) 中形成的悬浊液中加入浓盐酸 (1ml, 12.00mmol), 即形成化合物 12 的盐酸盐的重水溶液。将上述混合物利用微波加热至 125°C, 反应 30min。然后将反应溶液用 1M 的 NaOH 水溶液调至碱性, 即有白色固体析出, 抽滤, 用水洗涤固体 (20ml × 3), 烘干, 得到白色固体化合物 22 (1.20g, 59.3% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.92 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.61 (1H, d, J = 0.8Hz), 4.12 (2H, s)。

[0187] 4-(2-氰基-2-丙胺基)-3,5-二氘代-2-氟-N-三氘代甲基-苯甲酰胺（化合物 26）的合成

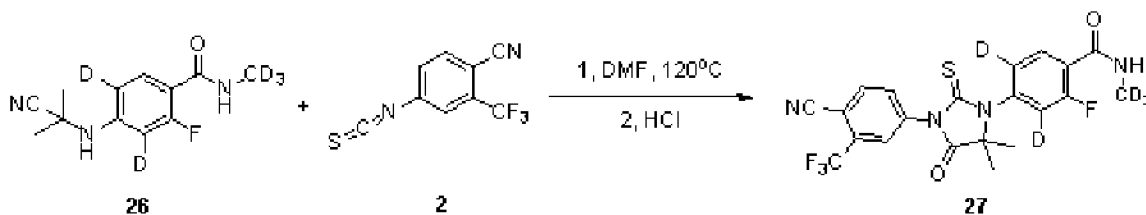
[0188]



[0189] 将 TMSCN (3.6g, 36.3mmol) 和化合物 25 (1.2g, 6.2mmol) 溶解在乙酸 (10ml) 合丙酮 (10ml) 的混合溶剂中, 80°C 下, 封管中反应过夜 (16h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水 (20ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚 (10ml) 洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 26 (1.3g, 78.9% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.98 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.63 (1H, d, J = 12Hz), 4.35 (1H, s), 1.76 (6H, s)。质谱: 241.1 (M+H⁺)。

[0190] 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-3,5-二氘代-2-氟-N-甲基苯酰胺（化合物 27）的合成

[0191]



[0192] 将化合物 26 (0.6g, 2.5mmol) 和化合物 2 (0.6g, 2.6mmol) 溶解在 DMF (10ml), 加热至 120°C, 过夜 (16h)。加入乙醇 (10ml), 水 (10ml) 和浓盐酸 (2ml) 加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化 (PE : EA/1 : 1) 得到白色固体, 再通过制备色谱得到棕色固体实例 27 (210.7mg, 10.7% 收率)。质谱 : 470.1 (M+H⁺)。

[0193] 实施例 9 :

[0194] 下列实施例是以类似实施例 1 的方法, 以 CHD₂NH₂ 或者 CH₂DNH₂ 或者 CD₃NH₂ 的盐酸盐代替甲胺盐酸盐, 以六氘代丙酮 (CD₃COCD₃) 或者丙酮代替环丁酮, 以氘代 4-氨基-2-三氟甲基苄氰代替 4-氨基-2-三氟甲基苄氰, 氘代 N-甲基-4-氨基-苯甲酰胺代替 2-氟-N-甲基-4-氨基-苯甲酰胺。制得的化合物如表 1 所示。

[0195] 表 1

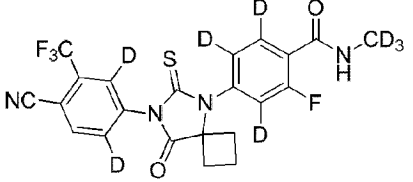
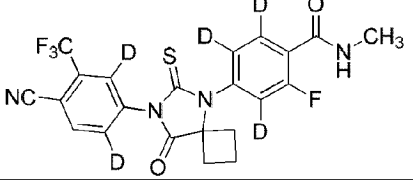
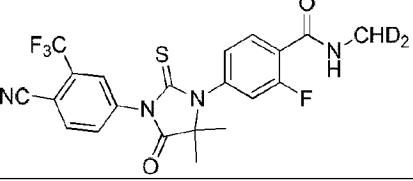
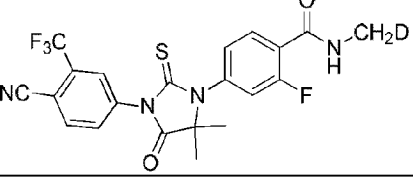
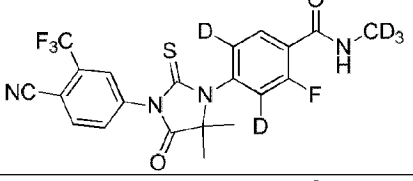
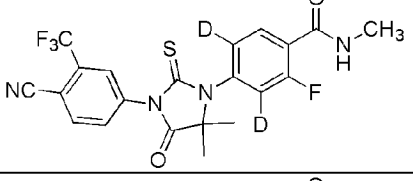
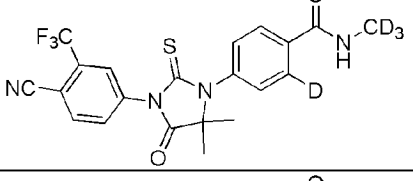
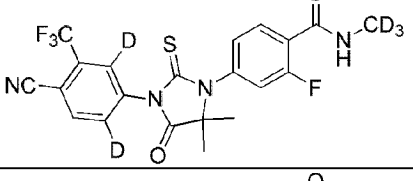
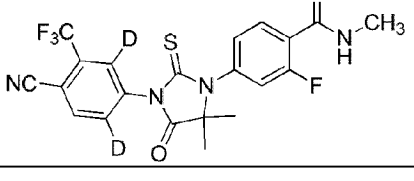
[0196]

编号	结构式	命名
28		4-[7-(2-三氟甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-(二氘代甲基)苯甲酰胺
29		4-[7-(2-三氟甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-(氘代甲基)苯甲酰胺
30		4-[7-(2-三氟甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-3,5-二氘代-N-(三氘代甲基)苯甲酰胺

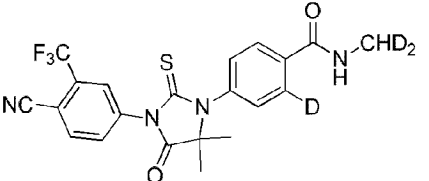
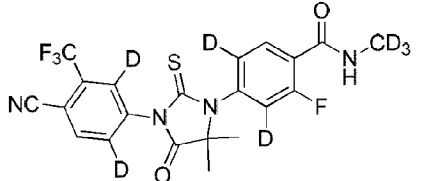
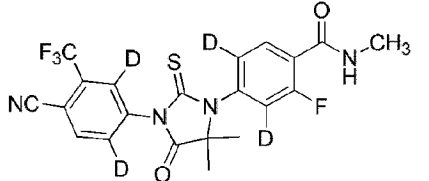
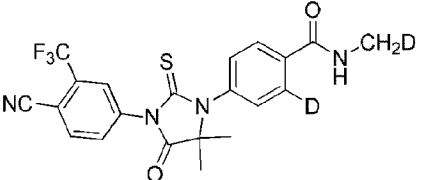
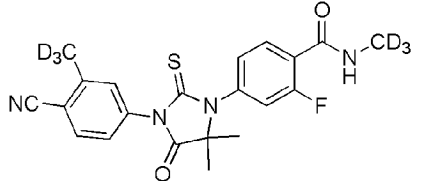
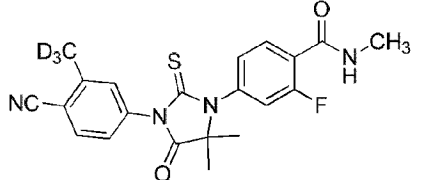
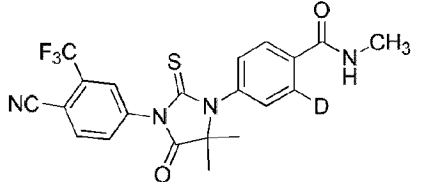
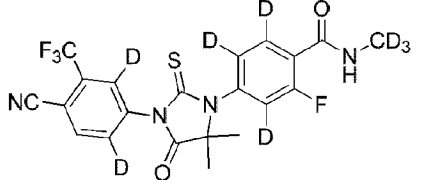
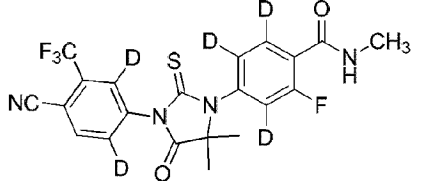
[0197]

31		4-[7-(2-(三氟甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氟-3,5-二氘代-N-甲基苯甲酰胺
32		4-[7-(2-(三氟甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氘代-N-(三氘代甲基)苯甲酰胺
33		4-[7-(2-(三氟甲基-4-氰基-2,6-二氘代苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氟-N-(三氘代甲基)苯甲酰胺
34		4-[7-(2-(三氟甲基-4-氰基-2,6-二氘代苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺
35		4-[7-(2-(三氟甲基-4-氰基-2,6-二氘代苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氟-3,5-二氘代-N-(三氘代甲基)苯甲酰胺
36		4-[7-(2-(三氟甲基-4-氰基-2,6-二氘代苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氟-3,5-二氘代-N-甲基苯甲酰胺
37		4-[7-(2-(三氘代甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氟-N-(三氘代甲基)苯甲酰胺
38		4-[7-(2-(三氘代甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺
39		4-[7-(2-(三氟甲基-4-氰基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基)-2-氘代-N-甲基苯甲酰胺

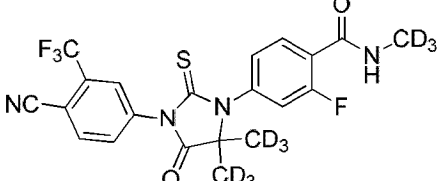
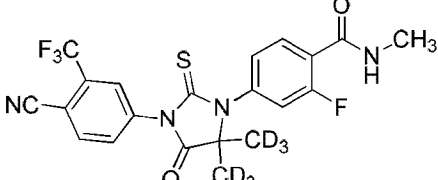
[0198]

40		4-[7-(2-三氟甲基-4-氰基-2,6-二氘代苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-3,5,6-三氘代-N-(三氘代甲基)苯甲酰胺
41		4-[7-(2-三氟甲基-4-氰基-2,6-二氘代苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-3,5,6-三氘代-N-甲基苯甲酰胺
42		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-(二氘代甲基)苯酰胺
43		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-(氘代甲基)苯酰胺
44		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-3,5-二氘代-N-(三氘代甲基)苯酰胺
45		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-3,5-二氘代-N-甲基苯酰胺
46		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氘代-N-(三氘代甲基)苯酰胺
47		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氘代苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-(三氘代甲基)苯酰胺
48		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氘代苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-甲基苯酰胺

[0199]

49		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氘代苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氘代-N-(二氘代甲基)苯酰胺
50		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氘代苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-3,5-二氘代-N-(三氘代甲基)苯酰胺
51		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氘代苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-3,5-二氘代-N-甲基苯酰胺
52		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氘代-N-(氘代甲基)苯酰胺
53		4-[7-[4-氰基-3-(三氘代甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-(三氘代甲基)苯酰胺
54		4-[7-[4-氰基-3-(三氘代甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-甲基苯酰胺
55		4-[7-[4-氰基-3-(三氘代甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氘代-N-甲基苯酰胺
56		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氘代苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-3,5,6-三氘代-N-(三氘代甲基)苯酰胺
57		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氘代苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-3,5,6-三氘代-N-甲基苯酰胺

[0200]

58		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氟代苯基)-5,5-(六氟代二甲基)-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-(三氟代甲基)苯酰胺
59		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-二氟代苯基)-5,5-(六氟代二甲基)-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-氟-N-甲基苯酰胺

[0201] 实施例 10 :体外活性测试

[0202] 本发明所涉及的化合物的雄性激素受体拮抗剂体外生物活性实验可以通过 J. Medicinal Chemistry (2010, 2779-2796 页和 W02011/029392) 所报道的方法进行测试。

[0203] 利用前列腺癌细胞 (LNCaP 和 22RV1) 测定这些化合物对前列腺特异性抗原 (PSA) 的抑制活性。前列腺癌细胞 (LNCaP 和 22RV1) 可以从美国 ATCC 购买。用人工合成的雄性激素 R1881 (methyltrienolone, 雄性激素受体激活剂) 诱导 PSA 在细胞里的表达以增加抑制实验敏感性。根据已经报道的方法计算出化合物的在前列腺癌细胞 (LNCaP 和 22RV1) 上对前列腺特异性抗原 (PSA) 的百分之五十的抑制浓度 (IC_{50})。其结果如下表 2 所示:

[0204] 表 2

[0205]

实施例	LNCaP (IC_{50} , nM)	22RV1 (IC_{50} , nM)
实施例 1 (对照化合物 1)	< 1000	< 2000
实施例 4 (对照化合物 2)	< 1000	< 2000
实施例 2 (化合物 11)	< 800	< 1600
实施例 3 (化合物 15)	< 400	< 1000
实施例 5 (化合物 19)	< 800	< 1600
实施例 6 (化合物 21)	< 400	< 1000
实施例 7 (化合物 24)	< 600	< 1000
实施例 8 (化合物 27)	< 600	< 1000

[0206] 结果显示,与对照化合物相比,本发明的式 I 化合物对前列腺特异性抗原 (PSA) 总体上有更明显抑制活性。

[0207] 实施例 11 :小鼠中的药代动力学评价

[0208] 7-8 周龄雄性小鼠试验前 12 小时开始禁食,按照每个时间点 3 只小鼠分组。灌胃给药(单次口服给予 10mg/kg 剂量的化合物,化合物用 DMSO : PEG400 : H₂O 1 : 5 : 14 溶解),给药后在静脉采血,采血的时间点为给药后 0.5 小时,1 小时,2 小时,4 小时,6 小时和 24 小时。血样采集后,立即温和地颠倒试管至少 5 次,保证混合充分后放置于冰上。血样在 4℃ 下 5000rpm 离心 5 分钟,将血清与红细胞分离。用移液器吸出 100u 血清到干净的塑料离心管中,标明化合物的名称和时间点,加入乙腈(CH₃CN)稀释,并离心分离。然后用 LC-MS 分析药物浓度。血清在进行 LC-MS 分析前保存在 -80℃。

[0209] 根据实验结果可知,本发明氘代的式(I)化合物,与相应的非氘代的化合物相比,在动物体内具有更好的药物动力学,因而具有更好的药效学和治疗效果。

[0210] 实施例 12 药物组合物

[0211] 化合物 21(实施例 6) 20g

[0212] 淀粉 140g

[0213] 微晶纤维素 60g

[0214] 按常规方法,将上述物质混合均匀后,装入普通明胶胶囊,得到 1000 颗胶囊。

[0215] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。