

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 6 月 20 日 (20.06.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/087004 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 233/86 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)

C07D 233/72 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01) *A61P 17/10* (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2012/086573

(22) 国际申请日:

2012 年 12 月 13 日 (13.12.2012)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201110418859.0 2011 年 12 月 14 日 (14.12.2011) CN

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 陈元伟 (CHEN, Yuanwei) [CN/CN]; 中国四川省成都市武侯区锦绣路 34 号 2 栋 2-24-3, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

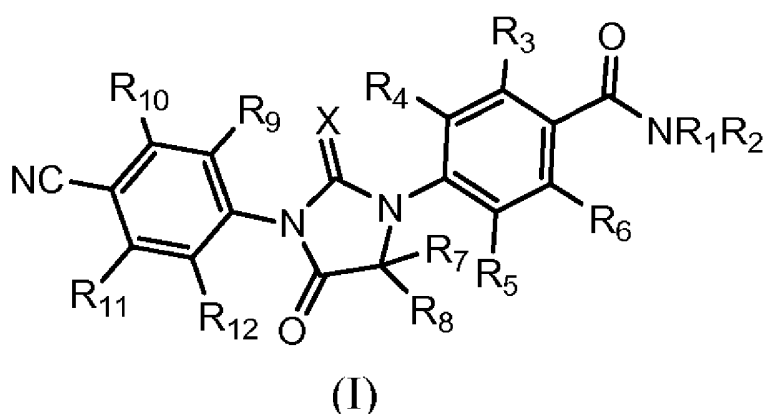
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权 (细则 4.17(iii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: IMIDAZOLIDINEDIONE COMPOUNDS AND THEIR USES

(54) 发明名称: 咪唑二酮类化合物及其用途



(57) Abstract: Provided are imidazolidinedione compounds of formula (I), processes for preparation, uses and pharmaceutically compositions thereof. Said imidazolidinedione compounds possess androgen receptor antagonist activity and can be used for preventing and treating diseases and disorders related to androgen receptor, such as prostate cancer, alopecia, hair regeneration, acne and adolescent acne.

(57) 摘要: 提供一种式 (I) 所示的咪唑二酮类化合物, 其制备方法、用途和药物组合物。所述咪唑二酮类化合物具有雄性激素受体拮抗作用, 能够用于治疗 and 预防雄性激素受体相关的疾病和失调如前列腺癌、脱发、再生发、暗疮和青春痘。

WO 2013/087004 A1

咪唑二酮类化合物及其用途

技术领域

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

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。

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。

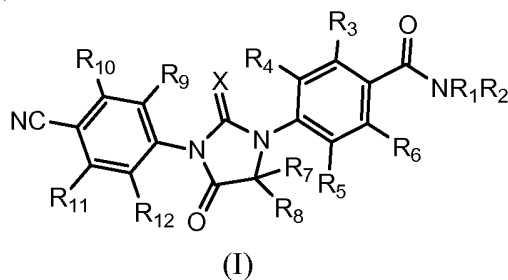
传统治疗前列腺癌方法是通过手术或者雄性激素 (androgen receptor) 拮抗剂如比卡鲁胺 (bicalutamide, Casodex) 进行治疗。但是患者在经过 2-4 年治疗后，会产生抗药性，同时比卡鲁胺还有刺激癌症增生的副作用，患者必须停止使用比卡鲁胺。最近研究发现，比卡鲁胺具有激活雄性激素受体的作用 (agonist)，从而刺激癌症增生。

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

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。

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，



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(如 F、Cl、Br、或 I);

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 是氢、氘、或卤素(如 F、Cl、Br、或 I);

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 (或 C_3 - C_8)环烷基;

5 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} 、

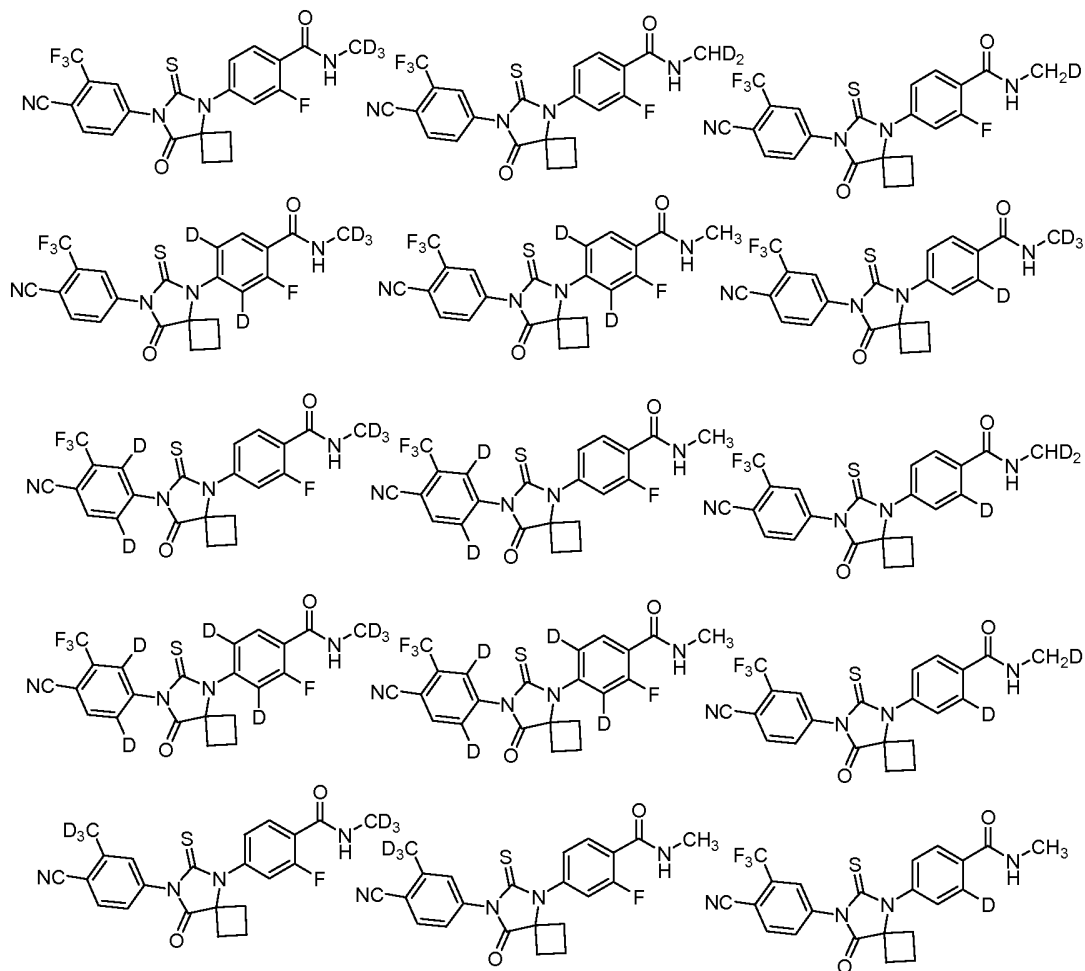
10 R^{11} 、 R^{12} 中任一基团可以是氘或氘代的, 也可以是氢或非氘代的。

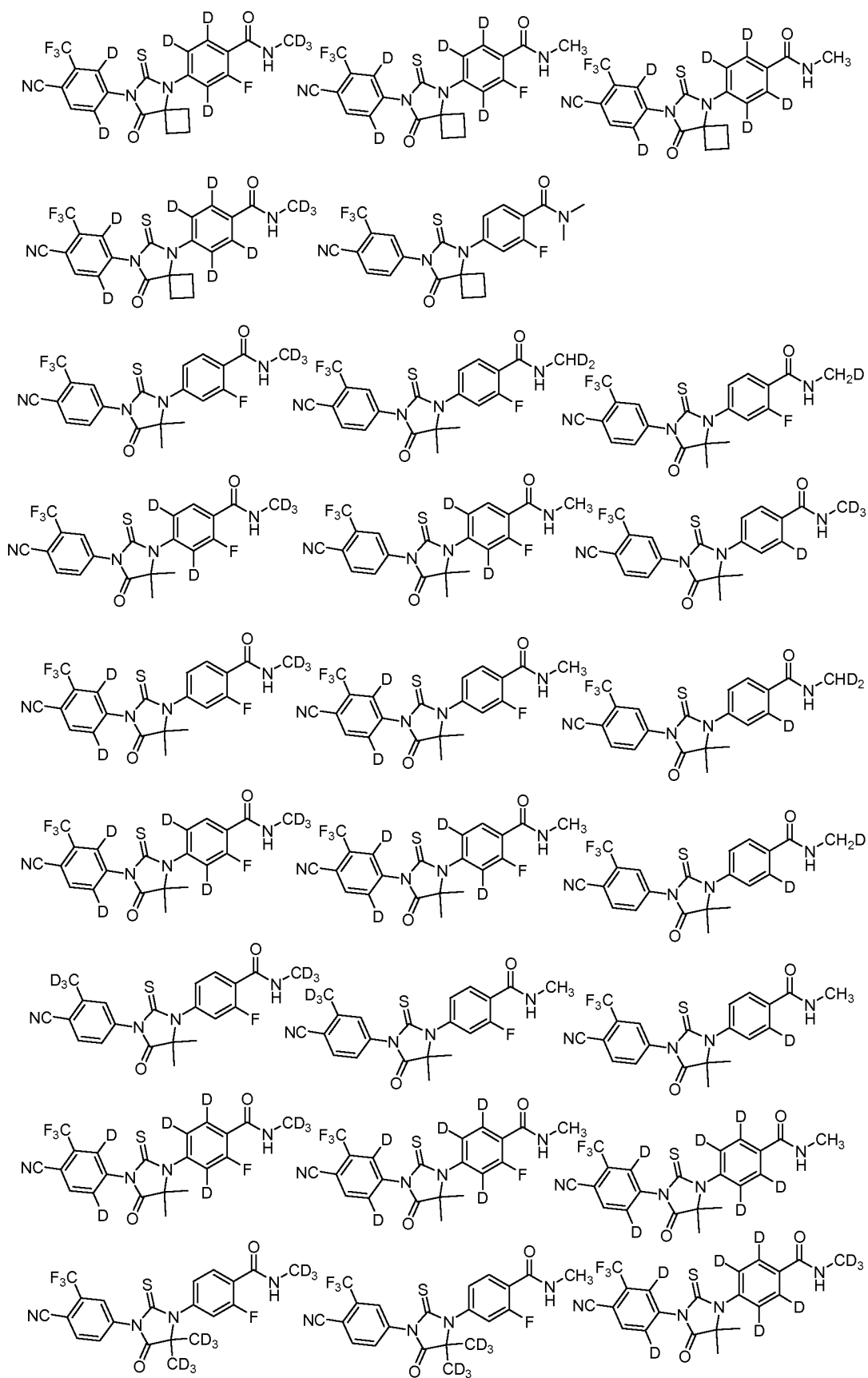
在另一优选例中, R^1 和 R^2 分别独立地选自: 氢, 氘代的甲基、或氘代的乙基。

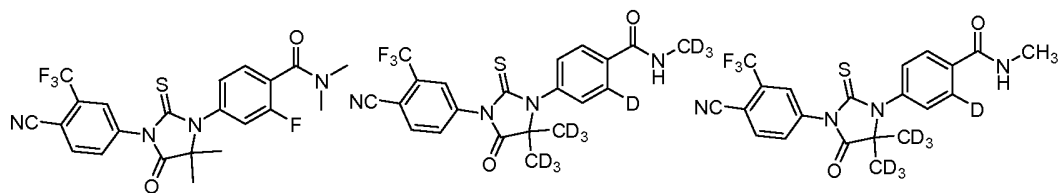
在另一优选例中, 当 R^1 是氢时, R^2 选自下组: 一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基、一氘乙基、二氘乙基、三氘乙基、四氘乙基、和五氘乙基。

在另一优选例中, 当 R^1 是氢时, R^2 是三氘甲基。

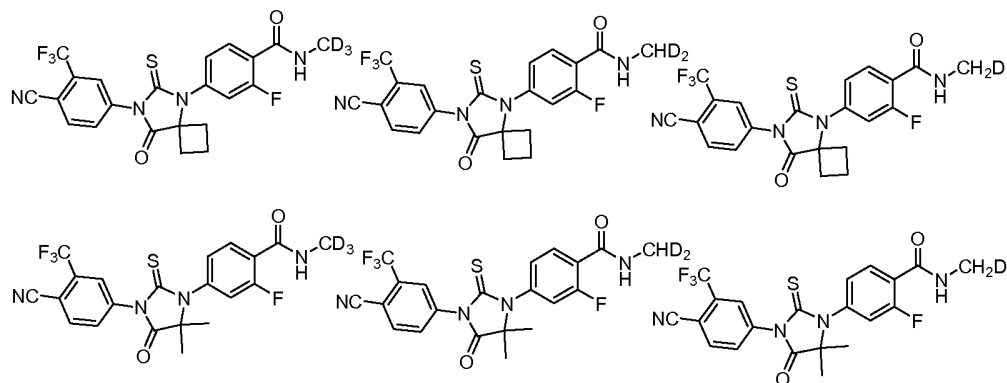
15 在另一优选例中, 所述化合物选自下组:



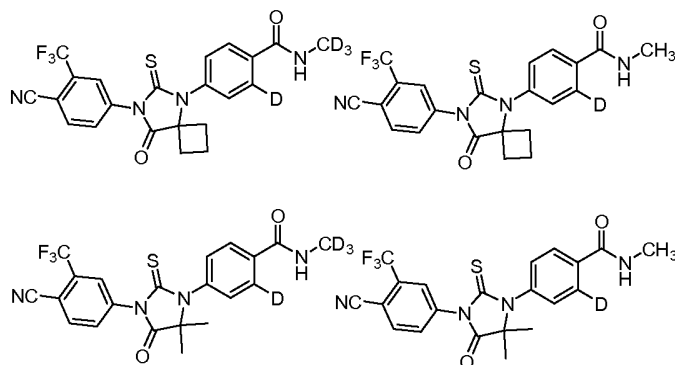




在另一优选例中，所述化合物选自：

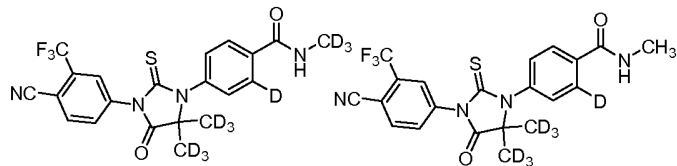


在另一优选例中，所述化合物选自：



5

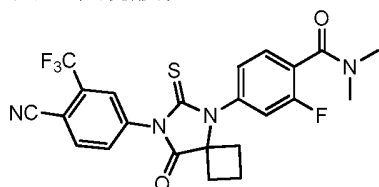
在另一优选例中，所述化合物选自：



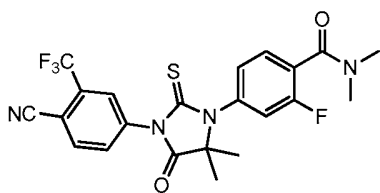
在另一优选例中，所述化合物选自：

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,

10 N-二甲基苯酰胺；

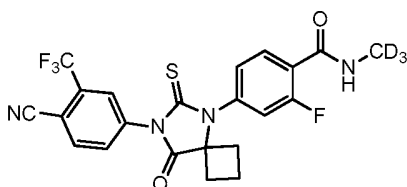


4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基 }-2-氟-N,
N-二甲基苯酰胺；



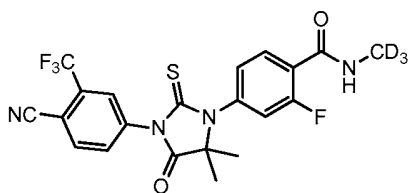
在另一优选例中，所述化合物选自：

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-三氟代甲基苯酰胺；



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-三氟代甲基苯酰胺；



10 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。

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。

15 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。

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。

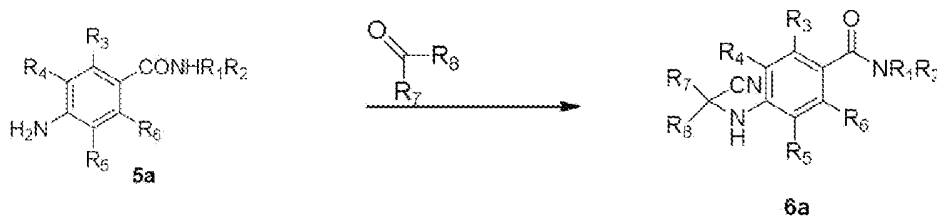
在另一优选例中，所述疾病选自下组：脱发、再生发、暗疮、青春痘、或前列腺癌。

20 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。

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。

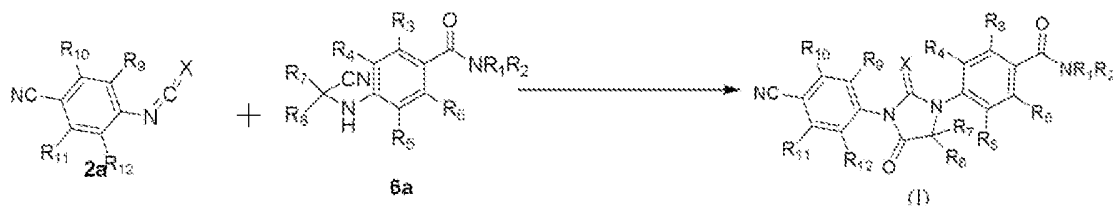
在另一优选例中，所述的对象是患有雄性激素受体活性相关疾病的人。

25 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：(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,



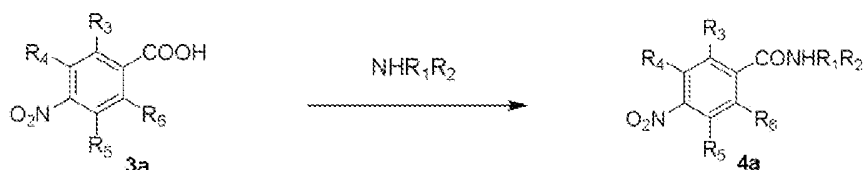
上述各式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 X 的定义

5 同本发明第一方面。

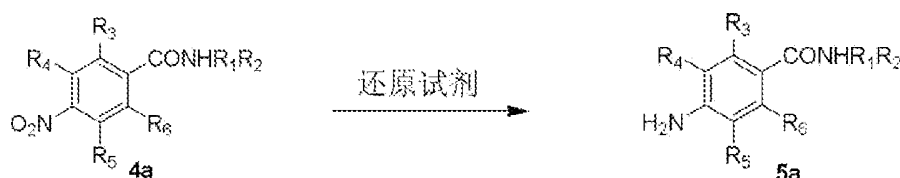
在另一优选例中, 在步骤(2)中, 在盐酸或硫酸存在下进行反应。

在另一优选例中, 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,



10 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。

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。

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。

15 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 。

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。

20 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

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。

定义

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。

如本文所用，“烷基”包括直链或支链的烷基。优选的烷基是 C₁-C₄ 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

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。

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%。

活性成分

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。

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。

药物组合物和施用方法

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。

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。

“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。

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(但不限于)：口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

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。

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。

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、糖浆或酏剂。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。

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。

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。

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。

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。

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。

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),其中施用剂量为药理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。

5

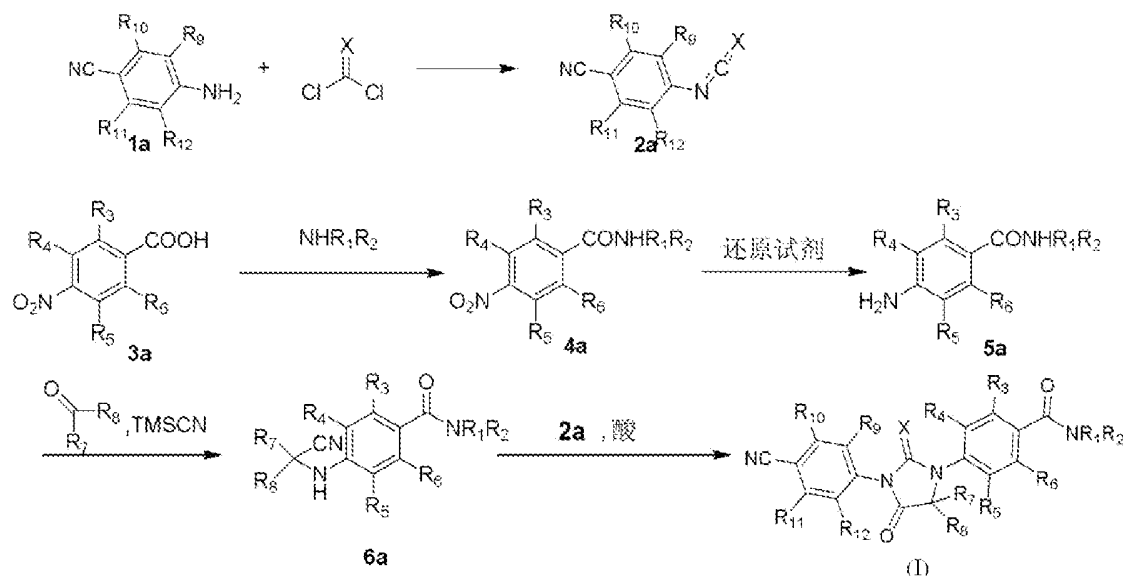
制备方法

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。

10

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℃~120℃,优选 0℃~80℃)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。

优选地,化合物(I)的制备方法如下:



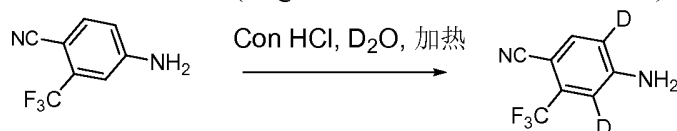
15

其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、和 X 的定义同式(I)所示。

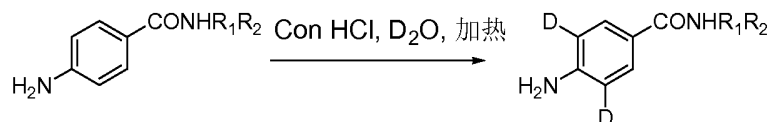
化合物 1a(氘代的或者未氘代的苯胺)与硫光气(thiophosgene)(或光气)反应得到化合物 2a。化合物 4a 可以通过化合物 3a 的酰胺化合成。化合物 4a 可以通过还原试剂(如锌粉/醋酸或铁粉/醋酸)还原得到化合物胺 5a。化合物 6a 可以通过在 TMSCN 或者氰化物(如氰化钠或氰化钾)存在下,苯胺和酮(如 $R^7C(O)R^8$)脱水而得。最终产物(I)是通过化合物 2a 和化合物 6a 在酸性条件(如盐酸或硫酸)下缩合而合成。

20

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)。



25



本发明的主要优点包括:

(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。

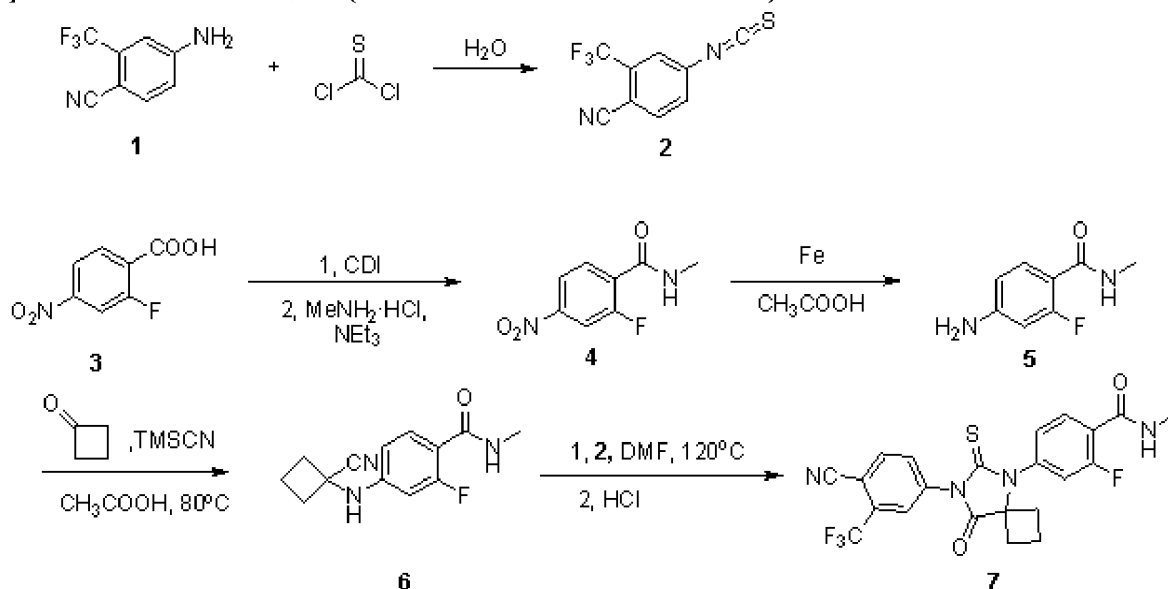
5 (2)本发明所述化合物的制备方法简单。

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并不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。

所述“reflux”是指回流,“M.W.”为微波,“Con HCl”表示浓盐酸。

10

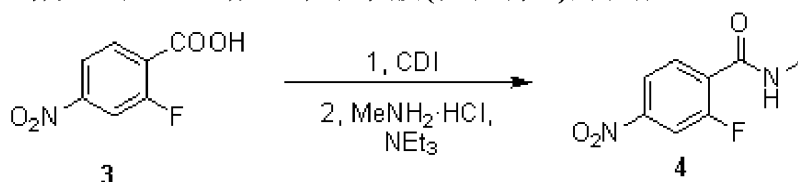
实施例 1: 4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺(化合物 7, 作为对照化合物 1)



4-异硫氰酸-2-三氟甲基-苄基(化合物 2)的合成

15 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°C)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⁺)。

20 2-氟-N-甲基-4-硝基-苯甲酰胺(化合物 4)的合成



向化合物 3(25.0g, 135.06mmol)的二氯甲烷溶液(200ml)加入 CDI(32.8g,

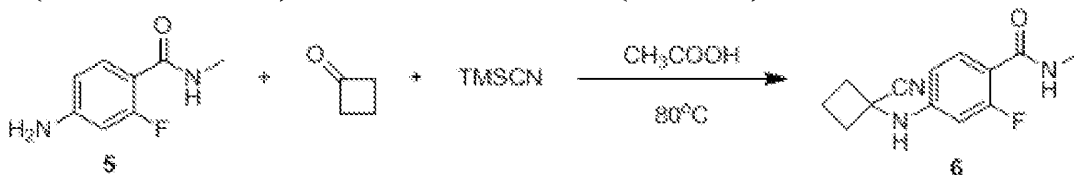
202.28mmol), 反应混合物室温下搅拌一小时。向甲胺盐酸盐(10.94g, 162.12mmol)的二氯甲烷溶液(50ml)加入三乙胺(20.47g, 202.29mmol), 得到白色悬浊液, 室温下搅拌半小时后, 把该悬浊液慢慢加入反应混合物中, 该混合物再搅拌一小时后, 加水(100ml)终止反应, 分离有机相, 然后用二氯甲烷萃取水相两次(2×50ml), 合并有机相, 分别用 1M 盐酸(2×50ml)和 1M 氢氧化钠水溶液(2×50ml)洗涤两次, 饱和食盐水洗涤一次(100ml), 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 减压浓缩得到白色固体 **4**(化合物 **4**, 14.6g, 55% 收率)。质谱: 199($\text{M}+\text{H}^+$)。

2-氟-N-甲基-4-氨基-苯甲酰胺(化合物 **5**)的合成



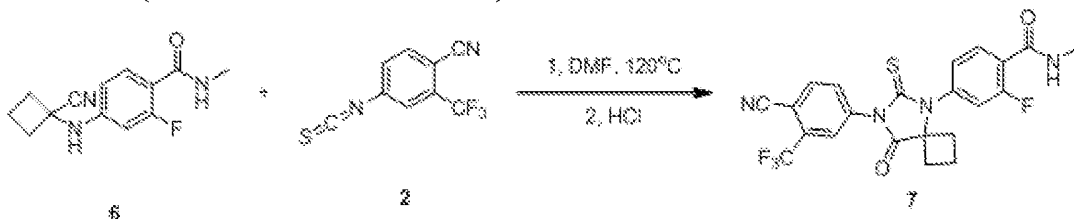
10 将化合物 **4**(14.6g, 73.7mmol)溶解在乙酸乙酯和乙酸(50ml+50ml)的溶液中。加入 39g 铁粉回流过夜(16h), 冷却至室温。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤固体 3 次(3×50ml), 合并有机相, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体, 柱色谱纯化(DCM:MeOH=50:1), 得到浅黄色固体, 化合物 **5**(7.62g, 61.5% 收率)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.92(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.60(1H, s), 6.49(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.32(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.10(2H, s), 2.99(3H, d, $J=4.4\text{Hz}$)。

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



20 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(CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.99(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.70(1H, s), 6.49 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.30(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.62(1H, s), 3.01 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.84(2H, m), 2.40(2H, m), 2.27(1H, m), 2.20(1H, m)。

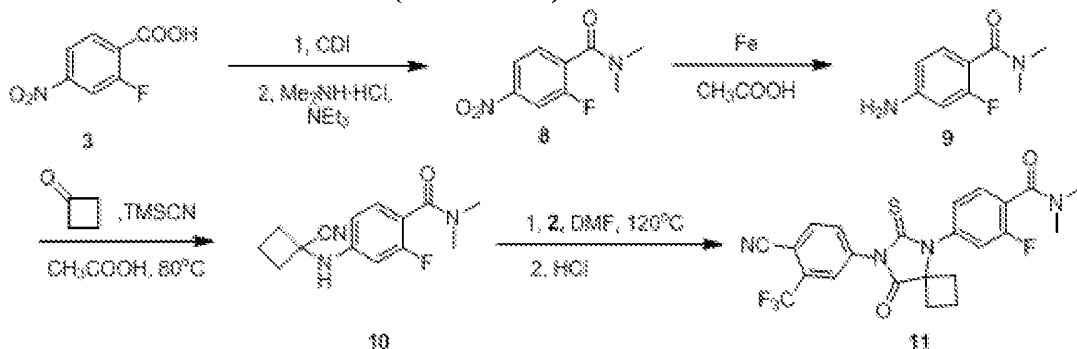
25 5, 4-[7-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3,4]-5-辛基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺(化合物 **7**, 对照化合物 **1**)的合成



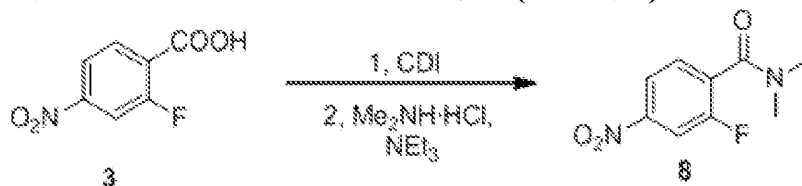
将化合物 **6**(1g, 4.04mmol)和化合物 **2**(0.92g, 4.04mmol)溶解在 DMF(10ml), 加热至 120°C , 过夜(16h)。加入乙醇(10ml), 水(10ml)和浓盐酸(2ml)加热回流 1h。乙酸乙酯

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)。¹H NMR(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⁺)。

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)



2-氟-N, N-二甲基-4-硝基-苯甲酰胺(化合物 8)的合成



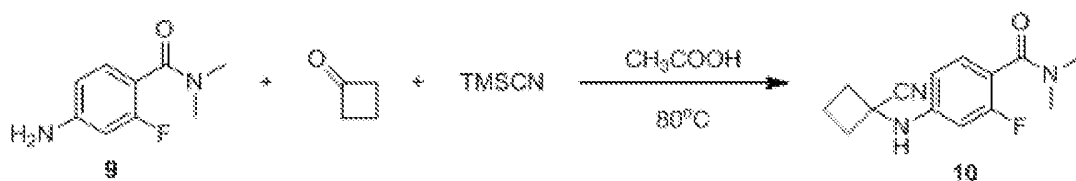
向化合物 **3**(25g, 135.06mmol)的二氯甲烷溶液(200ml)加入 CDI(32.8g, 202.28mmol), 反应混合物室温下搅拌一小时。向二甲胺盐酸盐(13.22g, 162.12mmol)的二氯甲烷溶液(50ml)加入三乙胺(20.47g, 202.29mmol), 得到白色悬浊液, 室温下搅拌半小时后, 将该悬浊液慢慢加入反应混合物中, 该混合物再搅拌一小时后, 加水(100ml)终止反应, 分离有机相, 然后用二氯甲烷萃取水相两次(2×50ml), 合并有机相, 分别用 1M 盐酸(2×50ml)和 1M 氢氧化钠水溶液(2×50ml)洗涤两次, 饱和食盐水洗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

2-氟-N, N-二甲基-4-氨基-苯甲酰胺(化合物 9)的合成



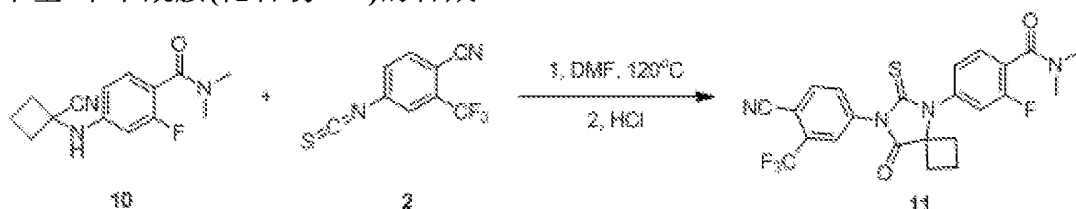
将化合物 **8**(16.86g, 79.5mmol)溶解在乙酸乙酯和乙酸(60ml+60ml)的溶液中。加入 42g 铁粉回流过夜(16h), 冷却至室温。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤固体 3 次(3×60ml), 合并有机相, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体, 柱色谱纯化(DCM:MeOH=50:1), 得到类白色固体, 化合物 **9**(7.8g, 55%收率)。

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



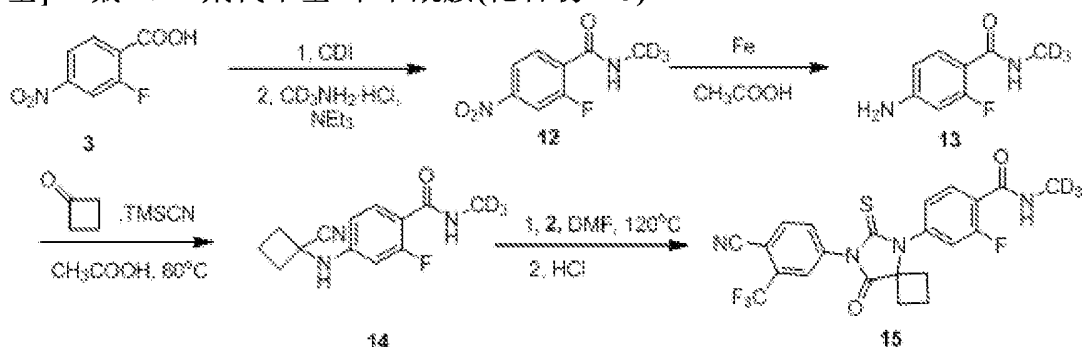
将 TMSCN(1.63g, 16.47mmol), 环丁酮(0.82ml, 10.98mmol), 化合物 **9**(1g, 5.49mmol) 溶解在乙酸(10ml)中, 80°C 下反应过夜(16h)。冷却至室温, 加入水(10ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(10ml)洗涤所得固体, 过滤抽干得到棕色固体化合物 **11**(1.31g, 收率 91%)。 ^1H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm) 7.24(1H,s), 7.20(1H,d,J=8Hz), 6.46 (1H,d,J=8.8Hz), 6.33 (1H, d, J=12Hz)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

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

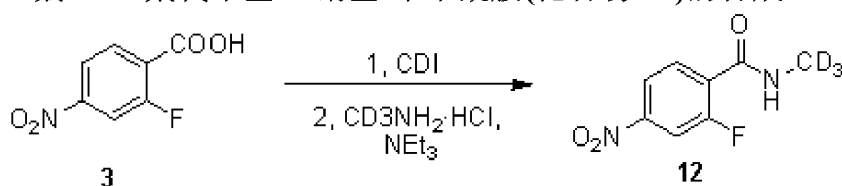


将化合物 **10**(1g, 3.83mmol)和化合物 **2**(1g, 4.38mmol)溶解在 DMF(10ml), 加热至 120°C , 过夜(16h)。加入乙醇(10ml), 水(10ml)和浓盐酸(2ml)加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 **11**(256.5mg, 收率 13.6%)。 ^1H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm)8.40(1H,d,J=8.4Hz), 8.25(1H, s), 8.06(1H,d,J=8.4Hz), 7.65(1H,t,J=7.6Hz),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

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-三氘代甲基-苯甲酰胺(化合物 15)

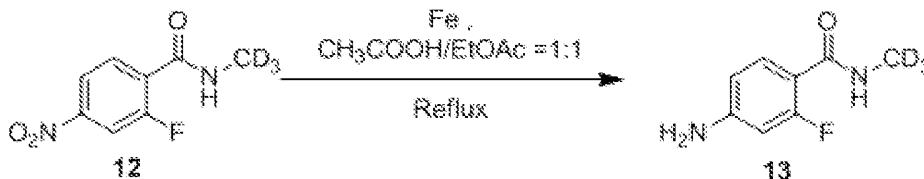


2-氟-N-三氘代甲基-4-硝基-苯甲酰胺(化合物 12)的合成



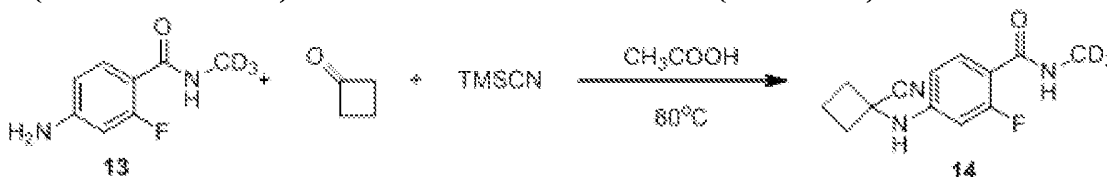
向化合物 3(5.25g, 28.37mmol)的二氯甲烷溶液(20ml)加入 CDI(4.62g, 28.37mmol), 反应混合物室温下搅拌一小时。向三氟代甲胺盐酸盐(2g, 28.76mmol)的二氯甲烷溶液(20ml)加入三乙胺(3.27g, 32.36mmol), 得到白色悬浊液, 室温下搅拌半小时后, 将该悬浊液慢慢加入反应混合物中, 该混合物再搅拌一小时后, 加水(10ml)终止反应, 分离有机相, 然后用二氯甲烷萃取水相两次(2×20ml), 合并有机相, 分别用 1M 盐酸(2×10ml)和 1M 氢氧化钠水溶液(2×10ml)洗涤两次, 饱和食盐水洗涤一次(10ml), 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($\text{M}+\text{H}^+$)。

2-氟-N-三氟代甲基-4-氨基-苯甲酰胺(化合物 13)的合成



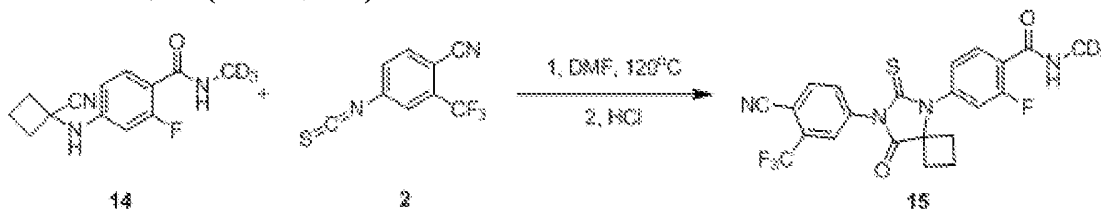
将化合物 12(5.1g, 25.37mmol)溶解在乙酸乙酯和乙酸(15ml+15ml)的溶液中。加入 15g 铁粉回流过夜(16h), 冷却至室温。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤固体 3 次(3×20ml), 合并有机相, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体, 柱色谱纯化(DCM:MeOH=50:1), 得到浅黄色固体, 化合物 13(2.22g, 51.2%收率)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.92(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.59(1H, s), 6.49(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.32(1H,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

4-(1-氰基-环丁胺基)-2-氟-N-三氟代甲基-苯甲酰胺(化合物 14)的合成



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, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 6.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.31(1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.07(2H, m)。质谱: 251.1($\text{M}+\text{H}^+$)。

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)的合成

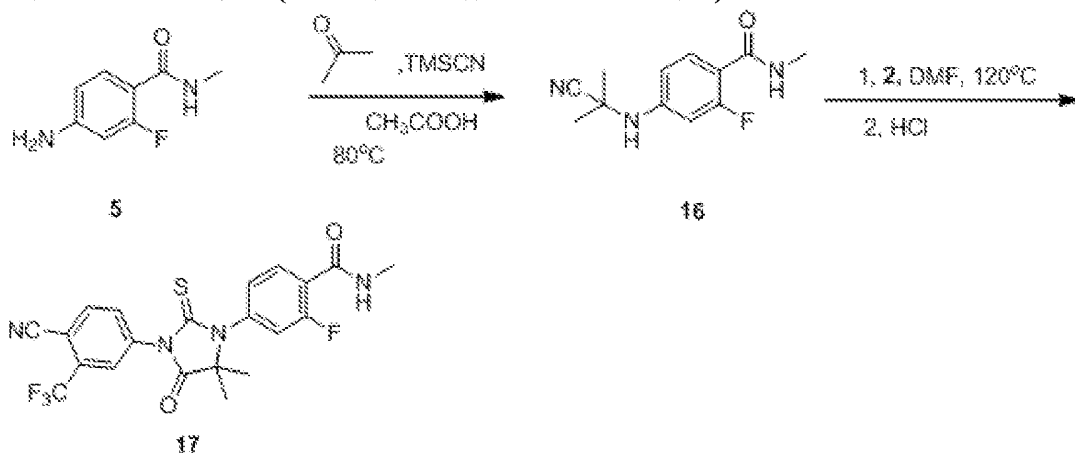


将化合物 14(0.5g, 2mmol)和化合物 2(0.5g, 2.19mmol)溶解在 DMF(5ml), 加热至 120°C , 过夜(16h)。加入乙醇(5ml), 水(5ml)和浓盐酸(1ml)加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱

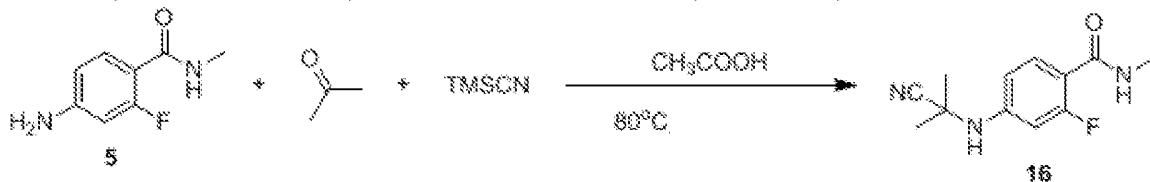
得到白色固体化合物 15(204.6mg, 21.36%收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.46(1H, s), 8.40(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, s), 8.06(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, t, J=8Hz), 7.48(1H,d,J=10.8Hz), 7.39(1H,d,J=8.4Hz), 2.64(2H,m), 2.47(2H,m), 1.97(1H,m), 1.57(1H,m)。质谱:477.2(M+H⁺)。

5

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-甲基苯酰胺(化合物 17, 作为对照化合物 2)



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

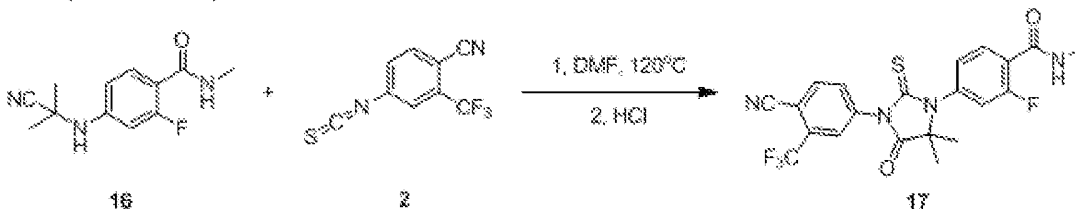


10

将 TMSCN(5g, 50.4mmol)和化合物 5(2g, 11.89mmol)溶解在乙酸(10ml)和丙酮(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 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)。

15

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

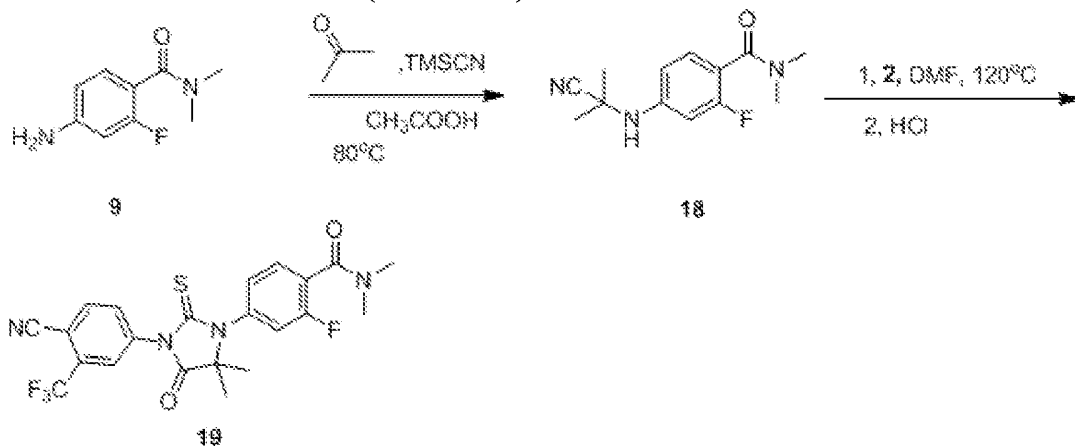


20

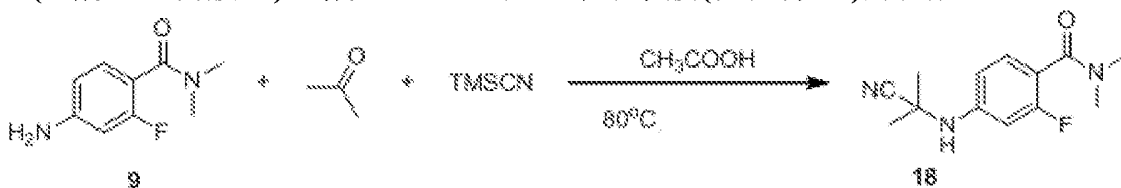
将化合物 16(1g, 4.25mmol)和化合物 2(1g, 4.38mmol)溶解在 DMF(10ml), 加热至 120°C, 过夜(16h)。加入乙醇(10ml), 水(10ml)和浓盐酸(2ml)加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 17(337.6mg, 17.1%收率)。¹H NMR(DMSO,

400MHz): δ (ppm)8.46(1H, s), 8.40(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.30(1H,s), 8.09 (1H,d, $J=8$ Hz), 7.79(1H,t, $J=8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.34(1H,d, $J=8.0$ Hz), 2.80(3H,d, $J=4$ Hz),1.96(1H, m), 1.55(6H, s)。质谱:465.2($M+H^+$)。

5 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)

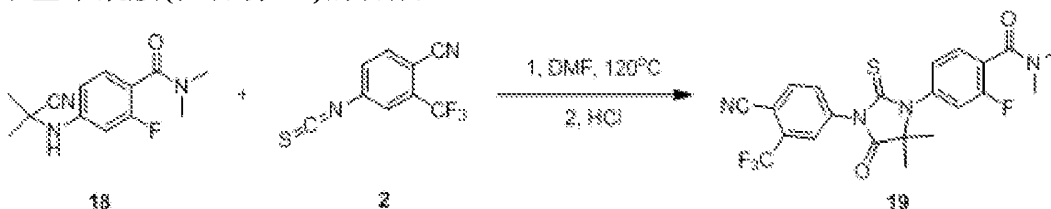


4-(2-氰基-2-丙胺基)-2-氟-N, N-二甲基-苯甲酰胺(化合物 18)的合成



10 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, $J=8.4$ Hz), 6.76(1H, s), 6.67(1H,d, $J=8.8$ Hz), 6.57(1H,d, $J=12.8$ Hz), 2.96(3H,s), 2.87(3H,s), 1.66(6H, s)。质谱:250.2($M+H^+$)。

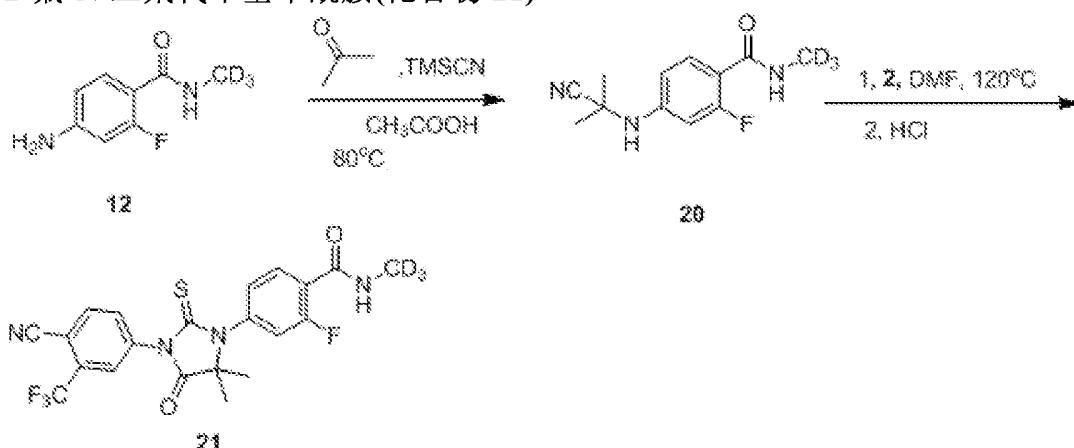
15 4-{7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基 }-2-氟-N, N-二甲基苯酰胺(化合物 19)的合成



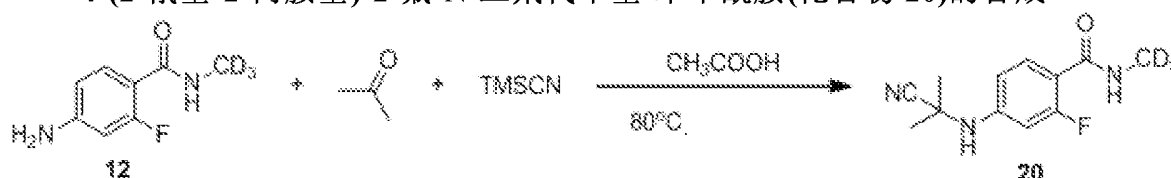
20 将化合物 18(0.5g, 2.01mmol)和化合物 2(0.5g, 2.19mmol)溶解在 DMF(5ml), 加热至 120°C, 过夜(16h)。加入乙醇(5ml), 水(5ml)和浓盐酸(1ml)加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体化合物 19(124.6mg, 13%收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz): δ (ppm)8.40(1H, d, $J=8$ Hz), 8.30(1H,s), 8.09(1H,d, $J=9.2$ Hz), 7.61(1H,t, $J=8$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

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⁺)。

5 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)

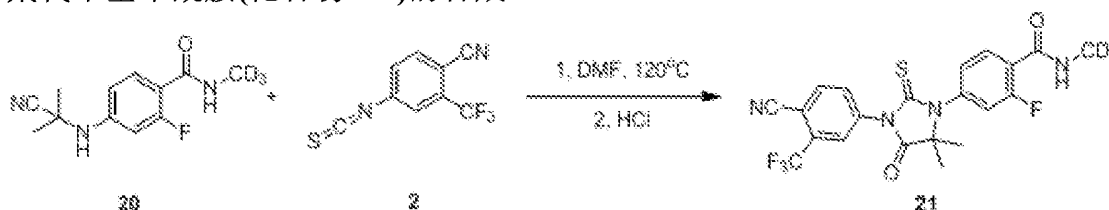


4-(2-氰基-2-丙胺基)-2-氟-N-三氘代甲基-苯甲酰胺(化合物 20)的合成



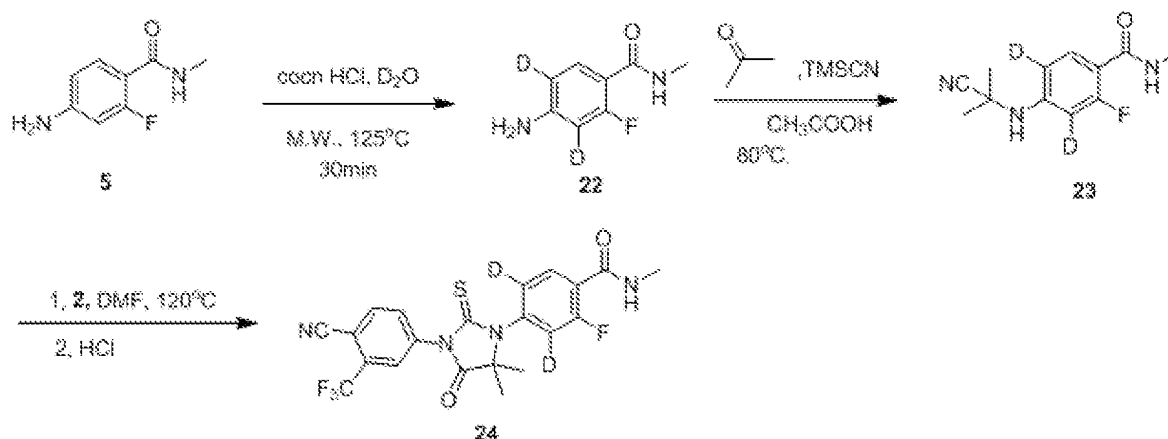
10 将 TMSCN(4g, 40.3mmol)和化合物 12(1.5g, 8.76mmol)溶解在乙酸(10ml)合丙酮(10ml)的混合溶剂中, 80°C 下, 封管中反应过夜(16h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水(20ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(10ml)洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 20(1.95g, 93.4%收率)。

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

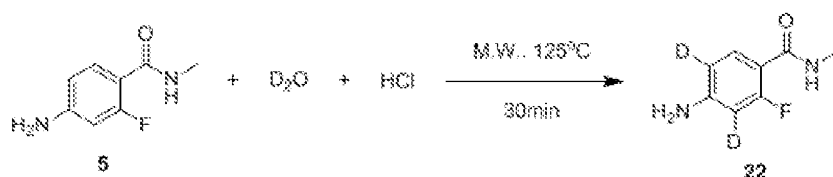


15 将化合物 20(0.5g, 2.1mmol)和化合物 2(0.5g, 2.19mmol)溶解在 DMF(10ml), 加热至 120°C, 过夜(16h)。加入乙醇(5ml), 水(5ml)和浓盐酸(1ml)加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到棕色固体化合物 21(132.7mg, 11%收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz):δ(ppm)
20 8.44(1H,s), 8.41(1H,d,J=8.4Hz), 8.30(1H,s), 8.09(1H,d,J=7.6Hz), 7.79(1H,t,J=8Hz),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

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}-3,5-二氟-2-氟-N-甲基苯酰胺(化合物 24)

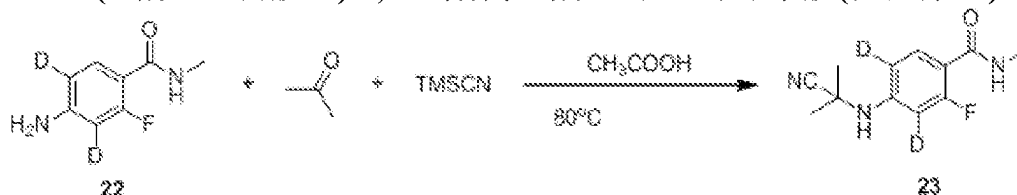


3,5-二氘代-4-氨基-2-氟-N-甲基苯酰胺(化合物 22)的合成



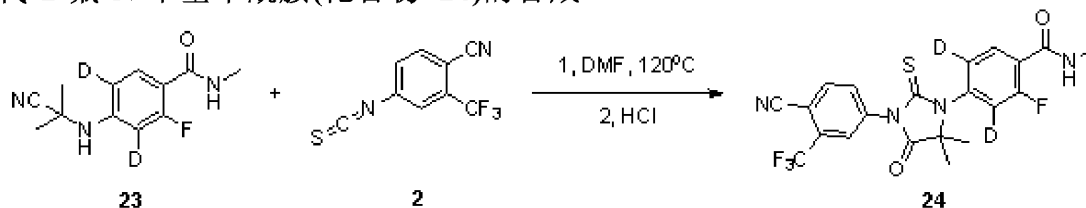
向化合物 5(1g, 5.95mmol)在重水(10ml)中形成的悬浊液中加入浓盐酸(0.5ml, 6.00mmol), 即形成化合物 5 的盐酸盐的重水溶液。将上述混合物利用微波加热至 125°C, 反应 30min。然后将反应溶液用 1M 的 NaOH 水溶液调至碱性, 即有白色固体析出, 抽滤, 用水洗涤固体(20ml×3), 烘干, 得到白色固体化合物 22(0.80g, 79.0%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz):δ(ppm)7.92(1H,d,J=8.8Hz), 6.62(1H,s), 4.10(2H,s), 2.99(3H, s)。

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



将 TMSCN(2g, 20.2mmol)和化合物 22(0.8g, 4.5mmol)溶解在乙酸(5ml)和丙酮(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)。

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)的合成

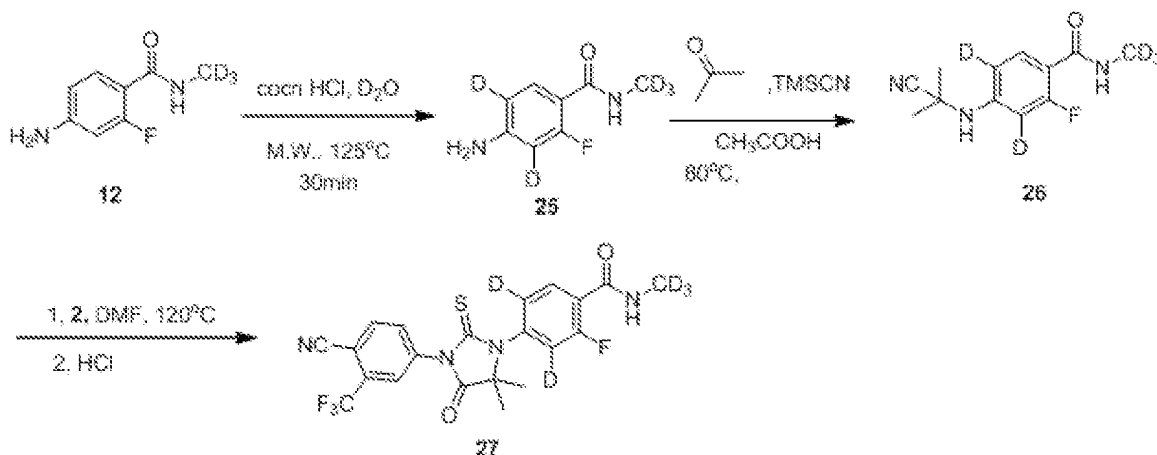


将化合物 23(1g, 4.2mmol)和化合物 2(1g, 4.4mmol)溶解在 DMF(10ml), 加热至 120°C, 过夜(16h)。加入乙醇(10ml), 水(10ml)和浓盐酸(2ml)加热回流 1h。乙酸乙酯萃

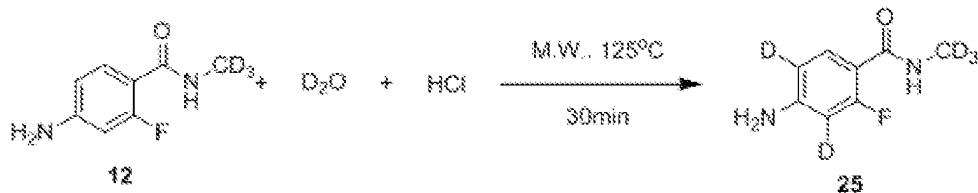
取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到白色固体, 再通过制备色谱得到棕色固体 24(210.7mg, 10.7% 收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm)8.29(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 7.95(1H, s), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 6.74(1H, s), 3.08(1H, d, J=3.6Hz), 1.62(6H, s)。质谱: 467.1 (M+H⁺)。

5

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-三氘代甲基苯酰胺(化合物 27)



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



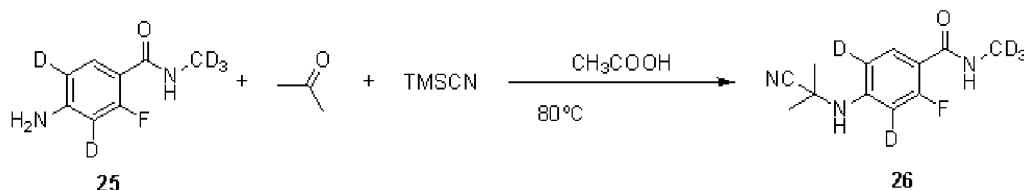
10

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)。

15

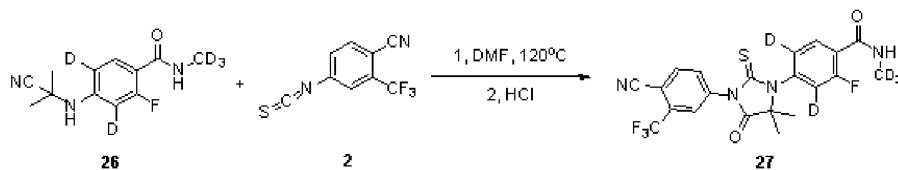
4-(2-氰基-2-丙胺基)-3,5-二氘代-2-氟-N-三氘代甲基-苯甲酰胺(化合物 26)的合成



20

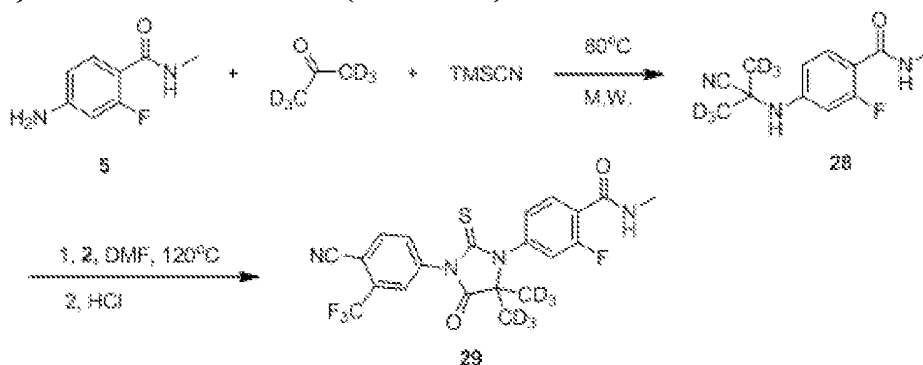
将 TMSCN(3.6g, 36.3mmol)和化合物 25(1.2g, 6.2mmol)溶解在乙酸(10ml)和丙酮(10ml)的混合溶剂中, 80°C 下, 封管中反应过夜(16h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水(20ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(10ml)洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 26(1.3g, 78.9%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm)7.98(1H, d, J=8.8Hz), 6.63(1H, d, J=12Hz), 4.35(1H, s), 1.76(6H, s)。质谱: 241.1(M+H⁺)。

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

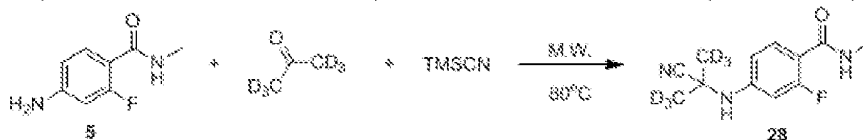


将化合物 26(0.6g, 2.5mmol)和化合物 2(0.6g, 2.6mmol)溶解在 DMF(10ml), 加热至 120°C, 过夜(16h)。加入乙醇(10ml), 水(10ml)和浓盐酸(2ml)加热回流 1h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到白色固体, 再通过制备色谱得到棕色固体实例 27(210.7mg, 10.7%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm) 8.28(1H, d, J=8.4 Hz), 8.00(1H,d,J=8 Hz), 7.95(1H,s), 7.83(1H,d,J=8 Hz), 6.71(1H,d,J=11.2 Hz), 1.62(6H,s)。质谱:470.1(M+H⁺)。

实施例 9: 4-{7-[4-氰基-3-三氟甲基苯基]-5,5-六氘代二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物 29)的合成

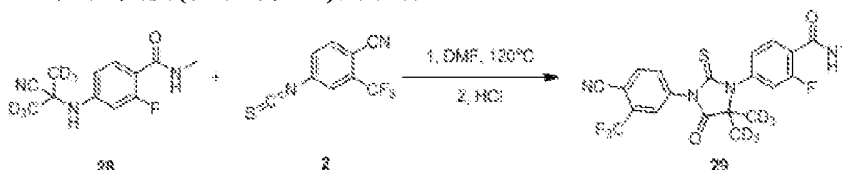


4-(2-氰基-2-六氘代丙胺基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(中间体 28)的合成



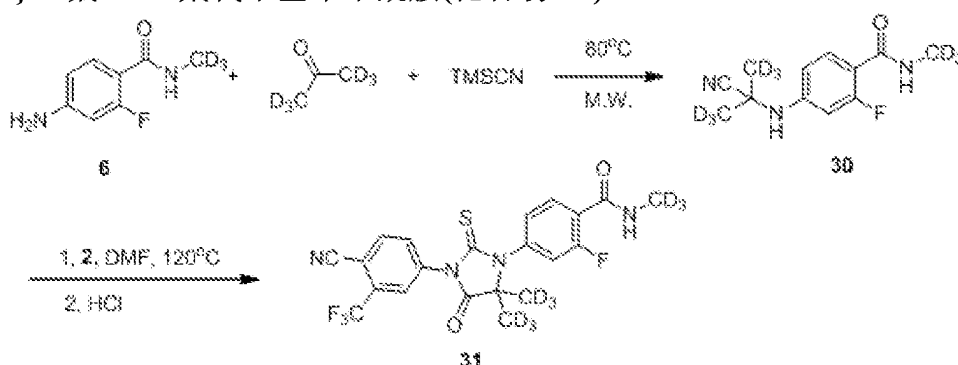
将 TMSCN(2.1 g, 21.2 mmol), 化合物 5(0.7 g, 4.2 mmol)和氘代丙酮(1.5 g, 23.4 mmol)的混合物置于微波反应管中, 微波加热至 80 °C, 反应 3 小时, 功率 50 W。冷却至室温, 减压蒸除氘代丙酮, 加入水(20 ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(10 ml)洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 28(870 mg, 86.6%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm) 7.98(1H,t,J=8.4 Hz), 6.64(1H,s), 6.62(1H,d,J=4 Hz), 6.58(1H,s), 4.37(1H,s), 3.00(3H,s)。

4-{7-[4-氰基-3-三氟甲基苯基]-5,5-六氘代二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基}-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物 29)的合成

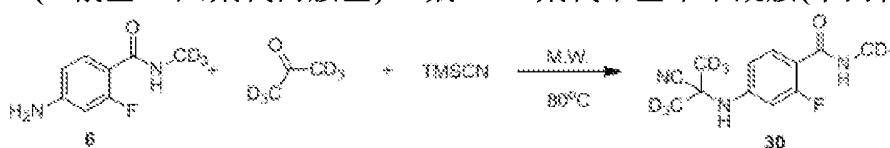


将化合物 **28**(630 mg, 2.6 mmol)和化合物 **2**(720mg, 3.2 mmol)溶解在 DMF(10 ml), 加热至 120 °C, 过夜(16 h)。加入乙醇(10 ml), 水(10 ml)和浓盐酸(1 ml)加热回流 1 h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体实例 **29**(100.4 mg, 8%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm) 8.28(1H,t,J=8.4 Hz), 7.99(1H,d,J=8.4 Hz),7.95(1H,s), 7.83(1H,d,J=8.0 Hz), 7.25(1H,s), 7.17(1H,d,J=11.6 Hz) 6.81(1H,d,J=4.8 Hz), 3.09 (3H, d, J= 4.4 Hz)。质谱:471.2(M+H⁺)。

实施例 10: 4-{7-[4-氰基-3-三氟甲基苯基]-5,5-六氘代二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基 }-2-氟-N-三氘代甲基苯甲酰胺(化合物 **31**)

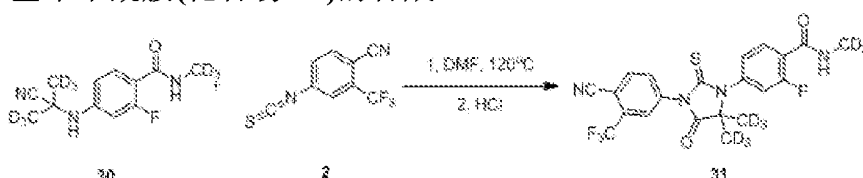


4-(2-氰基-2-六氘代丙胺基)-2-氟-N-三氘代甲基苯甲酰胺(中间体 **30**)的合成



将 TMSCN(1.5 g, 15.1 mmol), 化合物 **6**(0.5 g, 3.0 mmol)和氘代丙酮(0.75 g,11.7 mmol)的混合物置于微波反应管中, 微波加热至 80 °C,反应 3 h,功率 50 W。冷却至室温, 减压蒸去氘代丙酮, 加入水(20 ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(10 ml)洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 **28**(630 mg, 87.8%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm) 7.99(1H,t,J=8.8 Hz), 6.64(1H,s), 6.62(1H,d,J=4 Hz), 6.58(1H,s), 4.37(1H,s)。

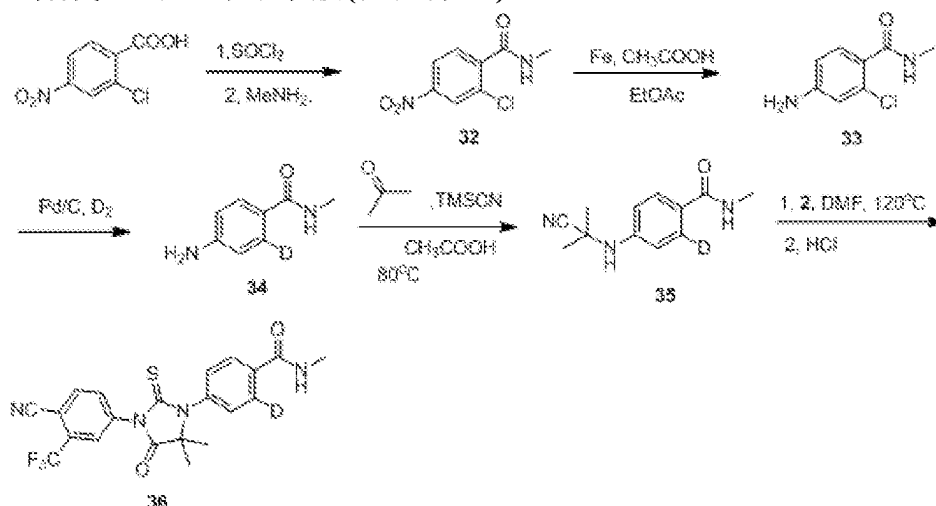
4-{7-[4-氰基-3-三氟甲基苯基]-5,5-六氘代二甲基-4-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基 }-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物 **31**)的合成



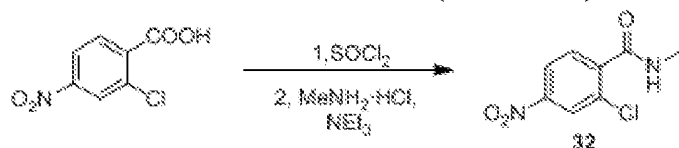
将化合物 **30**(630 mg, 2.6 mmol)和化合物 **2**(720 mg, 3.2 mmol)溶解在 DMF(10 ml), 加热至 120 °C, 过夜(16 h)。加入乙醇(10 ml), 水(10 ml)和浓盐酸(1 ml)加热回流 1 h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体实例 **31**(55.5 mg, 4.4%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400

MHz): δ (ppm) 8.29(1H,t,J=8.4 Hz), 8.00(1H,d,J=8.4 Hz),7.95(1H,s), 7.83(1H,d,J=8.0 Hz), 7.24(1H,s), 7.15(1H,d,J=12.0 Hz) 6.69(1H,d,J=11.6 Hz)。质谱:474.2(M+H⁺)。

5 实施例 11: 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-甲基苯甲酰胺(化合物 36)

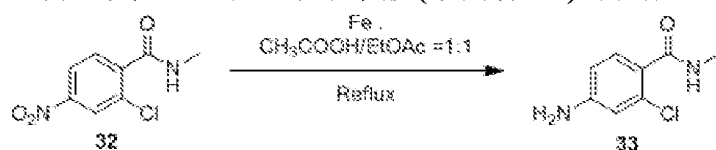


2-氯-4-硝基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 32)的合成



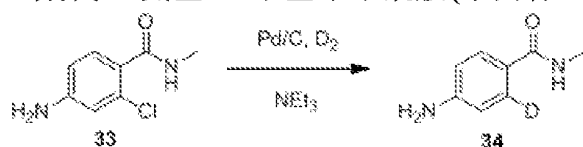
向 4-硝基-2-氯苯甲酸(9.0 g, 44.6 mmol)的二氯亚砷(100 ml)加入 4 滴 DMF, 反应混合物加热回流一小时。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 得到淡黄色固体, 用二氯甲烷(50 ml)溶解该固体。向甲胺盐酸盐(3.0 g, 44.6 mmol)的二氯甲烷溶液(50 ml)加入三乙胺(13 ml, 89.3 mmol), 得到白色悬浊液, 室温下搅拌半小时后, 把该悬浊液慢慢加入上述二氯甲烷溶液中, 该混合物室温下反应一小时。抽滤得到白色固体, 依次用水和二氯甲烷洗涤固体两次(5 ml×2), 得到中间体 32(6.3 g, 65.8%收率)。

15 2-氯-4-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 33)的合成



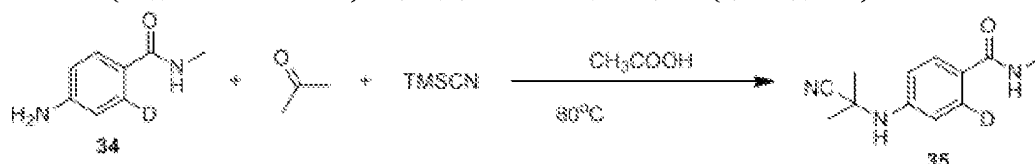
将化合物 32(6.3 g, 29.1 mmol)溶解在乙酸乙酯和乙酸(50 ml+25 ml)的溶液中。加入 17g 铁粉回流过夜(16 h), 冷却至室温。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤固体 3 次(3×50 ml), 合并有机相, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体, 柱色谱纯化(DCM:MeOH=50:1), 得到浅黄色固体化合物 33(3.4 g, 62.0%收率)。

2-氘代-4-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 34)的合成



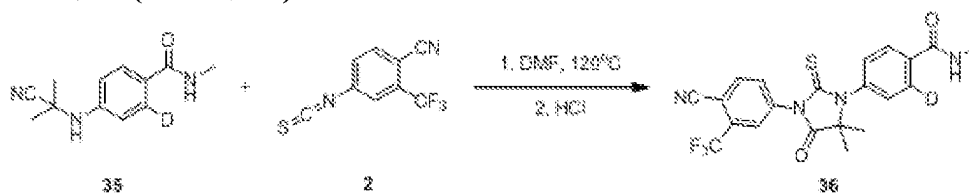
250 ml 的圆底烧瓶内加入 500 mg Pd/C 和 20 ml 重水, 并向烧瓶内充满氢气, 室温下搅拌 3 天。然后将化合物 **33**(560 mg, 3.0 mmol)的乙酸乙酯(10 ml)溶液和三乙胺(303 mg, 3.0 mmol)加入反应体系, 搅拌 2 h。抽滤, 并用乙酸乙酯洗涤固体三次(20 ml×3), 分液, 水洗有机相(20 ml×2), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸除溶剂得到白色固体 **34**(368 mg, 81.2%收率)。¹H NMR(DMSO, 400 MHz):δ(ppm) 7.82(1H, d, J=6.8 Hz), 7.19(2H, s), 2.77(3H,s)。

4-(2-氰基-2-丙胺基)-2-氘代-N-甲基苯甲酰胺(中间体 **35**)的合成



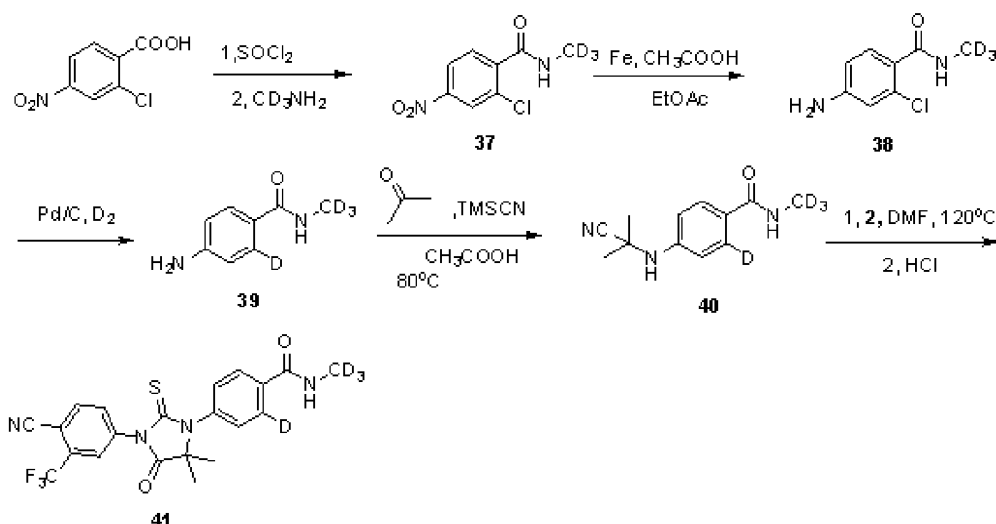
将 TMSCN(1 g,5.9 mmol)和化合物 **5**(368 mg, 2.4 mmol)溶解在乙酸(5 ml)合丙酮(5 ml)的混合溶剂中, 80 °C 下, 封管中反应过夜(16 h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水(10 ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(10 ml)洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 **35**(476 g, 90.9%收率)。¹H NMR(DMSO, 400 MHz):δ(ppm) 8.12(1H,s), 7.69(1H, d,J=8.8 Hz), 6.81(2H,s), 6.59(1H,s), 2.74(3H,s), 1.67(6H,s)。

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-甲基苯甲酰胺(化合物 **36**)的合成

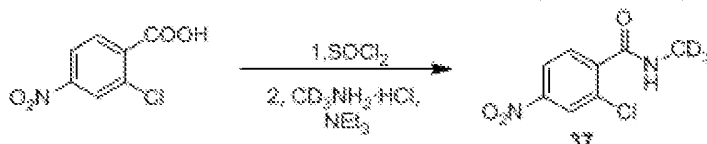


将化合物 **35**(476 mg, 2.2 mmol)和化合物 **2**(600 mg, 2.6 mmol)溶解在 DMF(10 ml), 加热至 120 °C, 过夜(16 h)。加入乙醇(10 ml), 水(10 ml)和浓盐酸(1 ml)加热回流 1 h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体实例 **36**(92.1 mg, 9.4%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm) 7.99(1H, d,J=8.8 Hz), 7.96(1H, s), 7.92(1H,d,J=8.8 Hz),7.84 (1H,d,J=8 Hz), 7.39(2H,s), 6.18 (1H,s), 3.05(3H,d,J=4.4 Hz), 1.60(6H, s)。质谱:448.2(M+H⁺)。

实施例 12: 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-三氘代甲基苯甲酰胺(化合物 **41**)



2-氯-4-硝基-N-三氘代甲基苯甲酰胺(中间体 37)的合成



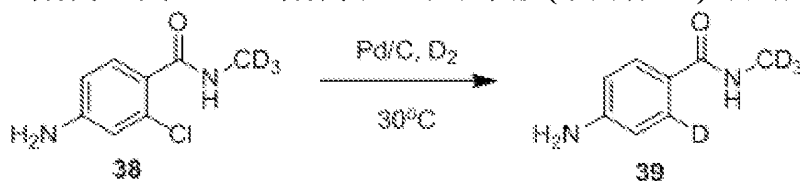
向 4-硝基-2-氯苯甲酸(3.0 g, 14.9 mmol)的二氯亚砷(50 ml)加入 4 滴 DMF, 反应混
合物加热回流一小时。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 得到淡黄色固体, 用二氯甲烷(20 ml)
溶解该固体。向氘代甲胺盐酸盐(1.0 g, 14.9 mmol)的二氯甲烷溶液(10 ml)加入三乙胺(2.3
g, 22.8 mmol), 得到白色悬浊液, 室温下搅拌半小时后, 把该悬浊液慢慢加入上述二氯
甲烷溶液中, 该混合物室温下反应一小时。抽滤得到白色固体, 依次用水和二氯甲烷洗
涤固体两次(5 ml×2), 得到中间体 37(2.8 g, 86.6%收率)。

2-氯-4-氨基-N-三氘代甲基苯甲酰胺(中间体 38)的合成



将化合物 37(1.2 g, 5.5 mmol)溶解在乙酸乙酯和乙酸(10 ml+10 ml)的溶液中。加入
(3 g)铁粉回流过夜(16 h), 冷却至室温。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤固体 3 次(3×10 ml),
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 38(650mg, 76.7%收率)。

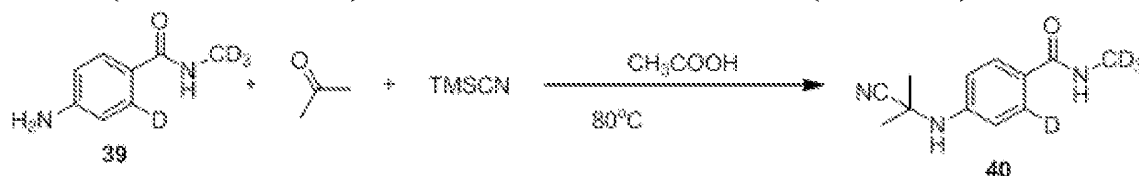
2-氘代-4-氨基-N-三氘代甲基苯甲酰胺(中间体 39)的合成



250 ml 的圆底烧瓶内加入 500 mg Pd/C 和 20 ml 重水, 并向烧瓶内充满氢气, 室温
下搅拌 3 天。然后将化合物 38(650 mg, 3.5 mmol)的乙酸乙酯(10 ml)溶液和三乙胺(354
mg, 3.5 mmol)加入反应体系, 搅拌 2 小时。抽滤, 并用乙酸乙酯洗涤固体三次(20 ml×3),

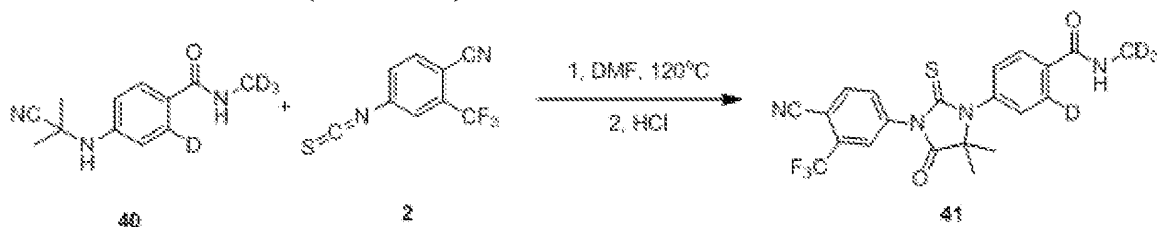
分液,水洗有机相(20 ml×2),无水硫酸钠干燥,抽滤,蒸除溶剂得到白色固体 **39**(500 mg, 92.7%收率)。¹H NMR(DMSO, 400 MHz):δ(ppm) 7.82(1H, d, J=6.8 Hz), 7.19(2H, s)。

4-(2-氰基-2-丙胺基)-2-氘代-N-三氘代甲基苯甲酰胺(中间体 **40**)的合成



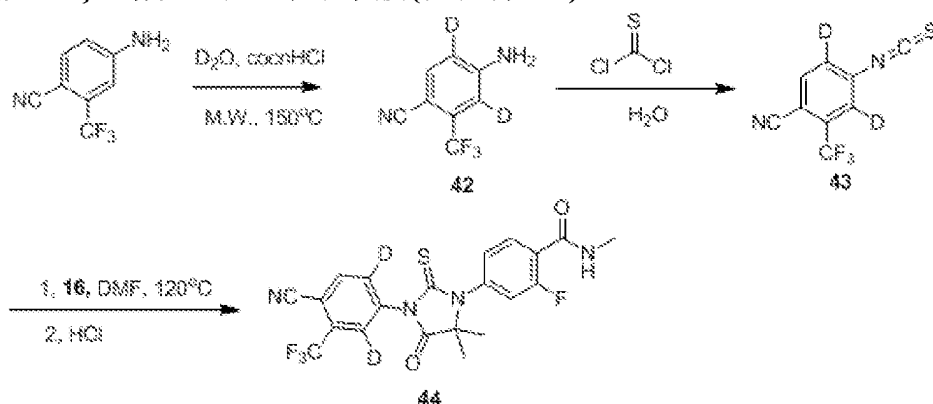
- 5 将 TMS-CN(1.5 g, 15.1 mmol)和化合物 **39**(500 mg, 3.2 mmol)溶解在乙酸(5 ml)和丙酮(5 ml)的混合溶剂中, 80 °C 下, 封管中反应过夜(16 h)。冷却至室温, 减压蒸去丙酮, 加入水(20 ml), 用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用石油醚(10 ml)洗涤所得固体, 过滤抽干得到白色固体化合物 **40**(564 mg, 79.8%收率)。

- 10 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-三氘代甲基苯甲酰胺(化合物 **41**)的合成

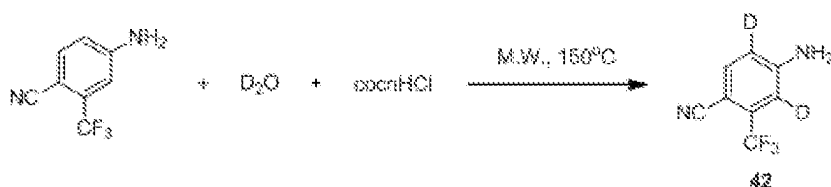


- 15 将化合物 **40**(564 mg, 2.6 mmol)和化合物 **2**(600 mg, 2.6 mmol)溶解在 DMF(10 ml), 加热至 120 °C, 过夜(16 h)。加入乙醇(10 ml), 水(10 ml)和浓盐酸(1 ml)加热回流 1 h。乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 柱色谱纯化(PE:EA/1:1)得到棕色固体, 再通过制备色谱得到白色固体实例 **41**(107 mg, 9.1%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm)7.99(1H,d,J=8.4 Hz), 7.96(1H, s), 7.92(1H,d,J=8.8 Hz), 7.84 (1H,d,J=8.4 Hz), 7.39(2H,s), 6.14(1H,s), 1.58(6H, s)。质谱:451.2(M+H⁺)。

- 20 实施例 13: 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-甲基苯甲酰胺(化合物 **44**)

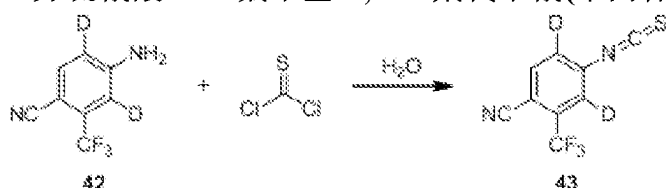


4-氨基-2-三氟甲基-3,5-二氘代苯腈(中间体 **42**)的合成



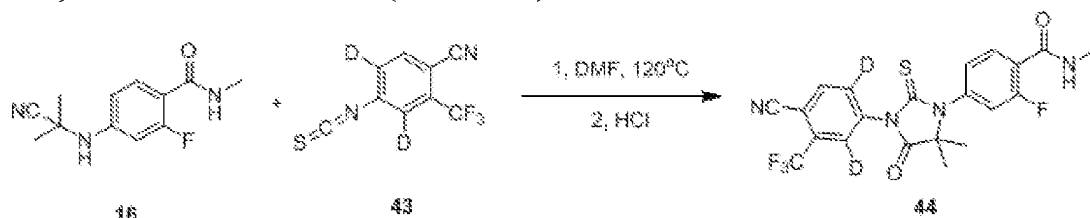
向 4-氨基-2-三氟甲基苄腈(1 g, 5.4 mmol)在重水(15 ml)中形成的悬浊液中加入浓盐酸(concnHCl, 0.45 ml, 5.40 mmol)。将上述混合物利用微波加热至 150 °C, 反应 3 h。向反应混合物中加入乙酸乙酯(20 ml),然后用 1 M 的 NaOH 水溶液调至碱性, 分液, 用乙酸乙酯萃取水相两次(20 ml×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂, 得到白色固体化合物 **42**(960 mg, 95%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm)7.56(1H,s), 4.41(2H,s)。

4-异硫氰酸-2-三氟甲基-3,5-二氘代苄腈(中间体 43)的合成



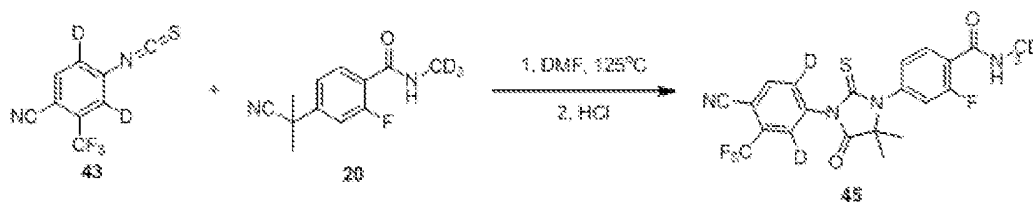
在硫光气(3.0 g, 26.2 mmol)的水悬浮液(20 ml)中分批慢慢加入 **42**(960 mg, 5.1 mmol)。反应混合物室温(20 °C)下搅拌一小时后用乙酸乙酯萃取三次(3×20 ml)。合并有机层, 用饱和食盐水(20 ml)洗涤一次, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩得到黑色固体。经过柱层析纯化得到白色固体 **43**(1.1 g, 92%收率)。

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-甲基苯甲酰胺(化合物 44)的合成



将化合物 **16**(0.6 g, 2.6 mmol)和化合物 **43**(0.5 g, 2.2 mmol)溶解在 DMF(10 ml), 加热至 125 °C, 过夜(16 h)。加入乙醇(10 ml), 水(10 ml)和浓盐酸(2 ml)加热回流 1 h。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实例 **44**(47.1 mg, 4%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm) 7.99(1H,d,J=8.8 Hz), 7.96(1H,s), 7.92(1H,d,8.8 Hz), 7.84(1H,d,J=8.4 Hz), 7.39(2H,s), 6.18(1H,s), 3.05(3H,d,J=4.4 Hz), 1.60(6H,s)。质谱:467.2(M+H⁺)。

实施例 14: 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-三氘代甲基苯甲酰胺(化合物 45)



将化合物 **20**(0.6 g, 2.7 mmol)和化合物 **43**(0.5 g, 2.2 mmol)溶解在 DMF(10 ml), 加热至 125 °C, 过夜(16 h)。加入乙醇(10 ml), 水(10 ml)和浓盐酸(2 ml)加热回流 1 h。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实例 **44**(62.0 mg, 6.8%收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ(ppm) 7.99(1H,d,J=8.4 Hz), 7.96(1H,s), 7.92(1H,d,8.8 Hz), 7.84(1H,d,J=8.4 Hz), 7.39(2H,s), 6.14(1H,s), 1.60(6H,s)。质谱:470.2(M+H⁺)。

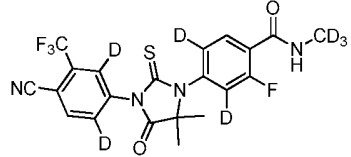
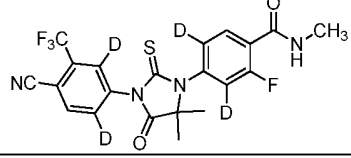
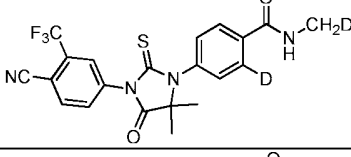
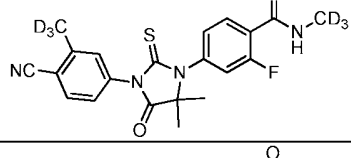
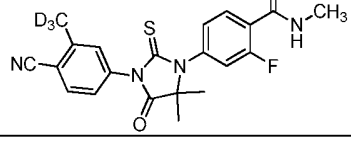
实施例 15:

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-2-三氟甲基苯甲酰胺代替 4-氨基-2-三氟甲基苯甲酰胺, 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。

表 1

编号	结构式	命名
46		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
47		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
48		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
49		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
50		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
51		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

52		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
53		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
54		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
55		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
56		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
57		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
58		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
59		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
60		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
61		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
62		4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基-2,6-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

63		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
64		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
65		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
66		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
67		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

实施例 16: 体外活性测试

测试化合物对前列腺癌细胞的生长抑制能力:

首先,将人类前列腺癌LNCaP(购自美国ATCC)和22RV1(购自SIBS)细胞转移培养至含有10%经过木炭处理的胎牛血清(Charcoal-stripped FBS)的RPMI1640培养液,培养三天后,用0.25%胰酶消化细胞并采用台盼蓝拒染法计数后进行细胞铺板,每孔加100μL细胞悬液,内含5000个细胞,为避免边缘效应,加入200μL培养基至细胞板周围孔。

第二天,于加药前配制6个药物浓度(48.6μM, 19.44μM, 7.776μM, 3.11μM, 1.24μM, 0.5μM),于细胞板内每孔加入100μL相应浓度相应化合物。将细胞板置于细胞培养箱内30min,每孔加入10μL 4nM R1881并混匀。加完R1881后将细胞板置于细胞培养箱中,于37℃, 5%CO₂下培育96小时,每孔加入40μL MTT(PBS配制,浓度为2.5mg/mL),于37℃下孵育2小时;将细胞板上清液吸走,每孔加入100μL DMSO并使用震板器旋转震荡10min以溶解甲瓚使用酶标仪于570nm波长下读板,读数以OD为单位。使用以下方程计算受试化合物抑制率:

$$IR (\%) = (OD_{\text{对照}} - OD_{\text{样品}}) / (OD_{\text{对照}} - OD_{\text{空白}}) \times 100\%$$

使用XLFit(公式205)绘制受试化合物抑制率曲线,该软件可计算出50%抑制率即IC₅₀。

结果如表2所示。结果表明:与比卡鲁胺、对照化合物1或2相比,本发明的化合物对前列腺癌细胞的生长有更好的抑制能力,其中,部分化合物的抑制能力显著增加。

表 2

	LNCaP(IC ₅₀ ,uM)	22RV1(IC ₅₀ ,uM)
比卡鲁胺	18.45	30.88
实施例 1(对照化合物 1, 即化合物 7)	4.09	25.99
实施例 4(对照化合物 2, 即化合物 17)	8.93	30.56
实施例 2(化合物 11)	1.37	20.76
实施例 3(化合物 15)	0.36	14.96
实施例 5(化合物 19)	2.07	23.37
实施例 6(化合物 21)	0.99	13.43
实施例 7(化合物 24)	2.20	19.72
实施例 13(化合物 44)	2.74	15.55
实施例 9(化合物 29)	1.86	26.51
实施例 11(化合物 36)	1.75	18.93
实施例 8(化合物 27)	1.01	18.69
实施例 14(化合物 45)	1.50	26.92
实施例 10(化合物 31)	1.49	26.71
实施例 12(化合物 41)	2.42	25.82

实施例 17：体外活性测试

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.Medcinal Chemistry (2010, 2779-2796 页和 WO2011/029392)所报道的方法进行测试。

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(IC₅₀)。其结果如下表 3 所示：

表 3

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

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)总体上更有明显抑制活性。

实施例 18：小鼠中的药代动力学评价

健康昆明种小鼠，雄性，体重 18-20 g。分别灌胃给予 10 mg/kg AF-484(实施例 6，化合物 21)和 AF-486 (实施例 4，化合物 17)，化合物以 DMSO:PEG400:H₂O 1:5:14 溶解，给药体积为 10 ml/kg。试验前禁食 12 h，自由饮水。给药后 2 h 统一进食。于给药后 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 和 24 h，每个时间点 3 只小鼠，经小鼠眼球后静脉丛取血 0.3 ml，置

肝素化试管中，11000 rpm 离心 5 min，分离血浆，于-20℃冰箱中冷冻。用移液器吸出 100 ul 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℃。

氘代化合物(实施例 6，化合物 21)和非氘代化合物(实施例 4，化合物 17) 后的药动学参数如下表。根据实验结果可知，本发明氘代的化合物 21，与相应的非氘代的化合物 17 相比，C_{max} 和 AUC 都有明显提高，其中 C_{max} 提高了至少 20%。

表 4

化合物	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)
21	6.0	10.4
17	6.0	8.45

实施例 19 药物组合物

化合物 21 (实施例 6) 20g

淀粉 140g

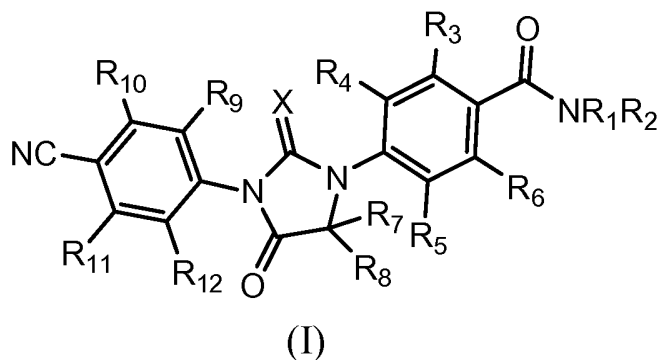
微晶纤维素 60g

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。

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。

权 利 要 求

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;

10 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;

15 X 是 S 或者 O;

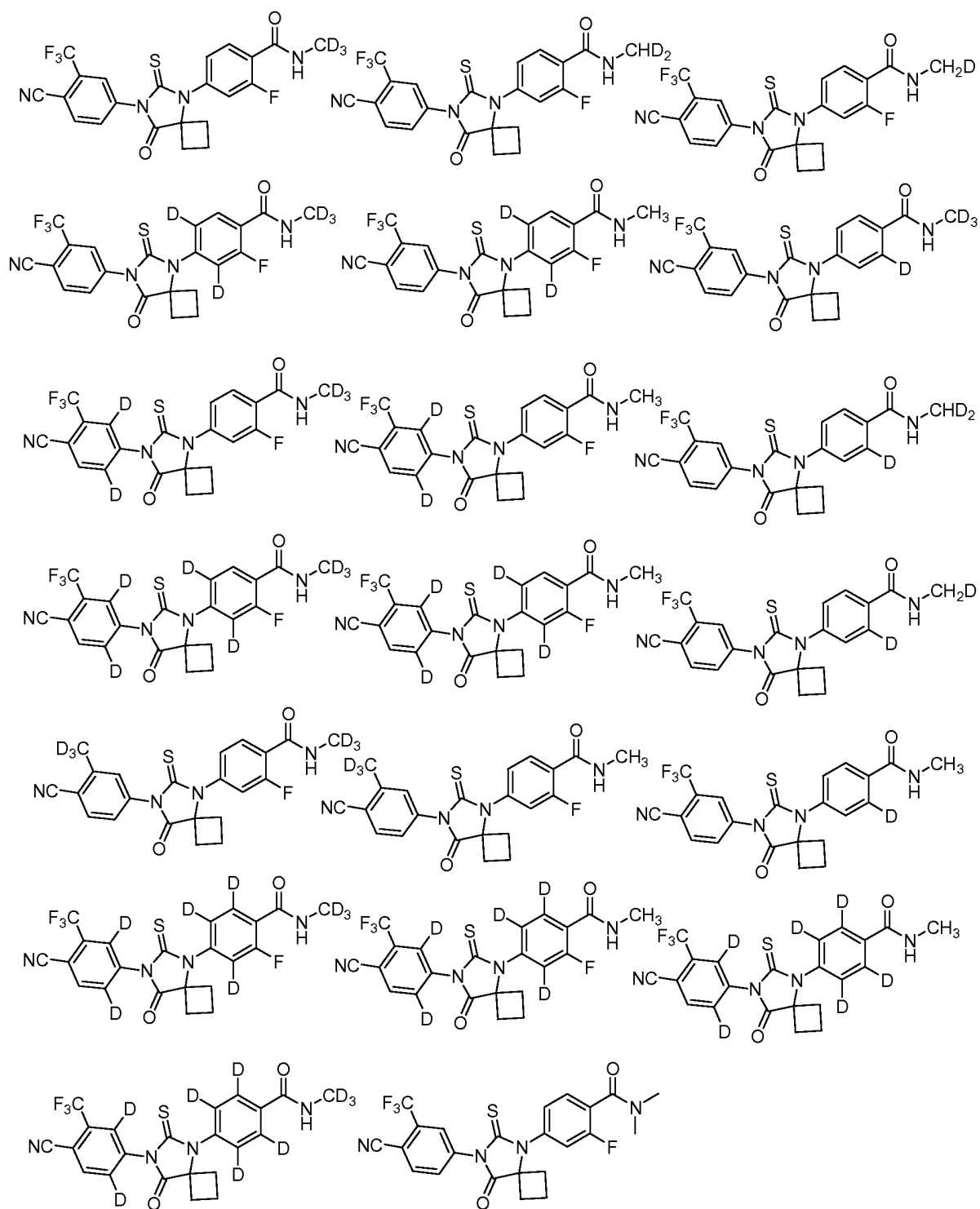
附加条件是(1) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中至少一个是氘代的或氘, 或者(2)当 R^1 和 R^2 都为甲基时, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中任一基团可以是氘或氘代的, 也可以是氢或非氘代的。

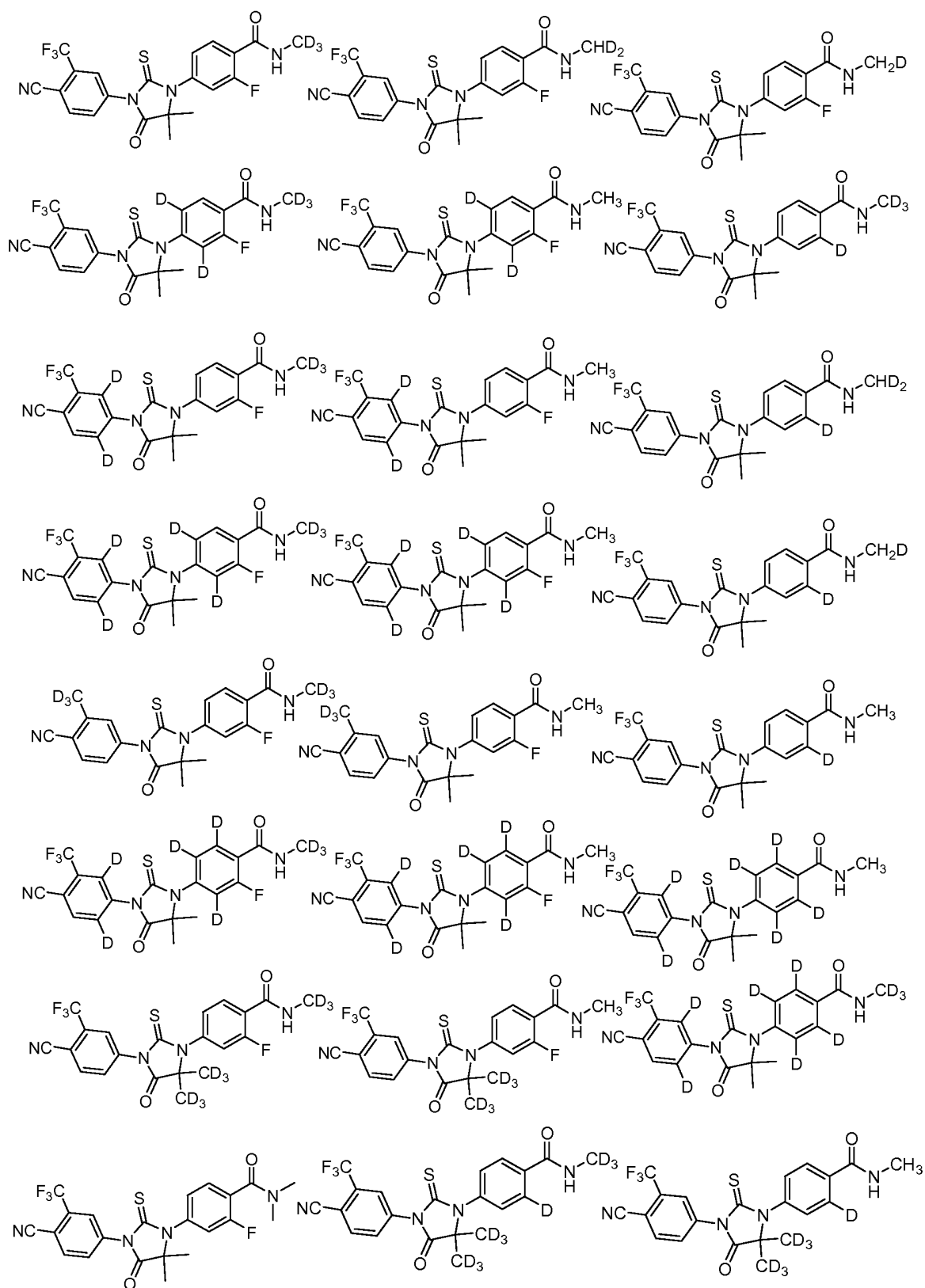
20 2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, R^1 和 R^2 分别独立地选自: 氢, 氘代的甲基、或氘代的乙基。

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。

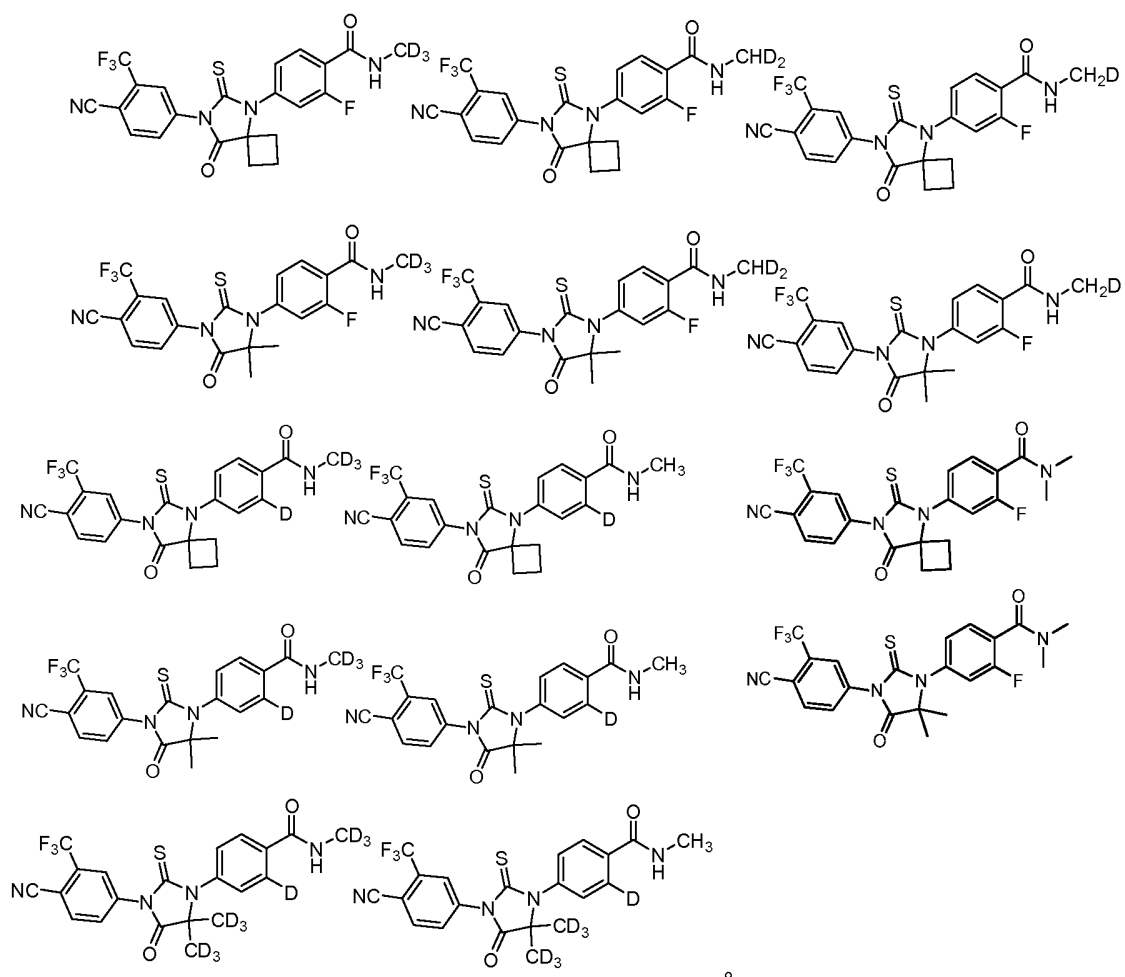
4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 当 R^1 是氢时, R^2 是三氘甲基。

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. 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:



7. 一种药物组合物的制备方法, 其特征在于, 将权利要求 1-6 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。

8. 一种药物组合物, 其特征在于, 含有(1)权利要求 1-6 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。

9. 如权利要求 8 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。

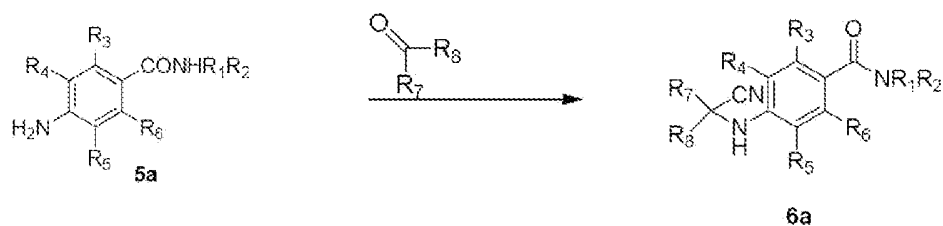
10. 一种如权利要求 1-6 中任一所述的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途, 其特征在于, 用作雄性激素受体拮抗剂, 或用于制备治疗和预防雄性激素受体活性相关疾病的药物。

11. 如权利要求 10 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。

12. 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 1-6 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 8 所述的药物组合物。

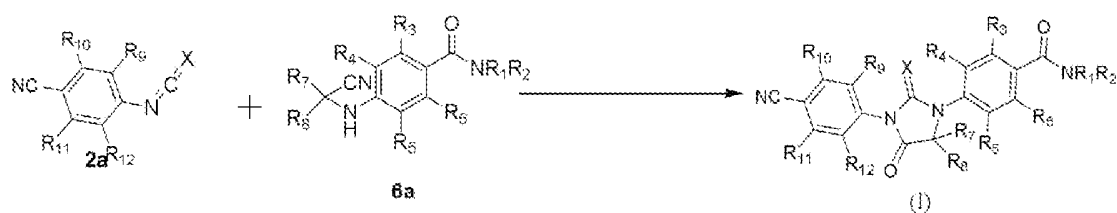
13. 一种如权利要求 1 所述的式(I)化合物的制备方法, 其特征在于, 包括步骤:

(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;

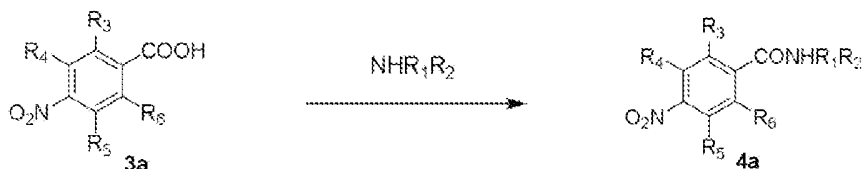
(2) 于非质子溶剂溶剂中, 在酸性条件下, 将化合物 2a 和化合物 6a 反应, 从而形成式(I)化合物,



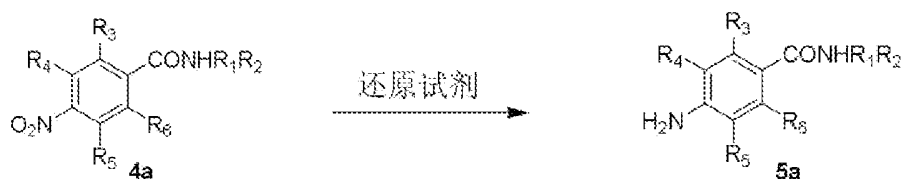
上述各式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 X 的定义同权利要求 1。

14. 如权利要求 13 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:

10 (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。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/086573**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 233/-; C07D 235/-; A61K 31/4184; A61K 31/4166; A61P 35/-; A61P 17/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WOTXT, EPTXT, USTXT, CATXT, CNTXT, DWPI, SIPOABS, CNABS, CA, CNKI: deuter+, imidazol+, imidazolidine, imidazolidone, glycolylurea, glycollylurea, glycoloylurea, diaryl, androgen+, prostate, THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, ketone, beta-lactam

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/124118 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 23 November 2006 (23.11.2006), description, paragraphs [0010]-[0044]	1-14
A	WO 2007/127010 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 08 November 2007 (08.11.2007), description, paragraphs [0011]-[0039]	1-14
A	WO 2007/126765 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 08 November 2007 (08.11.2007), description, paragraphs [0007]-[0015], and formula II	1-14
A	CN 101817787 A (TONG, Youzhi), 01 September 2010 (01.09.2010), description, paragraphs [0006]-[0045], and embodiments 2-5	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
31 January 2013 (31.01.2013)Date of mailing of the international search report
14 March 2013 (14.03.2013)Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

HAN, TaoTelephone No.: (86-10) **82246662**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/086573

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-11 (partial) and 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter for androgen receptor antagonist in claims 10-11 and the subject matter of claim 12 relate to a method for the treatment of the human body disease as defined in PCT Rule 39.1(iv). The present search is made on the basis of the effect claimed by said compound or drug pharmaceutical composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/086573

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JIANG, Wenfeng and LI, Wenbao "Application of Deuteration in Drug Research", QILU PHARMACEUTICAL AFFAIRS, 2010, vol. 29, no. 11, pages 682-684	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/086573

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2006124118 A1	23.11.2006	NO 20076401 A	08.02.2008
		EP 1893196 A1	05.03.2008
		AU 2006248109 A1	23.11.2006
		INDELNP 200709668 E	20.06.2008
		CN 101222922 A	16.07.2008
		KR 20080014039 A	13.02.2008
		CA 2608436 A1	23.11.2006
		JP 2008540523 A	20.11.2008
		MXPA 07014132 A	30.04.2008
		BRPI 0610359 A2	15.06.2010
		MX 281369 B	24.11.2010
		JP 4644737 B2	02.03.2011
		JP 2011068653 A	07.04.2011
		NZ 564223 A	31.03.2011
		KR 20110041580 A	21.04.2011
		SG 161901 A1	29.06.2010
		EP 1893196 B1	18.01.2012
		EP 2444085 A1	25.04.2012
		RU 2448096 C2	20.04.2012
		MX 297720 B	30.03.2012
		CN 101222922 B	18.04.2012
		ZA 200710870 A	27.06.2012
		KR 110069832 B1	30.07.2012
		CN 102584712 A	18.07.2012
		KR 20120102140 A	17.09.2012
		NZ 591119 A	31.08.2012
		JP 2012211190 A	01.11.2012
		US 2012295944 A1	22.11.2012
WO 2007127010 A2	08.11.2007	US 2007254933 A1	01.11.2007
		WO 2007127010 A9	22.05.2008
		US 2008139634 A2	12.06.2008
		WO 2007127010 A3	31.07.2008
		EP 2013187 A2	14.01.2009
		NO 20084480 A	19.12.2008
		KR 20090009215 A	22.01.2009
		AU 2007245022 A1	08.11.2007
		CN 101460467 A	17.06.2009
		CA 2648139 A1	08.11.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/086573

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2007126765 A2	08.11.2007	INDELNP 200809073 E	20.03.2009
		MXPA 08012492 A	31.12.2008
		JP 2009531449 A	03.09.2009
		RU 2008142728 A	10.05.2010
		SG 170809 A1	30.05.2011
		NZ 572374 A	22.12.2011
		US 8110594 B2	07.02.2012
		RU 2449993 C2	10.05.2012
		BRPI 0709682 A2	26.07.2011
		MX 300872 B	03.07.2012
		KR 20120102147 A	17.09.2012
		WO 2007126765 A3	06.11.2008
		EP 2004181 A2	24.12.2008
		AU 2007243651 A1	08.11.2007
		CN 101454002 A	10.06.2009
		INDELNP 200809025 E	27.03.2009
		JP 2009531439 A	03.09.2009
		US 2011003839 A1	06.01.2011
		EP 2368550 A1	28.09.2011
		NZ 572335 A	30.09.2011
CN 101817787 A	01.09.2010	CN 101454002 B	08.06.2011
		BRPI 0709771 A2	26.07.2011
		AU 2007243651 B2	30.08.2012
		AU 2012241184 A1	08.11.2012
		None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/086573

CONTINUATION:

SECOND SHEET A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 233/86 (2006.01) i

C07D 233/72 (2006.01) i

C07D 235/02 (2006.01) i

A61K 31/4166 (2006.01) i

A61K 31/4184 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

A61P 17/14 (2006.01) i

A61P 17/10 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/086573

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C07D233/-;C07D235/-;A61K31/4184;A61K31/4166;A61P35/-;A61P17/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WOTXT,EPTXT,USTXT,CATXT,CNTXT,DWPI,SIPOABS,CNABS,CA,CNKI

deuter+,imidazol+,imidazolidine,imidazoledione,glycolylurea,glycollylurea,glycoloylurea,diaryl,androgen+,prostate,the regents of the university of california,氘,咪唑,酮,乙内酰胺,二芳基,前列腺,雄性激素,加利福尼亚大学董事会

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO2006/124118A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 23. 11 月 2006 (23.11.2006), 说明书第[0010]-[0044]段	1-14
A	WO2007/127010A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 08. 11 月 2007 (08.11.2007), 说明书第[0011]-[0039]段	1-14
A	WO2007/126765A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 08. 11 月 2007 (08.11.2007), 说明书第[0007]-[0015]段, 式 II	1-14
A	CN101817787A (童友之) 01. 9 月 2010 (01.09.2010), 说明书第[0006]-[0045]段, 实施例 2-5	1-14

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

31. 1 月 2013 (31.01.2013)

国际检索报告邮寄日期

14.3 月 2013 (14.03.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

韩涛

电话号码: (86-10) 82246662

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：10-11(部分)、12

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求10-11中用作雄性激素受体拮抗剂的主题和权利要求12的主题属于PCT实施细则39.1(iv)所述的人体疾病的治疗方法。本检索基于所述化合物或药物组合物声称的效果进行。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	江文峰, 李文保 “氘代作用在药物研究中的应用”, 齐鲁药事, 2010 年, 第 29 卷, 第 11 期, 第 682-684 页	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/086573

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2006124118A1	23.11.2006	NO20076401A	08.02.2008
		EP1893196A1	05.03.2008
		AU2006248109A1	23.11.2006
		INDELNP200709668E	20.06.2008
		CN101222922A	16.07.2008
		KR20080014039A	13.02.2008
		CA2608436A1	23.11.2006
		JP2008540523A	20.11.2008
		MXPA07014132A	30.04.2008
		BRPI0610359A2	15.06.2010
		MX281369B	24.11.2010
		JP4644737B2	02.03.2011
		JP2011068653A	07.04.2011
		NZ564223A	31.03.2011
		KR20110041580A	21.04.2011
		SG161901A1	29.06.2010
		EP1893196B1	18.01.2012
		EP2444085A1	25.04.2012
		RU2448096C2	20.04.2012
		MX297720B	30.03.2012
		CN101222922B	18.04.2012
		ZA200710870A	27.06.2012
		KR110069832B1	30.07.2012
		CN102584712A	18.07.2012
		KR20120102140A	17.09.2012
		NZ591119A	31.08.2012
		JP2012211190A	01.11.2012
		US2012295944A1	22.11.2012
WO2007127010A2	08.11.2007	US2007254933A1	01.11.2007
		WO2007127010A9	22.05.2008
		US2008139634A2	12.06.2008
		WO2007127010A3	31.07.2008
		EP2013187A2	14.01.2009
		NO20084480A	19.12.2008
		KR20090009215A	22.01.2009
		AU2007245022A1	08.11.2007
		CN101460467A	17.06.2009
		CA2648139A1	08.11.2007

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/086573

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2007126765A2	08.11.2007	INDELNP200809073E	20.03.2009
		MXPA08012492A	31.12.2008
		JP2009531449A	03.09.2009
		RU2008142728A	10.05.2010
		SG170809A1	30.05.2011
		NZ572374A	22.12.2011
		US8110594B2	07.02.2012
		RU2449993C2	10.05.2012
		BRPI0709682A2	26.07.2011
		MX300872B	03.07.2012
		KR20120102147A	17.09.2012
		WO2007126765A3	06.11.2008
		EP2004181A2	24.12.2008
		AU2007243651A1	08.11.2007
		CN101454002A	10.06.2009
		INDELNP200809025E	27.03.2009
		JP2009531439A	03.09.2009
CN101817787A	01.09.2010	US2011003839A1	06.01.2011
		EP2368550A1	28.09.2011
		NZ572335A	30.09.2011
		CN101454002B	08.06.2011
		BRPI0709771A2	26.07.2011
		AU2007243651B2	30.08.2012
		AU2012241184A1	08.11.2012
		无	

续:

第 2 页 A. 主题的分类

C07D233/86 (2006.01) i

C07D233/72 (2006.01) i

C07D235/02 (2006.01) i

A61K31/4166 (2006.01) i

A61K31/4184 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

A61P17/14 (2006.01) i

A61P17/10 (2006.01) i