

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D233/86

C07D233/96

A61K 31/415

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92100140.1

[45]授权公告日 2000年2月9日

[11]授权公告号 CN 1049214C

[22]申请日 1992.1.9 [24]颁证日 1999.11.6

[21]申请号 92100140.1

[30]优先权

[32]1991.1.9 [33]FR [31]9100185

[73]专利权人 鲁索-艾克勒夫公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 M·加亚尔-凯利 F·古贝特

D·菲利贝尔 J·-G·托伊施

审查员 刘亚文

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 杨九昌

权利要求书 7 页 说明书 55 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的苯基咪唑烷类化合物的制备方法

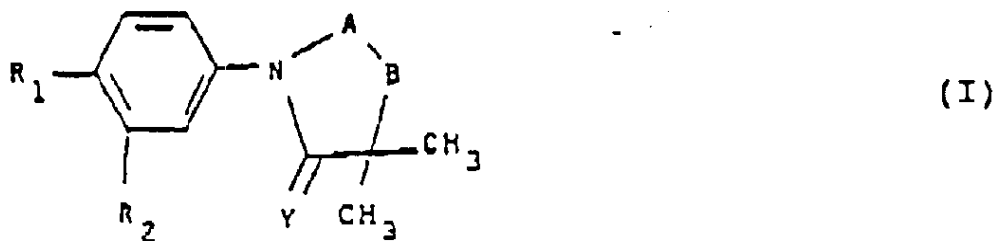
[57]摘要

本发明提供了新的具有重要的药理活性的苯基咪唑烷类化合物、它们的制备方法、它们作为药物的应用以及含有它们的药物组合物。

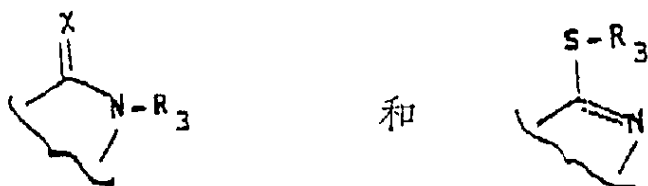
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 制备通式 (I) 产物的方法,



其中 R_1 代表氰基、硝基或卤原子,
 R_2 代表三氟甲基或卤原子,
 基团 - A - B - 系选自下述基团,



其中 X 代表氧或硫原子,
 R_3 系选自下述基团:

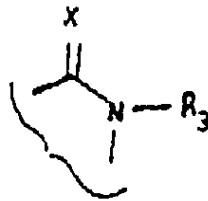
氢原子,

最多有 12 个碳原子的烷基、最多有 4 个碳原子的链烯基或其中烷基含最多 4 个碳原子的芳烷基, 它们可任意地由 1 个或多个选自以下的基团取代: 羟基、卤素、巯基、氰

基、最多有1个碳原子的酰基或酰氧基、游离的或酯化的或酰胺化的或成盐的羧基、氨基、一或二烷基氨基或者三至六元含有1个或多个选自硫、氧或氮的杂原子的杂环基；上述烷基或链烯基还可任意地由1个或多个氧、氮或硫原子断开，其中的硫原子可任意地被氧化成亚砷或砷形式，

上述芳基(低级)烷基还可以由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、链烯氧基、炔氧基或三氟甲基任意地取代，

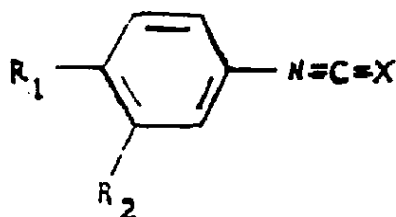
Y代表氧或硫原子或=NH基团，但下面的产物除外：其中
—A—B—代表下式基团，



其中X代表氧原子，R₃代表氢原子，Y代表氧原子或NH基团，R₂代表卤原子或三氟甲基，R₁代表硝基或卤原子，

该方法的特征在于：

在叔碱存在下，使式(II)产物与式(III)产物反应，得到式(IV)产物，

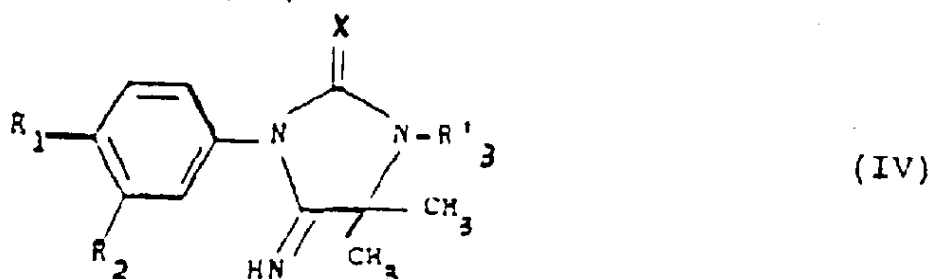


(II)

式(II)中 R_1 、 R_2 和 X 的定义同上,



式(III)中, R_3' 与上述 R_3 的定义相同, 其中可能的活性官能团任意地被保护, 如果 R_1 代表硝基或卤原子, 并且如果 R_2 代表卤原子或 CF_3 , X 代表氧原子, 那么 R_3' 不能代表氢原子,

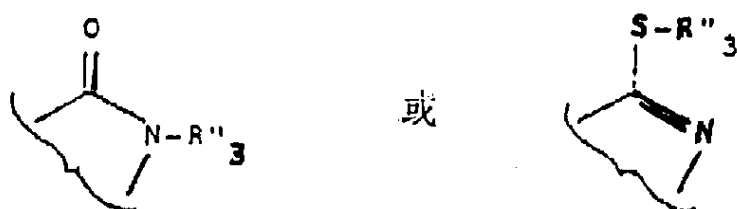


式(M)中 R_1 、 R_2 、 X 和 R_3' 的定义同上,

如果必要和需要, 可以按任一顺序使式(M)产物进行一步或多步下述反应:

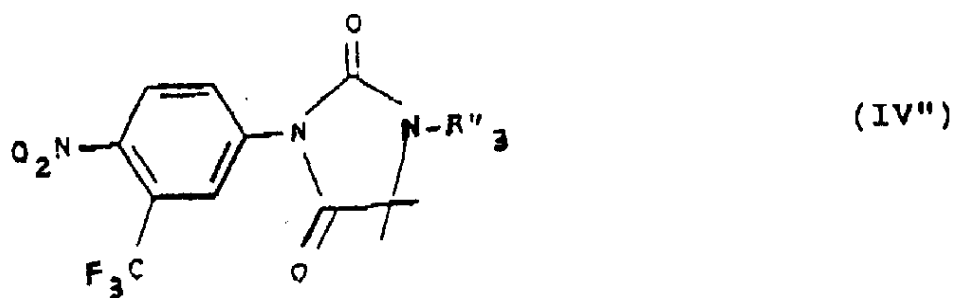
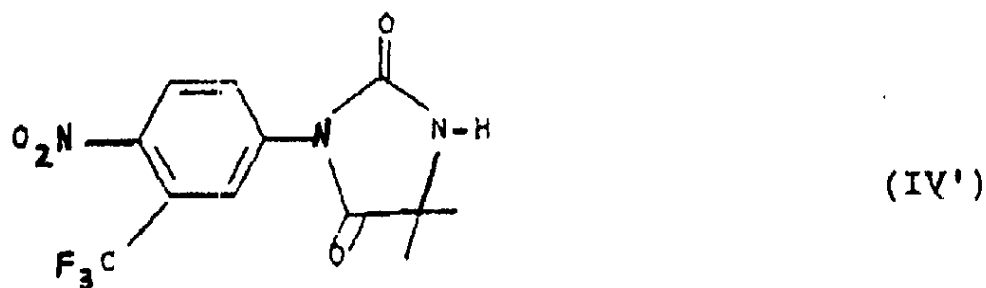
- a) 脱去 R_3' 可能带有的保护基团;
- b) 将 $>\text{C}=\text{NH}$ 基团水解为酮官能团, 如果需要, 将 $>\text{C}=\text{S}$ 基团转变成 $>\text{C}=\text{O}$ 基团;
- c) 将 1 个或 1 个以上 $>\text{C}=\text{O}$ 基团转变成 $>\text{C}=\text{S}$ 基团;
- d) 使其中 R_3' 代表氢原子的式(M)产物与式 $\text{Hal-R}_3''$ 试剂 (其中 R_3'' 的定义同 R_3' , 但氢除外, 并且 Hal 代表卤原子) 反应,

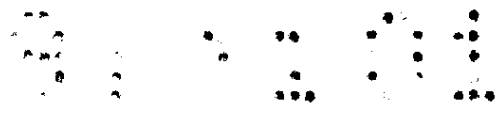
并且在 $>C=NH$ 基团水解为酮官能团之后得到式 (I) 产物, 其中基团 $-A-B-$ 代表下式基团,



其中 R_3'' 的定义同上, 并且如果需要, 用脱去 R_3'' 可能带有的保护基的试剂与上述产物反应, 或者如果需要, 与酯化剂、酰胺化剂或成盐剂反应,

或者使式 $Hal-R_3''$ 试剂 (其中 Hal 和 R_3'' 的定义同上) 与式 (N') 产物反应, 得到式 (N'') 产物,



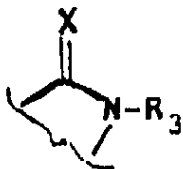


如果需要，使式 (I') 产物按任一顺序进行下述一步或多步反应：

a) 脱去 R_3 可能带有的保护基，然后，如果需要，与酯化剂、酰胺化剂或成盐剂进行反应；

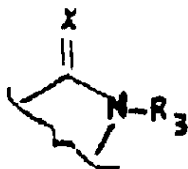
b) 将 1 个或多个 $>C=O$ 基团转变为 $>C=S$ 基团。

2. 按照权利要求 1 所述制备权利要求 1 定义的式 (I) 化合物的方法，其中 Y 代表氧原子，但下面的产物除外，其中 -A-B- 代表下式基团，



其中 X 代表氧原子， R_3 代表氢原子， R_2 代表卤原子或三氟甲基，并且 R_1 代表硝基或卤原子。

3. 按照权利要求 2 所述制备权利要求 1 定义的式 (I) 化合物的方法，其中 -A-B- 基团代表下述基团，



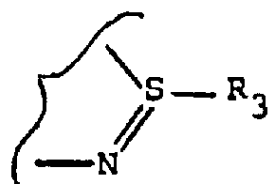
其中 X 代表硫原子， R_3 的定义同前。

4. 按照权利要求 3 所述的制备权利要求 3 定义的式 (I) 化合物的方法, 其中 R_3 代表氢原子或含有最多 4 个碳原子并且由羟基任意取代的烷基。

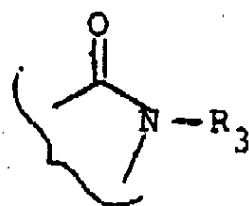
5. 按照权利要求 1 - 4 中任何一项所述的方法, 其中 R_1 代表氟基或卤原子。

6. 按照权利要求 5 所述的方法, 其中 R_1 代表氯原子。

7. 按照权利要求 1 或 2 所述的制备式 (I) 化合物的方法, 其中 -A-B- 基团代表下式基团,



或



其中 R_3 代表含有最多 4 个碳原子的烷基或链烯基, 或任意取代的芳烷基。

8. 按照权利要求 1 - 4 项中任何一项所述的方法, 其特征在于所制备的化合物是:

—— 4 - (5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 3, 4, 4 - 三甲基 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - (三氟甲基) 苄腈

—— 4 - (4, 4 - 二甲基 - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - (三氟甲基) 苄腈

—— 4 - (4, 4 - 二甲基 - 3 - (2 - 羟乙基) - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - (三氟甲基) 苄腈

—— 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 2 - 硫代 - 1, 5, 5 - 三甲基 - 4 - 咪唑烷酮。

说明书

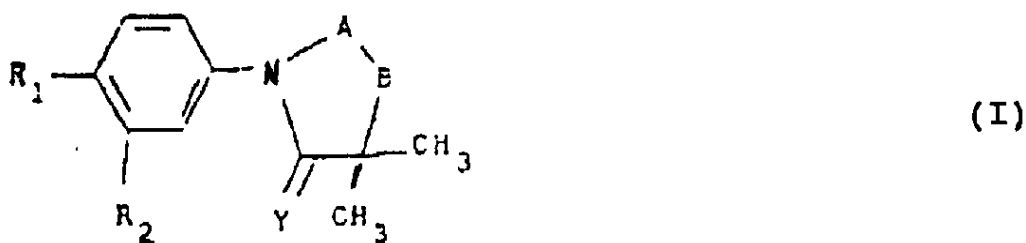
新的苯基咪唑烷类化合物的制备方法

本发明是关于新的苯基咪唑烷类化合物、制备它们的方法、它们作为药物的应用以及含有它们的药物组合物。

在日本申请 J 48087030 中叙述了 3-苯基-2-乙内酰硫脲类，它们具有抑制某些植物发芽的作用。

在法国专利 2,329,276 中叙述了咪唑烷类，它们具有抗雄激素的活性。但是该专利的产物不同于本专利申请的产物。

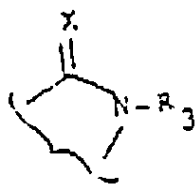
因此，本发明是关于具有通式 (I) 的产物，



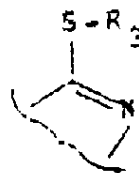
其中 R_1 代表氟基、硝基或卤原子，

R_2 代表三氟甲基或卤原子，

基团 - A - B - 系选自以下基团，



和



其中 X 代表氧或硫原子， R_3 系选自以下基团：

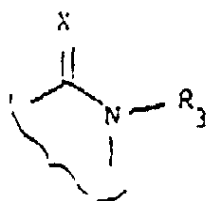
——氢原子，

——最多有 12 个碳原子的烷基、链烯基、炔基、芳基或芳烷基，这些基团可任意地由 1 个或多个选自以下的取代基取代：羟基、卤素、巯基、氰基、最多有 7 个碳原子的酰基或酰氧基、任意取代的 S-芳基（其中硫原子可任意地被氧化为亚砷或砷的形式）、游离的或酯化的或酰胺化了的或成盐的羧基、氨基、一或二烷基氨基或者三至六元并含有 1 个或多个选自硫、氧或氮的杂原子的杂环基；

上述烷基、链烯基或炔基还可以任意地由 1 个或多个氧、氮或硫原子断开，其中的硫原子可任意地被氧化为亚砷或砷形式，

上述芳基和芳烷基还可以任意地由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、链烯氧基、炔氧基或三氟甲基取代，

Y 代表氧或硫原子或 $=NH$ 基团，但下面的产物除外：其中
— A — B — 代表下式基团，



其中 X 代表氧原子，R₃ 代表氢原子，Y 代表氧原子或 NH 基团，R₂ 代表卤原子或三氟甲基，R₁ 代表硝基或卤原子。

对于 R₃ 所采用的定义，应用的定义可以具有以下的含义。

最多有 12 个碳原子的烷基意指例如直链或带支链的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基、异己基、仲己基、叔己基、庚基、辛基、癸基、十一烷基或十二烷基。

优选的是最多有 4 个碳原子的烷基，尤其是甲基、乙基、丙基和异丙基。

最多有 12 个碳原子的链烯基意指例如下述基团：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。

优选的是最多有 4 个碳原子的链烯基，尤其是乙烯基或烯丙基。

最多有 12 个碳原子的炔基意指例如下述基团：乙炔基、炔丙基、丁炔基、戊炔基或己炔基。

优选的是最多有 4 个碳原子的炔基，尤其是乙炔基和炔丙基。

芳基意指碳环芳基，例如苯基或萘基，或意指含 1 个或多个最好选自氧、硫和氮的杂原子的五或六元杂环芳基。在五元杂环芳基中可提及的有呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、咪唑基、噻二唑基、吡唑基和异噻唑基。

在六元杂环芳基中可提及的有吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基。

在稠合的芳基中可提及的有吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或喹啉基。

优选苯基。

芳烷基意指由以上所述烷基与芳基组合得到的基团。

优选苄基或苯乙基。

当然，卤素意指氟、氯、溴或碘原子。

优选氟、氯或溴原子。

作为由 1 个或多个卤素取代的烷基的具体实例，可提及的有一氟甲基、一氯甲基、一溴甲基、一碘甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基和三氟甲基。

作为取代的芳基或芳烷基的具体实例，可提及的有其中对位由氟原子、或由甲氧基或三氟甲基取代的苯基。

酰基优选意指最多有 7 个碳原子的基团，如乙酰基、丙酰基、丁酰基或苯甲酰基，但是也可以指戊酰基、己酰基、丙烯酰基、巴豆酰基或氨基甲酰基，还有甲酰基。

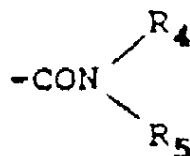
酰氧基意指其中酰基为上述酰基的酰氧基，例如乙酰氧基或丙酰氧基。

酯化的羧基意指例如烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基或叔丁氧基羰基。

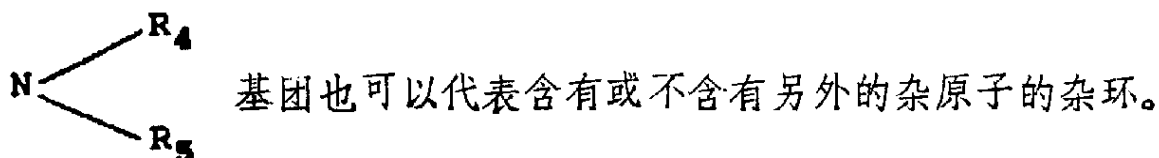
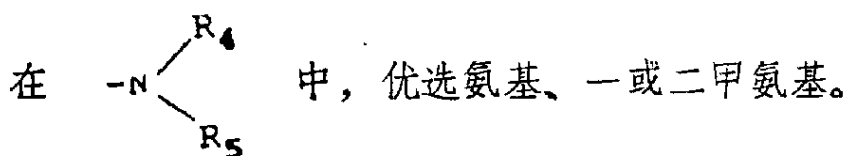
还可提及的有与容易裂解的酯基形成的基团，例如甲氧基甲基或乙氧基甲基；酰氧基烷基，如新戊酰氧基甲基、新戊酰氧基乙基、乙酰氧基甲基或乙酰氧基乙基；烷氧基羰氧基烷基，如甲氧基羰氧基甲基或乙基，或异丙氧基羰氧基甲基或乙基。

在例如欧洲专利 EP 0 , 034 , 536 中可以找到上述酯基的明细表。

酰胺化的羧基意指下述类型的基团，



其中 R_4 和 R_5 可以相同或不同，它们代表氢原子或有 1~4 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。



该杂环可以为吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、哌啶子基、吗啉代和哌嗪基。优选哌啶子基和吗啉代。

成盐的羧基意指例如与相当量的钠、钾、锂、钙、镁或铵形成的盐。还有与有机碱如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺或三乙胺形成的盐。优选钠盐。

烷氨基意指甲氨基、乙氨基、丙氨基或直链或支链的丁氨基。优选最多有 4 个碳原子的烷基；该烷基可以选自上述的烷基。

二烷氨基意指例如二甲氨基、二乙氨基或甲基乙基氨基。如以上所述，在上面所列的烷基中优选最多有 4 个碳原子的烷基。

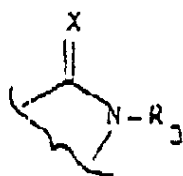
含有 1 个或多个杂原子的杂环基意指例如饱和的单环杂环基，如

环氧乙烷基、一氧戊环基、二氧戊环基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啉基、哌嗪基或吗啉基。

由选自硫、氧或氮杂原子任意间断的烷基、链烯基或炔基意指在其结构中含有 1 个或多个相同或不同的上述原子的基团。这些杂原子显然不能位于该基团的末端。该基团的例子有烷氧基烷基，如甲氧基甲基或甲氧基乙基，或者烷氧基烷氧基烷基，如甲氧基乙氧基甲基。

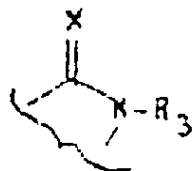
当式 (I) 产物含有可以用酸成盐的氨基时，显然这些酸性盐也是本发明的部分。该盐的例子有与盐酸、甲磺酸生成的盐。

本发明尤其涉及上面定义的式 (I) 产物，其中 X 代表氧原子，但下面的产物除外：其中 - A - B - 代表下式基团，



其中 X 代表氧原子，而 R₃ 代表氢原子，R₂ 代表卤原子或三氟甲基，并且 R₁ 代表硝基或卤原子。

在上述产物中，本发明尤其涉及其中基团 - A - B - 代表下式基团的化合物，



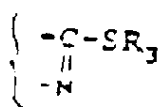
这里 X 代表硫原子，R₃ 的定义同上。

在上述产物中，本发明尤其涉及下面的化合物：其中 R₃ 代表氢

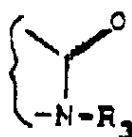
原子或最多有 4 个碳原子并且可由羟基任意取代的烷基。

在上述产物中，本发明特别涉及其中 R_1 代表氰基或卤原子（尤其是氯原子）的化合物。

本发明特别涉及上面定义的式 (I) 产物，其中基团 $-A-B-$ 代表下式基团：

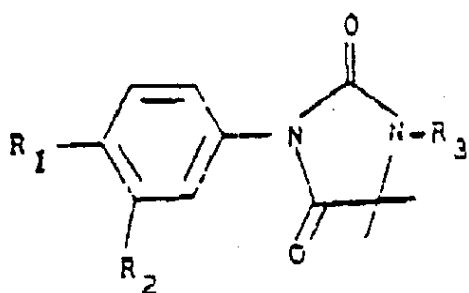


或下式基团，



其中 R_3 代表最多有 4 个碳原子的烷基或链烯基，或者代表任意取代的芳烷基。

此外，本发明还涉及上面定义的式 (I) 产物及相应的式 (I') 产物，



(I')

其中 R_1 、 R_2 和 R_3 的定义同上，但下面的产物除外：其中 R_1 代表硝基， R_2 代表三氟甲基和 R_3 代表氢原子。

在上述产物中，本发明还涉及上面定义的式 (I) 产物，其中 R_1 代表硝基， R_2 代表最多有 4 个碳原子并且任意地由游离的、酯化的或成盐的羧基取代的烷基或链烯基。

在本发明的优选产物中，上面定义的式 (I) 产物及其名称更明确地叙述如下：

4 - (5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 3, 4, 4 - 三甲基 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - (三氟甲基) 苜腈

4 - (4, 4 - 二甲基 - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - (三氟甲基) 苜腈

4 - [4, 4 - 二甲基 - 3 - (2 - 羟乙基) - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基] - 2 - (三氟甲基) 苜腈

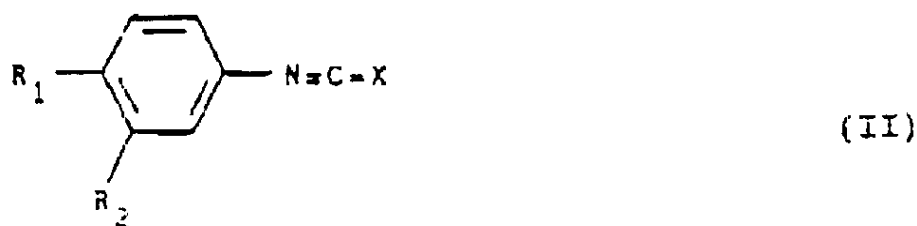
3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 2 - 硫代 - 1, 5, 5 - 三甲基 - 4 - 咪唑烷酮

1 - (4 - 硝基 - 3 - (三氟甲基) 苯基) - 3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 咪唑烷二酮

4 - [[4, 5 - 二氢 - 4, 4 - 二甲基 - 5 - 氧代 - 2 - (苯基甲基) 硫] - 1 H - 咪唑 - 1 - 基] - 2 - (三氟甲基) 苜腈

本发明还涉及制备上面定义的通式 (I) 产物的方法，该方法的特征在于：

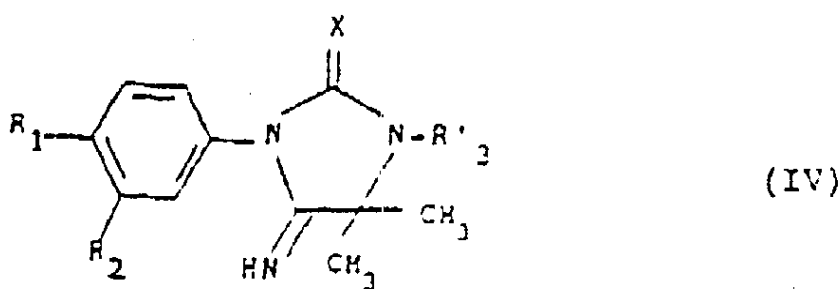
或者在叔碱存在下使式 (II) 产物与式 (III) 产物反应，得到式 (IV) 产物，



式(II)中 R_1 、 R_2 和 X 的定义同上,



式(III)中 R_3' 与上述 R_3 的定义相同, 其中可能的活性官能团任意地被保护, 并且很显然, 如果 R_1 代表硝基或卤原子, 并且如果 R_2 代表卤原子或 CF_3 和 X 代表氧原子, 那么 R_3' 不能代表氢原子,



其中 R_1 、 R_2 、 X 和 R_3' 的定义同上,

如果需要, 可以按任一顺序使式(IV)产物进行一步或多步下述反应,

- a) 脱去 R_3' 可能带有的保护基团;
- b) 将 $>C=NH$ 基团水解为酮官能团, 如果需要, 将 $>C=S$

基团转变成 $>C=O$ 基团；

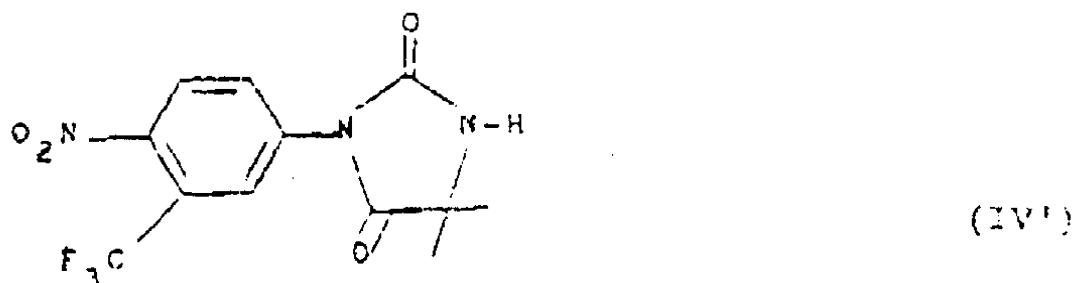
c) 将 1 个或 1 个以上的 $>C=O$ 基团转变成 $>C=C$ 基团；

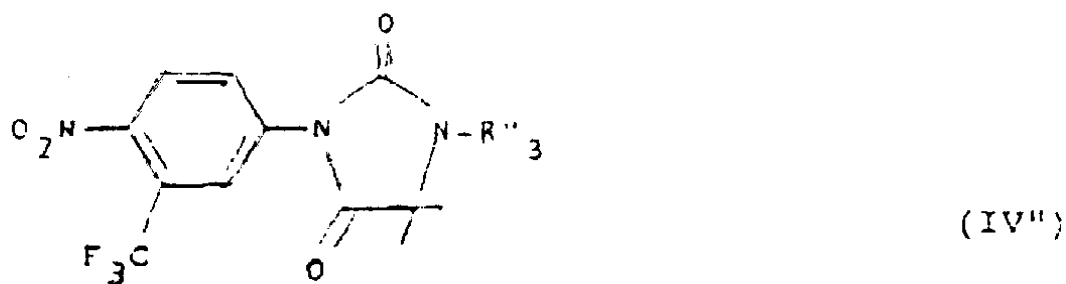
d) 使其中 R_3' 代表氢原子的式 (N) 产物与式 $Hal-R_3''$ 试剂 (其中 R_3'' 的定义同 R_3' ，但氢除外，并且 Hal 代表卤原子) 反应，并且在将 $>C=NH$ 基团水解为酮官能团之后得到式 (I) 产物，其中基团 $-A-B-$ 代表下式基团，



其中 R_3'' 的定义同上，并且如果需要，用脱去 R_3'' 可能带有的保护基的试剂与上述产物反应，或者，如果需要，用酯化剂、酰胺化剂或成盐剂作用，

或者使式 $Hal-R_3''$ 试剂 (其中 Hal 和 R_3'' 的定义同上) 与式 (N') 产物反应，得到式 (N'') 产物，





如果必要或需要，使式 (IV'') 产物以任一顺序进行下述一步或多步反应：

a) 脱去 R''' 可能带有的保护基，然后如果需要，用酯化剂、酰胺化剂或成盐剂进行作用；

b) 将 1 个或 1 个以上的 $>C=O$ 基团转变为 $>C=S$ 基团。

式 (IV) 产物与式 (IV') 产物的反应最好在有机溶剂如四氢呋喃或二氯乙烷中进行，但也可以应用乙醚或异丙醚。

上述反应于叔碱如三乙胺或吡啶或甲基乙基吡啶存在下进行。

在式 (IV) 或 (IV') 产物中 R''' 可能含有的和任意保护的活性官能团是羟基或氨基官能团。应用普遍的保护基保护这些官能团。氨基保护基有例如叔丁基、叔戊基、三氯乙酰基、氯乙酰基、二苯甲基、三苯甲基、甲酰基或苄氧基羰基。

羟基保护基有例如甲酰基、氯乙酰基、四氢吡喃基、三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基。

很显然，上面列出的保护基不是限制性的，也可以应用其他的保护基，例如在肽化学中已知的保护基。例如在法国专利

BF 2, 499, 995 中可以找到上述保护基的明细表，并将该文献

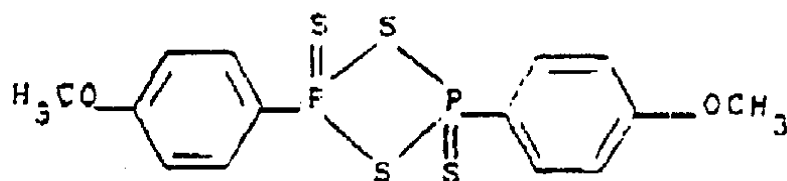
收编在本申请中作为参考。

按上述专利 BF 2, 499, 995 所述的方法脱去保护基。脱去保护基较好的方法是用选自盐酸、苯磺酸或对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸的酸进行水解。优先选用盐酸。

用酸(如稀盐酸)于例如回流下将 $>C=NH$ 水解为酮基也是较好的方法。

当将也含有 $>C=S$ 基团的分子中其 $>C=NH$ 基团水解为酮基时, 该反应也会将 $>C=S$ 基团转变为 $>C=O$ 基团。然后, 可以将分子中 R_3 任意含有的游离 OH 基团转变成 CH 基团。

应用下式所示的 Lawesson 试剂可以将 1 个或 1 个以上的 $>C=O$ 基团转变成 $>C=S$ 基团,



Lawesson 试剂是市场上可以买到的产品, 例如由 Fluka 公司出售, 它的应用已有介绍, 例如参见 Bull. Soc. Chim. Belg. Vol. 87, No. 3, (1987) P. 229。

当希望将 2 个 $>C=O$ 官能团转变为 2 个 $>C=S$ 官能团时, 该反应在过量的 Lawesson 试剂存在下进行。当从含有 $>C=S$ 官能团和 $>C=O$ 官能团的分子开始, 并希望将其中所述的 $>C=O$ 官能团转变为 $>C=S$ 官能团时, 应用上述相同的方法。

另一方面, 当从含有 2 个 $>C=O$ 官能团的分子开始并希望得到

其中仅含有1个 $>C=S$ 官能团的产物时，该反应在不足量的 Lawesson 试剂存在下进行。于是通常得到3个产物的混合物：2个产物各自含有1个 $>C=O$ 官能团和1个 $>C=S$ 官能团，以及含有2个 $>C=S$ 官能团的产物。然后将上述产物用常用的方法（如层析法）进行分离。

式 $Hal-R_3''$ 试剂对式（N）或（N'）产物的作用在强碱（如氢氧化钠或氢氧化钾）存在下进行。该反应可以在季铵盐和叔丁铵盐存在下，于相转移的条件下进行。

取代基 R_3'' 带有的保护基可以是例如上述的 R_3 的保护基之一。脱去保护基的反应在上述条件下进行。

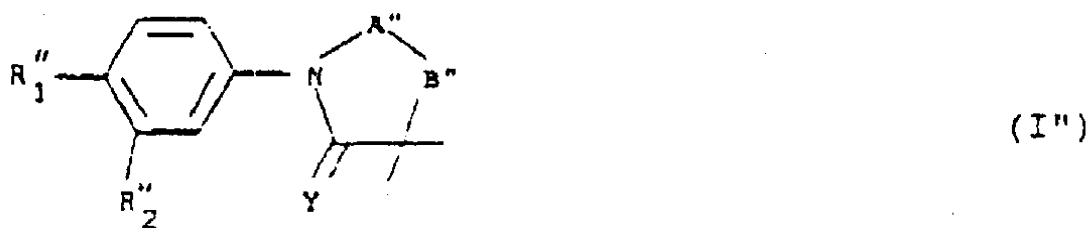
在以下实例中叙述了用盐酸脱去叔丁基二甲基甲硅烷基的实例。

其中 R_3'' 含有游离OH基团的式（I）产物其酯化反应是在常规条件下进行的。酯化反应可以在碱如吡啶存在下应用例如酸或其官能衍生物如酸酐（例如乙酸酐）进行。

其中 R_3'' 代表COOH基团的式（I）产物任意的酯化反应或成盐反应在本技术领域专业人员熟知的常规条件下进行。

其中 R_3'' 含有COOH基团的式（I）产物任意的酰胺化反应在常规的条件下进行。酰胺化作用可以应用伯胺或仲胺与酸的官能衍生物，例如对称的酸酐或混合酸酐进行反应。

本发明还涉及制备式（I''）产物的方法，



其中 R_1'' 、 R_2'' 和 $-A''-B''-$ 的定义同上述的 R_1 、 R_2 和 $-A-B-$ ，很显然，如果 $-A''-B''-$ 代表 $-CO-N(R_3''')$ 基团（其中 R_3''' 代表氢原子或最多有 7 个碳原子的直链或支链的烷基），并且 Y 代表氧原子，那么 R_1'' 代表氰基，该方法的特征在于使式 (V) 产物与式 (VI) 产物反应，该反应在催化剂存在下进行，并且如果合适，该反应在溶剂存在下进行，



式 (V) 中 R_1'' 和 R_2'' 的定义同上， Hal 代表卤原子，



式 (VI) 中 $-A''-B''-$ 和 Y 的定义同上。

就式 (V) 产物而论，术语 Hal 代表氯原子较好，但也可以代表溴或碘原子。

催化剂的作用或许是吸收放出来的卤化氢，从而促进了式 (V) 产物与式 (VI) 产物的缩合，以便得到所需要的产物。

更确切地讲，本发明涉及上述方法，其中催化剂为天然形式的或

氧化形式的金属，或为碱。

所用的催化剂可以是天然形式、金属氧化物形式或者为金属盐形式的金属。催化剂也可以是碱。当所用的催化剂为金属时，该金属可以是铜或镍。

金属盐可以是氯化物或乙酸盐。

当催化剂为碱时，该碱可以是例如碳酸钠或碳酸钾，如果需要，可以向反应混合物中加入二甲基亚砷。

更确切地讲，本发明涉及上述方法，其中催化剂系选自氧化亚铜、氧化铜、天然形式的铜和碱如碳酸钠或碳酸钾。

用作为催化剂的天然形式的铜为粉状的较好。

本发明尤其涉及上述方法，其中催化剂为氧化亚铜。

所用的溶剂优先选用高沸点的醚类，如二苯基醚、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚以及二甲亚砷，但也可以是例如高沸点的油，如石蜡油或凡士林。

本发明特别涉及上述方法，该方法的特征在于该反应在醚类溶剂如二苯醚、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚或二甲亚砷存在下进行。

本发明还特别涉及上述方法，其中所用的溶剂为二苯醚或三甘醇二甲醚。

制备上面定义的所需产物的方法可以在压力下，或者在常压下，于合适升高的温度下进行。

因此，本发明涉及上述方法，该方法的特征在于，反应在高于 100°C ，并且最好在高于 150°C 的温度下进行。

更确切地讲，本发明涉及上述方法，该方法的特征在于反应进行 2 小时以上。

非常确切地讲，本发明涉及上述方法，该方法的特征在于，反应在氧化亚铜存在下，于三甘醇二甲醚中，在高于或等于 200°C 的温度下进行，反应时间为 3 小时以上。

本发明的产物具有重要的药理性质，具体讲，已经证明它们具有抑制外周受体的雄性激素的作用。

试验部分详细叙述了本发明产物的抗雄性激素的作用。

由于具有抗雄性激素的作用，因此本发明产物在治疗上可以用于成年人，而不必担心化学阉割的某些影响。

上述特性使本发明通式 (I) 产物可以作为药物用于治疗腺瘤和前列腺瘤以及前列腺肥大。

上述特性还使本发明通式 (I) 产物可以用于治疗其中包括细胞 (尤其雄激素受体) 的良性肿瘤或恶性肿瘤。主要可治疗乳房癌、脑癌、皮肤癌和卵巢癌，特别是也可治疗膀胱癌、淋巴系统癌、肾癌和肝癌。

还发现，本发明的通式 (I) 产物可用于治疗多毛症、痤疮、皮脂溢、产生雄性征的秃发及过度多毛。

本发明的通式 (I) 产物也可以用于兽医领域。

因此，本发明还涉及以药剂的方式服用药学上适用的通式 (I) 产物。

本发明尤其涉及以药剂的方式服用下列名称的产物。

4 - (5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 3 , 4 , 4 - 三甲基 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - (三氟甲基) 苜腈

4 - (4 , 4 - 二甲基 - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - (三氟甲基) 苜腈

4 - [4, 4 - 二甲基 - 3 - (2 - 羟乙基) - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基] - 2 - (三氟甲基) 苄腈

3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 2 - 硫代 - 1, 5, 5 - 三甲基 - 4 - 咪唑烷酮

1 - (4 - 硝基 - 3 - (三氟甲基) 苯基) - 3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 咪唑烷二酮

4 - [[4, 5 - 二氢 - 4, 4 - 二甲基 - 5 - 氧代 - 2 - (苯基甲基) 硫] - 1 H - 咪唑 - 1 - 基] - 2 - (三氟甲基) 苄腈

本发明产物可以通过非经胃肠道、口含、经舌、直肠或局部途径给药。

本发明还涉及药物组合物，该组合物的特征在于含有至少 1 种通式 (I) 化合物作为有效成分。

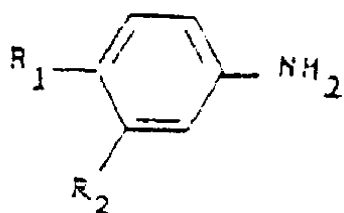
本发明还涉及制备药物组合物的方法，其特征在于将至少 1 种通式 (I) 化合物作为有效成分。

上述组合物可以为溶液或可注射的混悬液、片剂、包衣片、胶囊、糖浆剂、栓剂、乳油、软膏和洗涤剂的形式。可以根据常用的方法制备上述药用形式。可以将有效成分掺到上述组合物常用的赋形剂如水或非水的载体、滑石、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可脂、来源于动物或植物的脂肪、石蜡衍生物、二醇类、各种湿润剂、分散剂、乳化剂和防腐剂中。

常用的剂量例如人经口给药，可以每天 10 mg ~ 500 mg，常用剂量可以根据需治疗的对象和所述的疾病进行变动。

用作本发明起始物的式 (II) 产物可以按下法制得：当 X 代表氧原子时用光气，或者当 X 代表硫原子时用硫光气，与相应的式 (A)

胺反应。



(A)

在下面实验部分给出上述制备方法的实例。该类型的产物在法国专利 BF 2, 329, 276 中也已经叙述。

在欧洲专利 EP 0, 002, 892 或法国专利 BF 2, 142, 804 中叙述了式 (A) 的胺。

式 (III) 产物是已知的, 或者可以根据 J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841 所述方法, 以相应的氰醇为起始原料进行制备。

其中 R_3' 不是氢原子的式 (III) 产物可以按下法制得: 在上述对 $\text{R}_3''\text{Hal}$ 与式 (M) 产物反应时所述的条件下, 使式 $\text{R}_3''\text{Hal}$ 产物与 2-氰基-2-氨基丙烷作用。该类型的制备实例在下述参考文献中已有叙述: Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54 (8), 2248 (1989)。

式 (M') 产物在法国专利 BF 2, 329, 276 中已有叙述。

为制备本发明式 (I) 产物所涉及的式 (V) 和 (VI) 起始原料是已知的, 并且市场上可以买得到, 或者可以按照本技术领域专业人员熟知的方法进行制备。

式 (VI) 产物的制备方法具体讲在下述出版的杂志或公开的专利中已有叙述:

Zhur. Preklad. Khim. 28, 969~75 (1955) (CA 50,

4881 a, 1956)

Tetrahedron 43, 1753 (1987)

J. Org. 52, 2407 (1987)

Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)

J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)

德国专利 DRP 637, 318 (1935)

欧洲专利 EP 0, 130, 875

日本专利 JP 81/121, 524

式(VI)产物是乙内酰脲的衍生物,它在文献中被广泛地应用和叙述,例子见下述论文:

J. Pharm. Pharmacol., 67, vol. 19 (4), P. 209
- 16 (1967)

J. Chem. Soc., 74, (2), P. 219 - 21 (1972)

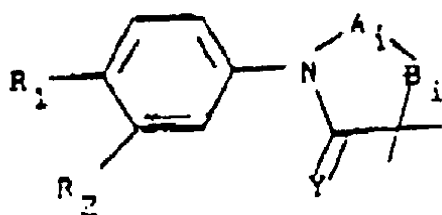
Khim. Farm. Zh. 67, vol. 1 (5) P. 51 - 2

德国专利 2, 217, 914

欧洲专利 0, 091, 596

J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 74 (2), P. 48,
P. 219 - 21

本发明还涉及作为新的工业产物,尤其是作为制备通式(I)产物中间体的新工业产物的式(Mi)产物,

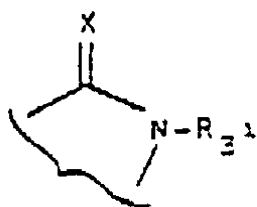


(IVi)

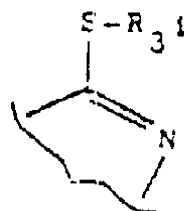
其中 R_1 、 R_2 和 Y 的定义同上，并且基团



系选自下式基团，



和



其中 X 代表氧或硫原子， R_{3i} 系选自含有被保护的活性官能团的 R_3 。

在被保护的活性官能团中有羟基和氨基官能团。这些官能团可以按上述对取代基 R_3 所述的那样被保护。

下述实例详细叙述了本发明，但不是对本发明的限制。

实例 1 1-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基-3,4,4-三甲基咪唑烷-2,5-二酮

在 23°C 和 26°C 之间将 3.17 g 1-(3'-三氟甲基-4-硝基苯基)-4,4-二甲基咪唑啉-2,5-二酮(按照法国专利 2,329,276 的方法制备)和 32 cm^3 二甲基甲酰胺组成的溶液加到 492 mg 50% 氢氧化钠(在油中)和 3 cm^3 二甲基甲酰胺组成的悬浮液中，混合物搅拌 15 分钟，向其中加入 0.7 cm^3 甲基

碘在 2 cm³ 二甲基甲酰胺中的溶液。在 24°C 和 28°C 之间将混合物搅拌 25 分钟，然后倒入 200 g 1 : 1 水和冰的混合物中。该混合物用乙醚萃取，用饱和的氯化钠水溶液洗涤，干燥，过滤并在减压下蒸发至干，得到 3.6 g 所需产物，m.p. 116°C。

用异丙醇重结晶，得到 2.73 g 期望产物的分析样品，
m.p. = 116°C

元素分析 C₁₃H₁₂F₃N₃O₄ = 331.25

计算值：C% 47.14 H% 3.65 F% 17.20 N% 12.68

实测值 47.0 3.5 17.1 12.5

红外光谱 (CHCl₃)

C=O (1780, 1727 cm⁻¹)

芳族 (1615, 1596, 1497 cm⁻¹)

NO₂ (1545, 1357 cm⁻¹)

实例 2 5, 5-二甲基-1-乙基-3-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2, 4-二酮

按实例 1 的方法，以法国专利 2, 329, 276 所述方法制备的 1 g 1-(3'-三氟甲基-4'-硝基苯基)-4, 4-二甲基咪唑啉-2, 5-二酮为起始原料，与 0.33 cm³ 乙基碘和 166 mg 50% 氢氧化钠 (在油中) 反应，得到 1.19 g 所需产物，m.p. = 110~111°C。上述产物用异丙醇重结晶，得到 934 mg 期望的产物，m.p. = 110~111°C。

元素分析 $C_{14}H_{14}F_3N_3O_4 = 345.28$

计算值: C% 48.70 H% 4.09 F% 16.51 N% 12.17

实测值 48.6 4.0 16.8 12.1

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=O (1777 cm^{-1} , 1724 (F))

NO_2 (1545 , 1356 cm^{-1})

芳族 (1614 , 1596 , 1497 cm^{-1})

实例 3 5, 5-二甲基-3-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)-1-丙基咪唑烷-2, 4-二酮

按实例 1 的方法, 以 1 g 1-(3'-三氟甲基-4-硝基苯基)-4, 4-二甲基咪唑啉-2, 5-二酮(按照法国专利 2, 329, 276 的方法制备)为起始原料, 与 155 mg 50% 氢氧化钠(在油中)和 0.35 cm^3 1-碘丙烷反应。经硅胶层析, 用丙酮/二氯甲烷(1: 99)洗脱后得到 1.087 g 粗产物(m.p. = 102°C)。用异丙醇重结晶后得到 945 mg 所需产物(m.p. = 102°C)。

元素分析 $C_{15}H_{16}F_3N_3O_4 = 359.31$

计算值: C% 50.14 H% 4.49 F% 15.86 N% 11.69

实测值 50.1 4.4 15.9 11.5

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=O (1778 , 1724 cm^{-1})

NO_2 (1544 , 1358 cm^{-1})

芳族 (1615 , 1596 , 1497 cm^{-1})

实例 4 5, 5-二甲基-1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基-3-三氟甲基)苯基)咪唑烷-2, 4-二酮

按实例 1 的方法, 以 1 g 1-(3'-三氟甲基-4-硝基苯基)-4, 4-二甲基咪唑啉-2, 5-二酮(按照法国专利 2, 329, 276 的方法制备)为起始原料, 于 50°C 与 166 mg 50% 氢氧化钠(在油中)和 0.4 cm³ 2-碘丙烷反应 18 小时。经硅胶层析(用二氯甲烷/丙酮(99:1)洗脱)后得到 685 mg 期望的产物, m.p. = 130°C。该产物用异丙醇重结晶, 得到 661 mg 所需产物, m.p. = 130°C。

元素分析 C₁₅H₁₆F₃N₃O₄ = 359.31

计算值 C% 50.14 H% 4.49 F% 15.86 N% 11.69

实测值 50.1 4.4 16.2 11.6

红外光谱 (CHCl₃)

C=O (1779, 1771, 1723 cm⁻¹)

NO₂ (1544, 1361 cm⁻¹)

芳族 (1615, 1596, 1497 cm⁻¹)

实例 5 5, 5-二甲基-3-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-丙烯基)咪唑烷-2, 4-二酮

按实例 1 的方法, 以 1 g 1-(3'-三氟甲基-4-硝基苯基)-4, 4-二甲基咪唑啉-2, 5-二酮(按照法国专利 2, 329, 276 的方法制备)为起始原料, 与 166 mg 50% 氢氧化钠(在油中)和 0.35 cm³ 烯丙基溴反应, 经硅胶层析, 用二氯甲烷/丙酮(99:1)洗脱后得到 1.19 g 产物, 用异丙醇重结晶得到 1.01 g 所需产物, m.p. = 105°C。

元素分析 $C_{15}H_{14}F_3N_3O_4 = 357.29$

计算值 C% 50.42 H% 3.95 F% 15.95 N% 11.76

实测值 50.4 3.8 15.8 11.7

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=O (1779, 1724 cm^{-1})

NO₂ (1545, 1358 cm^{-1})

芳族 (1615, 1596, 1497 cm^{-1})

CH=CH₂ (1643, 930 cm^{-1})

实例 6 5, 5-二甲基-3-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基苯基咪唑烷-2, 4-二酮

按实例 1 的方法, 以 2 g 1-(3'-三氟甲基-4-硝基苯基)-4, 4-二甲基咪唑啉-2, 5-二酮 (按照法国专利 2, 329, 276 的方法制备) 为起始原料, 与 332 mg 5% 氢氧化钠 (在油中) 和 0.71 cm^3 苄基溴反应。经硅胶层析, 用二氯甲烷/丙酮 (99: 1) 洗脱后得到 2.375 g 产物, 用异丙醇重结晶得到 2.165 g 所需产物, m.p. = 99°C。

元素分析 $C_{19}H_{16}N_3F_3O_4 = 407.3$

计算值 C% 56.02 H% 3.96 N% 10.31 F% 14.00

实测值 56.1 3.8 10.2 13.9

红外光谱

C=O (1799 cm^{-1} (m), 1723 cm^{-1} (F))

芳族 (1608 cm^{-1})

+ (1594 cm^{-1} (m))

NO₂ (1545 cm^{-1} (F))

(1497 cm^{-1})

实例7 4-(4,4-二甲基-5-亚氨基-2-氧代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

在5℃将6.6g 2-三氟甲基苄腈-4-异氰酸酯(用下文所示方法制备)在10 cm³ 二氯甲烷中的溶液加到2.63g 2-氨基-2-氰基丙烷、36 cm³ 1,2-二氯乙烷和0.9 cm³ 三乙胺组成的溶液中。混合物于室温搅拌16小时。将其蒸发至干,残余物(7.7g)经硅胶层析,用二氯甲烷/丙酮(85:15)洗脱,得到3.54g期望的产物, m.p. = 228℃。

将300 mg 上述产物用异丙醇重结晶,得到267 mg 所需产物的分析样品, m.p. = 228℃。

元素分析 C₁₃H₁₁F₃N₄O = 296.25

计算值 C% 52.71 H% 3.74 F% 19.24 N% 18.91

实测值 52.7 3.6 19.1 18.6

红外光谱 (液体石蜡法)

NH/OH (3340, 3290 cm⁻¹)

C≡N 2240 cm⁻¹

C=O 1760 cm⁻¹

C=N 1655 cm⁻¹

芳族 (1606, 1570, 1502 cm⁻¹)

制备2-三氟甲基苄腈-4-异氰酸酯:

将10g 4-氰基-3-三氟甲基苯胺(按照欧洲专利 EP 0,002,892 所述的方法制备)溶于30 cm³ 乙酸乙酯中,于0~5℃在20分钟内将该溶液加到33.6 cm³ 1.93 M 光气的甲苯溶液中。混合物于0℃和5℃之间搅拌30分钟,然后使其升温

至 25 °C。将其加热直至蒸馏，用甲苯补充因蒸馏而减少的体积，直至蒸馏温度升至 110 °C。然后将冷凝管改装成回流位置直至停止放出氯化氢（即 4 ½ 小时）。混合物恢复到室温，光亮、不溶的白色物质在氮气下经硫酸钠干燥，用甲苯洗涤 3 次，每次 10 cm³，然后在减压下蒸发至干。经 60 °C 加热 1 小时，再将固体置于氩气中，得到 11.6 g 期望的产物，并用于以下步骤。

红外分析：

-N=C=O 2268 cm⁻¹

-CN 2233 cm⁻¹

实例 8 4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

将 2.76 g 实例 7 制得的产物和浓度为浓盐酸 1/2 的盐酸 60 cm³ 组成的悬浮液加热回流 35 分钟。混合物倒入 100 g 冰水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤，干燥并蒸发至干。得到 2.70 g 所需产物，m.p. = 210 °C。

400 mg 上述产物用异丙醇重结晶，得到 383 mg 期望产物的分析样品，m.p. = 210 ~ 211 °C。

元素分析 C₁₃H₁₀F₃N₃O₂ = 297.24

计算值 C% 52.53 H% 3.39 F% 19.17 N% 14.14

实测值 52.4 3.2 19.4 13.9

红外光谱 (CHCl₃)

C=N 2245 cm⁻¹

C=O (1788, 1722 cm⁻¹)

芳族 (1610, 1572, 1502 cm⁻¹)

NH (max) 3340 cm⁻¹

实例 9 3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-1-咪唑烷基乙酸

将 600 mg 实例 8 制得的产物在 6 cm³ 二甲基甲酰胺中的溶液加到 210 mg 氢氧化钠 (50% 在油中) 和 3 cm³ 二甲基甲酰胺组成的悬浮液中, 混合物搅拌 15 分钟, 然后加入 290 mg 溴乙酸, 混合物于室温搅拌 16 小时。加入 105 mg 氢氧化钠, 15 分钟后再加入 145 mg 溴乙酸。将混合物搅拌 30 分钟, 倒入由 50 cm³ 水和 5 cm³ 2 N 盐酸组成的溶液中。混合物用乙醚萃取, 用饱和的氯化钠溶液洗涤, 干燥, 过滤并蒸发至干, 得到 1.22 g 粗产物, 经硅胶层析, 用二氯甲烷/甲醇/乙酸 (90 : 10 : 0.5) 洗脱, 得到 367 mg 所需产物。

红外光谱 C=N 2238 cm⁻¹

乙内酰脲和酸: C=O (1784, 1725, 1710 cm⁻¹)

芳族 (1616, 1580, 1508 cm⁻¹)

紫外

EtOH HCl 0.1 N	max 258 nm	ε	= 13300
	infl 277 nm	ε	= 5000
	infl 285 nm	ε	= 2600

EtOH NaOH 0.1 N	max 287 nm	ε	= 19100
	max 342 nm	ε	= 1900

实例 10 3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-1-咪唑烷基乙酸乙酯

将 600 mg 实例 8 制得的产物在 6 cm³ 二甲基甲酰胺中的溶液加到 100 mg 50% 氢氧化钠 (在油中) 和 3 cm³ 二甲基甲酰胺组成的悬浮液中。混合物搅拌 15 分钟, 然后在不超过 30°C 的温度下缓慢地加入 0.25 cm³ 溴乙酸乙酯。将混合物搅拌 30 分钟, 并

倒入 50 g 水和冰 (1:1) 的混合物中, 加入 0.5 g 磷酸二氢钾, 混合物用乙醚萃取。有机相用水洗涤, 干燥并蒸发至干, 得到 1.1 g 粗产物, 经硅胶层析 (用二氯甲烷/丙酮 (97:3) 洗脱), 得到 709 mg 期望的产物, $m.p. = 152^{\circ}C$ 。

上述产物用异丙醇重结晶, 得到 667 mg 所需产物的分析样品, $m.p. = 152^{\circ}C$ 。

元素分析 $C_{17}H_{16}F_3N_3O_4 = 383.33$

计算值 C% 53.21 H% 4.21 F% 14.83 N% 10.96

实测值 53.3 4.0 14.9 10.8

红外光谱 ($CHCl_3$)

$C\equiv N$ 2225 cm^{-1}

咪唑烷 (1786, 1729 cm^{-1})

CO_2Et 1751 cm^{-1})

芳族 (1616, 1572, 1505 cm^{-1})

实例 11 4-(5-亚氨基-2-硫代-3,4,4-三甲基-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

a) 制备异氰酸酯

将 2.23 g 1-三氟甲基-4-氨基苄腈 (按照欧洲专利 EP 0,002,892 所述的方法制备) 缓慢地加到 22 cm^3 蒸馏水和 1 cm^3 硫光气组成的溶液中, 混合物搅拌 1 小时, 用氯仿萃取, 用盐水洗涤, 干燥并在减压下蒸发至干, 得到 3 g 产物, 用于制备亚胺。

b) 制备亚胺

3 g 上述产物与 1.33 cm^3 2-甲氨基-2-氰基丙烷、2.3

cm^3 四氢呋喃和 0.23 cm^3 三乙胺一起回流搅拌 40 分钟。将混合物蒸发至干，残余物 (3.07 g) 经硅胶层析 (洗脱剂：依次用环己烷 / 乙酸乙酯 (1 : 1) 和二氯甲烷 / 丙酮 (95 : 5) 洗脱)，得到 2.83 g 期望的产物，用异丙醇重结晶得到 2.63 g 所需产物，
 $\text{m.p.} = 173-174^\circ\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} = 326.35$

计算值 C% 51.53 H% 4.01 F% 17.17 N% 17.46 S% 9.82

实测值 51.7 3.9 17.2 17.2 9.9

红外光谱

C=NH (3308, 1679 cm^{-1})

C=S + 芳族 (1608, 1575, 1505, 1488 cm^{-1})

C=N 2230 cm^{-1}

$\text{CF}_3 = 1185 \text{ cm}^{-1}$

实例 12 4 - (5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 3, 4, 4 - 三甲基 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - 三氟甲基苄腈

将 2.21 g 实例 11 制得的产物和浓度为浓盐酸 1 / 2 的盐酸 44 cm^3 一起回流搅拌 1 小时。反应混合物倒入 200 g 水和冰 (1 : 1) 的混合物中，用二氯甲烷萃取，用饱和的氯化钠水溶液洗涤，干燥并蒸发至干，残余物经硅胶层析，用环己烷 / 乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱，得到 2.1 g 产物 ($\text{m.p.} = 171^\circ\text{C}$)，用异丙醇重结晶得到 1.99 g 所需产物， $\text{m.p.} = 171^\circ\text{C}$ 。

元素分析 $C_{14}H_{12}F_3N_3OS = 327.33$

计算值 C% 51.37 H% 3.69 F% 12.84 N% 17.41 S% 9.79

实测值 51.4 3.5 12.7 17.6 10.79

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=O (1761, 1756 cm^{-1})

芳族 (1610, 1578, 1505 cm^{-1})

C=N 2230 cm^{-1}

CF₃ 1178 cm^{-1}

实例 1 3 4-(2, 5-二硫代-3, 4, 4-三甲基-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

839g 实例 1 2 制得的产物与 518 mg Lawessen 试剂和 4.7 cm^3 甲苯一起回流搅拌 2 4 小时。将混合物在减压下蒸发至干, 得到 1.36 g 产物, 经硅胶层析, 依次用二氯甲烷/乙酸乙酯 (99: 1) 和环己烷/乙酸乙酯 (85: 15) 洗脱, 得到 783 mg 产物, 该产物用异丙醇重结晶得到 690 mg 所需产物,

m.p. = 211-212°C.

元素分析 $C_{14}H_{12}F_3N_3S_2 = 343.40$

计算值 C% 48.97 H% 3.52 F% 16.60 N% 12.24 S% 18.67

实测值 49.0 3.4 16.6 12.2 18.6

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=N 2230 cm^{-1}

芳族 + 共轭体系 (1612, 1582, 1508 cm^{-1})

CF₃ 1178 cm^{-1}

实例 1 4 4 - (4 , 4 - 二甲基 - 5 - 亚氨基 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - 三氟甲基苄腈

将 1 g 2 - 氨基 - 2 - 氰基丙烷和 1 cm³ 四氢呋喃加到 2.54 g 实例 1 1 a) 制得的产物与 20 cm³ 四氢呋喃和 0.2 cm³ 三乙胺组成的混合物中, 该混合物于室温下搅拌。将其蒸发至干, 残余物 (3.5g) 经硅胶层析, 依次用乙酸乙酯/环己烷 (7 : 3) 和环己烷/乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱, 得到 940 mg 所需产物, 其中 300 mg 产物用异丙醇重结晶, 得到 263 mg 产物, m.p. = 296°C.

元素分析 C₁₃H₁₁F₃N₄S = 312.32

计算值 C% 50.00 H% 3.55 F% 18.25 N% 17.94 S% 10.27

实测值 49.9 3.4 18.3 17.6 10.4

红外光谱 (液体石蜡法)

OH/NH 3260 cm⁻¹

C=N 2230 cm⁻¹

C=S 1764 cm⁻¹

芳族 + C=C (1612, 1575, 1530, 1501 cm⁻¹)

上述产物的新的制备方法是用 1, 2 - 二氯乙烷代替四氢呋喃。

析出不溶的期望产物。得到所需产物的产率为 60%。

实例 1 5 4 - (4 , 4 - 二甲基 - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基) - 2 - 三氟甲基苄腈

将 635 mg 实例 1 4 制得的产物和浓度稀释为浓盐酸 1 / 2 的盐酸 14 cm³ 一起回流搅拌 1 小时。混合物冷却后加入 100 cm³ 水, 将其用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 干燥并蒸发至干, 得到 600 mg 产物, 经硅胶层析, 用二氯甲烷/丙酮 (95 : 5) 洗脱, 得到 590 mg 期望的产物 (m.p. = 190 ~ 191°C), 用异丙醇重结

晶得到 490 mg 所需产物, m.p. = 190-191°C.

元素分析 $C_{13}H_{10}F_3N_3OS = 313.30$

计算值 C% 49.84 H% 3.22 F% 18.19 N% 13.41 S% 10.23

实测值 49.6 3.1 18.4 13.2 10.0

红外光谱 ($CHCl_3$)

=C-NH 3430 cm^{-1}

C=N 2230 cm^{-1}

C=O 1766 cm^{-1}

共轭体系 + 芳族 (1612, 1578, 1505 cm^{-1})

实例 16 5, 5-二甲基-3-(4-硝基-3-(三氟甲基)-
-苯基)-1-戊基咪唑烷-2, 4-二酮

按实例 1 的方法, 以 1 g 1-(3'-三氟甲基-4-硝基苯基)-
-4, 4-二甲基咪唑啉-2, 5-二酮 (按照法国专利
2, 329, 276 的方法制备) 为起始原料, 与 170 mg 氢化钠和
0.47 cm^3 1-溴丙烷反应, 经硅胶层析, 用二氯甲烷/环己烷
(8:2) 洗脱后得到 1.23 g 所需产物, 用异丙醇重结晶得到 995
mg 产物, m.p. = 84°C.

元素分析 $C_{17}H_{20}O_4F_3N_3 = 387.35$

计算值 C% 52.71 H% 5.20 F% 14.71 N% 10.85

实测值 52.8 5.1 14.8 10.7

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=O (1778, 1723 cm^{-1})

NO_2 (1544, 1360 cm^{-1})

实例 17 5, 5-二甲基-3-(4-硝基-3-(三氟甲基)-苯基)-1-壬基咪唑烷-2, 4-二酮

按实例 1 的方法, 以 1 g 1-(3'-三氟甲基-4-硝基苯基)-4, 4-二甲基咪唑啉-2, 5-二酮(按照法国专利 2, 329, 276 的方法制备)为起始原料, 与 170 mg 50% 氢氧化钠(在油中)和 0.7 cm³ 1-溴壬烷反应。经硅胶层析后得到 1.08 g 所需产物, m.p. = 63°C。

元素分析 C₂₁H₂₈O₄F₃N₃ = 443.46

计算值 C% 56.87 H% 6.36 F% 12.85 N% 9.48

实测值 57.0 6.5 12.8 9.5

红外光谱 (CHCl₃)

C=O (1788, 1723 cm⁻¹)

NO₂ (1544, 1359 cm⁻¹)

实例 18 4-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧化-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

按实例 1 的方法, 以 300g 按实例 8 所述方法制备的产物为起始原料, 得到 275 mg 期望的产物 (m.p. = 158°C)。

红外光谱 (CHCl₃):

C=O (1780, 1727 cm⁻¹)

芳族 (1615, 1574, 1505 cm⁻¹)

C=N: 2238 cm⁻¹

实例 19 4-(5-硫代-2-氧代-3, 4, 4-三甲基-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈(产物 A)

4-(5-氧代-2-硫代-3,4,4-三甲基-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈(产物B)

4-(2,5-二硫代-3,4,4-三甲基-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈(产物C)

将230 mg 实例18制得的产物与1.4 cm³ 甲苯和78 mg Lawesson 试剂组成的悬浮液加热回流9小时,放冷至室温,然后蒸发至干。得到的330 mg 产物经硅胶层析纯化(用二氯甲烷/丙酮(99:1)洗脱)。

按洗脱顺序得到如下产物:

46 mg 产物C ($R_f = 0.63$, m.p. = 210-211°C), 与实例13所述的产物相同。

26 mg 产物B ($R_f = 0.49$, m.p. = 170-171°C), 与实例12所述的产物相同。

42 mg 产物A ($R_f = 0.34$, m.p. = 194°C)。

产物A的物理分析:

红外光谱 (CHCl₃): C=O: 1760 cm⁻¹

-C≡N: 2235 cm⁻¹

芳族 (1615, 1580, 1508 cm⁻¹)

紫外光谱(乙醇)

max	228 nm	ε	= 19400
	256 nm	ε	= 12100
	298 nm	ε	= 8600
	390 nm	ε	= 70

实例 20 4-(4, 5-二氢-4, 4-二甲基-2-(甲硫基)-5-氧代-1H-咪唑-1-基)-2-三氟甲基苄腈

将 626 mg 实例 15 的产物在 6 cm³ 二甲基甲酰胺中的溶液加到 108 mg 50% 氢氧化钠 (在油中) 和 1.8 cm³ 二甲基甲酰胺组成的悬浮液中。当氢的放出停止后用 0.3 cm³ 二甲基甲酰胺进行洗涤, 并将混合物搅拌 10 分钟。然后向其中滴加 0.19 cm³ 甲基碘在 1 cm³ 二甲基甲酰胺中的溶液。

反应 45 分钟后将混合物倒入含有 0.5g 磷酸二氢钾的 50g 冰/水混合物中, 用乙醚萃取 4 次。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发至干。所得的 668 mg 产物经硅胶层析纯化 (用 CH₂Cl₂-AcOEt 95:5 洗脱)。

得到 640 mg 产物, 再经硅胶层析 (用环己烷-AcOEt 7:3 洗脱), 将其转入乙醚中之后得到 507 mg 所需产物, m.p. = 62°C。

红外光谱

C=O: 1747 cm⁻¹

C=N 和 芳族 (1614, 1581, 1569, 1503 cm⁻¹)

紫外光谱 (EtOH)

max 209 nm ε = 26000

infl 236 nm ε = 11500

infl 264 nm ε = 8700

实例 21 4-[4, 5-二氢-4, 4-二甲基-5-氧代-2-[(苯基甲基)硫]-1H-咪唑-1-基]-2-三氟甲基苄腈

313 mg 按实例 15 的方法制备的 4-(4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈溶于 3 cm³ 二甲基甲酰胺中, 在 5 分钟内将其加到 53 mg 氢氧化钠在 0.5 cm³ 二甲基甲酰胺的混悬液中。该混合物搅拌 10 分钟, 加入 0.1 cm³ 苄基溴, 混合物继续搅拌 30 分钟。将反应混合物倒入加有 500 mg 磷酸钾的冰水中, 用乙醚萃取, 有机相用盐水洗涤、干燥并蒸除溶剂。得到 450 mg 粗产物, 经硅胶层析(洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 97.5 : 2.5), 得到 316 mg 所需产物, R_F = 0.38。

元素分析

计算值	C% 59.54	H% 4.0	F% 14.12	N% 10.41
实测值	59.6	4.0	14.1	10.2

红外光谱 (CHCl₃)

C=O: 1746 cm⁻¹

C=N: 2236 cm⁻¹

共轭体系 + 芳族 1614, 1580, 1570, 1503, 1499 cm⁻¹

实例 22 4-[4,4-二甲基-3-(2-羟乙基)-5-亚氨基-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-三氟甲基苄腈

在 0.5 cm³ 三乙胺存在下, 将含有 2.11 g 由实例 11a) 制备的异氰酸酯、1.18 g 2-[(2-羟乙基)氨基]-2-甲基丙腈和 2,2-二甲基咪唑烷的混合物(8:2)以及 20 cm³ 四氢呋喃的溶液加热回流 30 分钟。蒸除溶剂, 残余物经硅胶层析(洗脱剂: 二氯甲烷/丙酮 95:5), 得到 1.26 g 粗产物和 686 mg N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-2,2-二甲基-3-

咪唑烷羧硫代酰胺。将 686 mg 该产物溶于 10 cm³ 乙酸乙酯中，加入 30 cm³ 环己烷，浓缩混合物至 4 cm³，过滤并干燥，得到 518 mg 另外的期望产物。粗产物溶于 20 cm³ 异丙醇，浓缩至 5 cm³，过滤并干燥。得到 1.04 g 期望的产物，M.p. = 181°C.

元素分析

计算值	C%	50.55	H%	4.24	F%	16.00	N%	15.72	S%	9.00
实测值		50.4		4.1		15.9		15.6		9.0

红外光谱 (CHCl₃)

OH: 3630 cm⁻¹

>=NH: 3314, 1677 cm⁻¹

C=N: 2230 cm⁻¹

芳族 1611, 1576, 1504 cm⁻¹

实例 2 2 的起始物 2 - [(2 - 羟乙基) 氨基] - 2 - 甲基丙腈的制备方法

在 20°C 和 30°C 之间向 12.3 cm³ 丙酮合氰化氢中滴加 8 cm³ 乙醇胺。将混合物搅拌 18 小时，在减压下蒸馏，得到 2.3 g 含期望产物和 2, 2 - 二甲基咪唑烷的混合物，并用于随后步骤。

实例 2 3 4 - [4, 4 - 二甲基 - 3 - (2 - 羟乙基) - 5 - 氧代 - 2 - 硫代 - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈 (产物 A) 和

4 - [4, 4 - 二甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 3 - (2 - 硫乙基) - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈 (产物 B)

在 7 cm³ 盐酸存在下，将 680 mg 实例 2 2 制得的产物置于

7 cm³ 水中，加热回流 10 分钟，混合物冷却至室温，用乙酸乙酯萃取，有机相用盐水洗涤、干燥并蒸除溶剂。残余物经硅胶层析后（洗脱剂：环己烷/乙酸乙酯 1:1），得到 119 mg 产物 B，即 2,5-二氧代-3-(2-巯乙基)衍生物，R_f 0.35，和 569 mg 产物 A，即 5-氧代-2-硫代-3-(2-羟乙基)衍生物，R_f = 0.14; m.p. ≈ 130°C

元素分析 C₁₅H₁₄F₃N₃O₂S = 357.36

理论值: C% 50.42 H% 3.95 F% 15.95 N% 11.76 S% 8.97

产物 A:

实测值: 50.7 4.0 15.7 11.5 9.1

产物 B:

实测值: 50.6 3.8 15.9 11.6 9.1

红外光谱 (CHCl₃)

产物 A:

OH : 3626 cm⁻¹

C=N : 2236 cm⁻¹

C=O : 1763 cm⁻¹

芳族: 1615, 1578, 1504 cm⁻¹

产物 B:

OH 无

C=N : 2228 cm⁻¹

C=O : 1780, 1726 cm⁻¹

芳族 : 1615, 1578, 1505 cm⁻¹

按照实例 1~23 所述的方法:

A) 应用实例 8 制备的 4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈和合适的试剂，制备以下实例化合物。

实例 2 4 4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-乙基-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

M.p. = 100-101°C.

元素分析 $C_{15}H_{14}F_3N_3O_2 = 325.29$

计算值 C% 55.39 H% 4.34 F% 17.52 N% 12.92

实测值: 55.7 4.3 17.6 12.8

红外光谱 (CHCl₃)

C=N : 2238 cm⁻¹

C=O : 1777, 1724 cm⁻¹

芳族: 1617, 1575, 1505 cm⁻¹

实例 2 5 4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-(2-丙烯基)-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

M.p. = 109-110°C.

元素分析 $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2 = 337.35$

计算值 C% 56.97 H% 4.18 F% 16.90 N% 12.46

实测值 57.0 4.1 16.2 12.3

红外光谱 (CHCl₃)

C=N : 2238 cm⁻¹

C=O : 1728, 1725 cm⁻¹

HC=CH₂ : 1645 cm⁻¹

芳族 : 1616, 1575, 1505 cm⁻¹

实例 2 6 4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-(苯基甲基)-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

M.p. = 98-99°C.

元素分析 $C_{20}H_{16}F_3N_3O_2 = 387.36$

计算值 C% 62.01 H% 4.16 F% 14.71 N% 10.85

实测值 62.0 4.1 14.7 10.8

红外光谱 ($CHCl_3$)

-C-NH : 3430 cm^{-1}

C=N : 2238 cm^{-1}

C=O : 1779, 1724 cm^{-1}

芳族 : 1615, 1605, 1575, 1504, 1497 cm^{-1}

实例 2 7 4 - [4, 4 - 二甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 3 - [(4 - 氟苯基) 甲基] - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

M.p. = 101-102°C.

元素分析 $C_{20}H_{15}F_4N_3O_2 = 405.35$

计算值 C% 59.26 H% 3.73 F% 18.75 N% 10.37

实测值 59.1 3.5 18.9 10.3

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=N : 2238 cm^{-1}

C=O : 1780, 1724 cm^{-1}

芳族 : 1615, 1612, 1505 cm^{-1}

实例 2 8 4 - [4, 4 - 二甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 3 - [(4 - 甲氧基苯基) 甲基] - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

M.p. = 95-96°C.

元素分析 $C_{21}H_{18}F_3N_3O_3 = 417.39$

计算值 C% 60.43 H% 4.35 F% 13.65 N% 10.07

实测值 59.1 3.5 18.9 10.3

红外光谱 ($CHCl_3$)

C≡N : 2238 cm^{-1}

C=O : 1778, 1723 cm^{-1}

芳族 : 1615, 1584, 1514, 1505 cm^{-1}

实例 29 4 - [4, 4 - 二甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 3 - ([4 - (三氟甲基) 苯基甲基] - 1 - 咪唑烷基) - 2 - 三氟甲基 苜腈

M.p. ≈ 89-90°C.

元素分析 $C_{21}H_{15}F_6N_3O_2 = 313.30$

计算值 C% 55.39 H% 3.32 F% 25.03 N% 9.23

实测值 55.2 3.2 25.3 9.2

红外光谱 ($CHCl_3$)

C≡N : 2238 cm^{-1}

C=O : 1615, 1505 cm^{-1}

芳族 : 1615, 1505 cm^{-1}

实例 30 4 - [4, 4 - 二甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 3 - (2 - 环氧甲基) - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苜腈

M.p. = 112-113°C.

元素分析 $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3 = 353.30$

计算值 C% 54.39 H% 3.99 F% 16.13 N% 11.89

实测值 54.7 4.0 16.1 11.8

红外光谱 ($CHCl_3$)

C≡N : 2235 cm^{-1}

C=O : 1781, 1725 cm^{-1}

芳族 : 1615, 1576, 1505 cm^{-1}

实例 3 1 4-(4, 4-二甲基-2, 5-二氧代-3-丙基-1H-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

M.p. = 113-114°C.

元素分析 $C_{16}H_{16}F_3N_3O_2 = 339.32$

计算值 C% 56.64 H% 4.75 F% 16.80 N% 12.38

实测值 56.7 4.7 16.7 12.2

红外光谱 ($CHCl_3$)

C≡N : 2236 cm^{-1}

C=O : 1778, 1725 cm^{-1}

芳族 : 1616, 1505 cm^{-1}

实例 3 2 4-{4, 4-二甲基-2, 5-二氧代-3-(1-甲基乙基)-1-咪唑烷基}-2-三氟甲基苄腈

M.p. = 138-139°C.

元素分析 $C_{16}H_{16}F_3N_3O_2$ - 339.32

计算值 C% 56.64 H% 4.75 F% 16.80 N% 12.38

实测值 56.5 4.7 17.1 12.3

红外光谱 ($CHCl_3$)

$C\equiv N$: 2236 cm^{-1}

$C=O$: 1778, 1724 cm^{-1}

芳族 : 1616, 1575, 1505 cm^{-1}

B) 应用实例 1 5 制备的 4-(4, 4-二甲基-5-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈和合适的试剂, 制备以下化合物。

实例 3 3 4-[4, 5-二氢-4, 4-二甲基-2-壬硫基-5-氧代-1H-咪唑-1-基]-2-三氟甲基苄腈

$R_f = 0.35$ (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 97.5 : 2.5)

实例 3 4 4-[4, 5-二氢-4, 4-二甲基-2-[(3-羟丙基)硫]-5-氧代-1H-咪唑-1-基]-2-三氟甲基苄腈

$R_f = 0.17$ (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 8 : 2)

实例 3 5 [(1-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-4, 5-二氢-4, 4-二甲基-5-氧代-1H-咪唑-1-基)硫]乙酸乙酯

$R_f = 0.20$ (洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯 65 : 35)

C) 应用实例 1.1 制备的硫氰酸酯和合适的试剂, 制备以下化合物。

实例 3 6 4-(4, 4-二甲基-3-乙基-5-亚氨基-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

$R_f = 0.16$ (洗脱剂: 二氯甲烷/丙酮 95: 5)

实例 3 7 4-(4, 4-二甲基-5-亚氨基-3-戊基-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

$R_f = 0.35$ (洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 8: 2)

D) 分别应用实例 3 6 制备的 4-(4, 4-二甲基-3-乙基-5-亚氨基-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈和实例 3 7 制备的 4-(4, 4-二甲基-5-亚氨基-3-戊基-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈以及浓度为浓盐酸 1/2 的盐酸, 制备以下化合物。

实例 3 8 4-(4, 4-二甲基-3-乙基-5-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

$R_f = 0.38$ (洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1: 1)

实例 3 9 4-(4, 4-二甲基-5-氧代-3-戊基-2-硫代-1-咪唑烷基)-2-三氟甲基苄腈

$m.p. = 78^\circ\text{C}$, $R_f = 0.66$ (洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 8: 2)

E) 应用实例 2 0 制备的 4-(4, 5-二氢-4, 4-二甲基-2-甲硫基-5-氧代-1H-咪唑-1-基)-2-三氟甲基苄腈和实例 2 1 制备的 4-〔4, 5-二氢-4, 4-二甲基-5-氧代-2-〔(苯基甲基)硫〕-1H-咪唑-1-基〕-2-三氟甲基苄腈以及 Lawesson 试剂, 制备以下化合物。

实例 4 0 4 - [4, 5 - 二氢 - 4, 4 - 二甲基 - 2 - 甲硫基 - 5 - 硫代 - 1 H - 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 三氟甲基苄腈

$R_f = 0.36$ (洗脱剂: 二氯甲烷 / 乙酸乙酯 97.5 : 2.5)

实例 4 1 4 - [4, 5 - 二氢 - 4, 4 - 二甲基 - 2 - [(苄基甲基) 硫] - 5 - 硫代 - 1 H - 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 三氟甲基苄腈

$R_f = 0.62$ (洗脱剂: 二氯甲烷 / 乙酸乙酯 98 : 2)

实例 4 2 3 - [4 - 氟基 - 3 - (三氟甲基) 苯基] - 5, 5 - 二甲基 - 2, 4 - 二氧代 - N - 甲基 - N - (1 - 甲基乙基) - 1 - 咪唑烷乙酰胺

235 mg 由实例 9 制备的 3 - [4 - 氟基 - 3 - (三氟甲基) 苯基] - 5, 5 - 二甲基 - 2, 4 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷乙酸悬浮于 4 cm³ 二氯甲烷中, 向其中加入 0.1 cm³ N - 甲基吗啉。所得的溶液冷却至 -10°C, 滴加 0.1 cm³ 氯甲酸异丁酯, 混合物于 -10°C 搅拌 20 分钟。加入 0.15 cm³ N - 甲基 - N - 异丙基胺, 大约在 40 分钟内将该混合物恢复至室温, 加入 5 cm³ 饱和的碳酸氢钠水溶液, 混合物搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷萃取, 有机相用水洗涤、干燥并在减压下蒸除溶剂。经硅胶层析 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 丙酮 96 : 4) 后得到 147 mg 期望的产物。

红外光谱 (CHCl₃)

C=N	:	2236 cm ⁻¹
乙内酰脲 C=O	:	1783, 1728 cm ⁻¹
酰胺 C=O	:	1661 cm ⁻¹
芳族	:	1615, 1575, 1505 cm ⁻¹

实例 4 3 4 - [4 , 4 - 二甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 3 - (2 - 羟乙基) - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

a) 缩合

按照实例 9 的方法, 以 900 mg 实例 8 的产物和 1.91 mg 2 - 溴乙醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚为起始原料, 得到 1 g 甲硅烷氧基醚衍生物。经硅胶层析(洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯 7: 3)后, $m.p. = 86 \sim 87^{\circ}C$ 。

b) 解离

将 380 mg 上述产物溶于 4 cm³ 甲醇和 1 cm³ 二氯甲烷的溶液中, 向其中加入 1 cm³ 2 N 盐酸。混合物在室温下搅拌 40 分钟, 倒入 15 cm³ 水中, 用二氯甲烷萃取, 萃取液用水洗涤, 干燥并蒸除溶剂。残余物经硅胶层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 7: 3), $R_f = 0.9$, 并在乙醚中结晶, 得到 270 mg 期望的产物。用异丙醇结晶后 $m.p. = 109 \sim 110^{\circ}C$ 。

元素分析

计算值	C% 52.79	H% 4.23	F% 16.70	N% 12.31
实测值	52.5	4.2	16.7	12.1

按照相同的方法, 以 2 - 溴丙醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚为起始原料, 制备以下化合物。

实例 4 4 4 - [4 , 4 - 二甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 3 - (3 - 羟丙基) - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

$m.p. = 131 \sim 132^{\circ}C$, $R_f = 0.13$ (洗脱剂:

$CH_2Cl_2/AcOEt$ 75 : 25)

实例 4 5 4 - [3 - [2 - 乙酰氧基乙基] - 4 , 4 - 二甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

于室温下将 215 mg 实例 4 3 的产物、15 mg 4 - 二甲氨基吡啶、1 cm³ 吡啶和 0.5 cm³ 乙酰一起搅拌 30 分钟。反应混合物倒入 20 cm³ 饱和的碳酸氢钠水溶液中, 搅拌 20 分钟, 并用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 并蒸发至干。残余的吡啶和乙酸通过蒸馏除去, 残余物经硅胶层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 65:35), 残余物(R_f = 0.35)转入异丙醇中, 部分地浓缩并用冰冷却, 将固体干燥, 干燥后得到 210 mg 期望的产物。

M.p. = 99-100°C.

元素分析

计算值	C% 53.27	H% 4.21	F% 14.87	N% 10.96
实测值	53.5	4.3	15.2	10.9

按照前面实例的方法, 制备以下实例的产物。

实例 4 6 4 - [4 , 4 - 二甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 3 - (5 - 羟戊基) - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

m.p. = 101 ~ 102°C.

实例 4 7 4 - [4 , 4 - 二甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 3 - (2 - 甲氧基乙基) - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

m.p. = 68 ~ 69°C.

实例 4 8 4 - [4 , 4 - 二甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 3 - 氰基甲基 - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

m.p. = 186 ~ 187°C.

实例 49 4 - [4, 4 - 二甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 3 - [(1, 3 - 二氧戊环 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

m. p. = 135 ~ 136 °C.

实例 50 4 - [4, 4 - 二甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 3 - (2 - 氯乙基) - 1 - 咪唑烷基] - 2 - 三氟甲基苄腈

m. p. = 120 ~ 121 °C.

实例 51 1 - (3, 4 - 二氯苯基) - 5 - 亚氨基 - 3, 4, 4 - 三甲基 - 2 - 咪唑烷硫酮

在 0.23 cm³ 三乙胺存在下, 将 2.4 g 异氰酸 3, 4 - 二氯苯酯、1.3 cm³ 2 - 甲氨基 - 2 - 氰基丙烷和 2.3 cm³ 四氢呋喃一起加热回流 16 小时。在减压下除去溶剂, 残余物经硅胶层析纯化 (洗脱剂: 依次用二氯甲烷/丙酮 9:1 和乙酸乙酯/环己烷 1:1 洗脱)。用乙醚结晶后得到 2.54 g 期望的产物, m. p. = 133 °C.

实例 52 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 2 - 硫代 - 1, 5, 5 - 三甲基 - 4 - 咪唑烷酮

将 1.88 g 实例 51 的产物溶于 14 cm³ 6 N 盐酸中, 并加热回流 45 分钟, 然后再加入 14 cm³ 6 N 盐酸并继续加热 2 小时。再加 4 cm³ 6 N 盐酸和加热回流 1.5 小时后, 将混合物返回至室温, 加入 100 g 冰, 该混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 干燥并蒸除溶剂。经硅胶层析后 (洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯 1:1), 得到 1.84 g 期望的产物。用异丙醇结晶后 m. p. = 129 °C.

元素分析 $C_{12}H_{12}Cl_2N_2OS = 303.21$

计算值 C% 47.54 H% 3.99 F% 23.38 N% 9.24 S% 10.57

实验值 47.5 3.8 23.2 9.3 10.5

红外光谱 ($CHCl_3$)

C=O: 1753 cm^{-1}

C=S 和 芳族 : $1595, 1570, 1496\text{ cm}^{-1}$

按照前面实例的方法, 用合适的产物和试剂制备以下化合物。

实例 5 3 3-(3, 4-二氯苯基)-3, 5-二氢-5, 5-二甲基-2-甲硫基-4H-咪唑-4-酮

m.p. = 110°C

实例 5 4 1-(3, 4-二氯苯基)-3, 4, 4-三甲基-2, 5-咪唑烷二硫酮

m.p. $\approx 146^\circ\text{C}$

实例 5 5 1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-4, 4-二甲基-2-硫代-5-咪唑烷酮

m.p. = 176°C

实例 5 6 1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-4, 4-二甲基-5-亚氨基-2-咪唑烷硫酮

m.p. = $173\sim 174^\circ\text{C}$

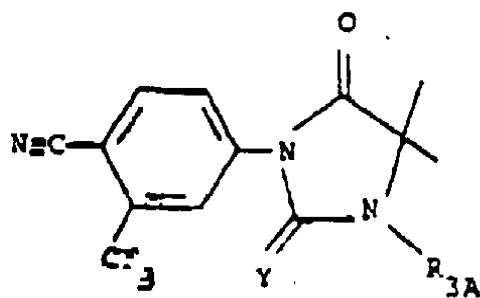
实例 5 7 3-(3, 4-二氯苯基)-3, 5-二氢-5, 5-二甲基-2-[(苯基甲基)硫]-4H-咪唑-4-酮

红外光谱 ($CHCl_3$)

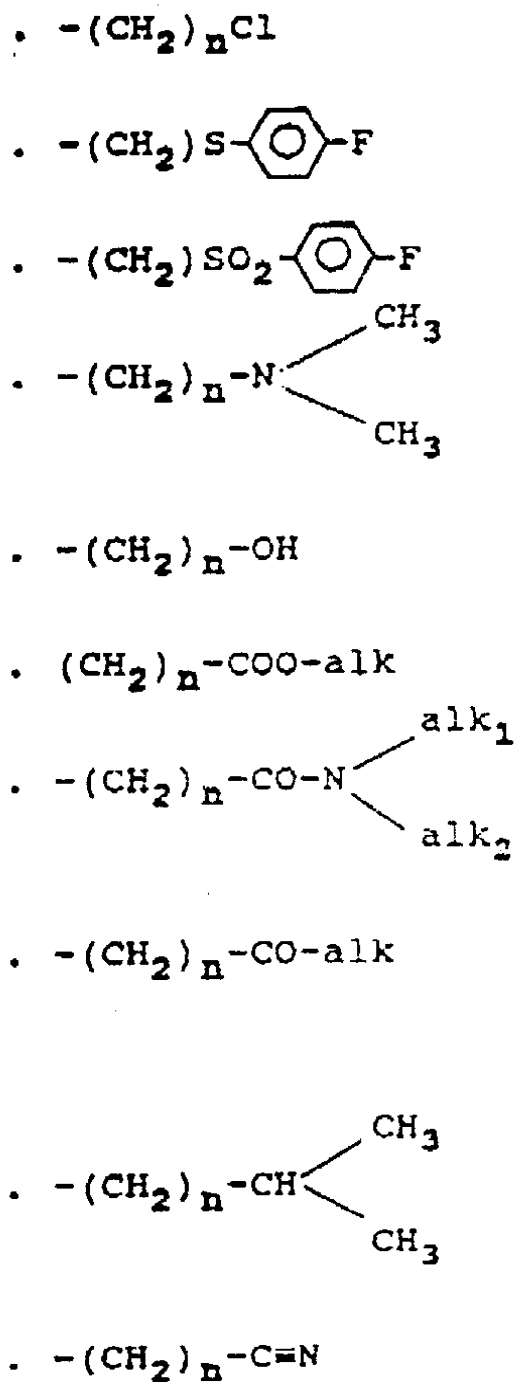
C=O: 1736 cm^{-1}

C=N 和 芳族 $1578, 1496\text{ cm}^{-1}$

除上述产物外，在本发明范围内还可以制得以下结构的产物，即下式所示的产物：



其中 Y_A 代表氧或硫原子， R_{3A} 具有下式结构



alk、alk₁ 和 alk₂ 代表含有最多 4 个碳原子的烷基，n 为整数 1 至 4。

实例 58 制备具有以下组成的片剂

4-(5-氧代-2-硫代-3,4,4-三甲基-1-咪唑啉

基) - 2 - (三氟甲基) 苄腈	100 mg
适量赋形剂使最终片剂含有	300 mg
(赋形剂组成: 乳糖、淀粉、滑石和硬脂酸镁)	

本发明产物的药理学研究

1) 本发明产物对雄激素受体亲和力的研究

雄激素受体:

将提前 24 小时阉割的体重为 180 ~ 200 g 的 SPF 雄性 Sprague Duwley 种大鼠处死, 取出前列腺并称重, 以每克组织加 8 ml 缓冲液的比例, 加入由 10 mM Tris、0.25 M 蔗糖、0.1 mM PMSF (苯甲磺酰氟)、20 mM 钼酸钠和 HCl 组成的 pH 为 7.4 的缓冲液, 用玻璃匀浆器于 4°C 制备匀浆。接着加入 2 mmol DTT (DL - 二硫苏糖醇) 供直接应用。

然后将匀浆在 0°C 条件下以 105,000 g 速度超速离心 45 分钟。所得到的上清液 (即细胞浆) 分成若干等份, 加入浓度恒定的氚标记的睾酮 (T) 和浓度递增的制冷睾酮或受试产物 ($0 \sim 2500 \times 10^{-9}$ M), 0°C 温育 30 分钟和 24 小时。然后用碳-葡聚糖吸附法测定每一份温育物中结合的氚标记睾酮浓度 (B)。相对结合亲和力 (RBA) 的计算:

绘制下面二条曲线: 结合的氚标记激素 B/T 的百分数与参考冷激素浓度的对数函数, 以及结合的氚标记激素 B/T 的百分数与该受试冷产物浓度的对数函数。确定方程式 $I_{50} = (B/T_{max} + B/T_{min}) / 2$ 的线性。

B/T_{max} 表示该氚标记的激素在该浓度 (T) 时温育结合的氚标记激素 %,

B/T_{min} 表示该氚标记的激素在该浓度 (T) 时, 在大大超量的冷激素 ($2500 \times 10^{-9} M$) 存在下, 温育结合的氚标记激素 %。

I_{50} 直线与两条曲线的相交使参考冷激素 (CH) 和受试冷产物 (CX) 的浓度提高, 它们使氚标记激素与受体的结合率抑制 50 %。用方程式 $RBA = 100(CH)/(CX)$ 测定受试产物的相对结合亲和力 (RBA)。

得到以 RBA 表示的如下结果。以参考产物 (睾酮) 的 RBA 为 100。

			温育 30 分钟	温育 24 小时
实例	1	产物	27.5	3
实例	2	产物	22	6
实例	4	产物	21	5
实例	11	产物	28	8
实例	12	产物	128	92
实例	13	产物	31	39
实例	14	产物	27	7
实例	15	产物	69	24

2) 通过检测鸟氨酸脱羧酶测定本发明产物的雄激素或抗雄激素活性 处理方案

提前 24 小时阉割的 6 周令雄性 SWISS 小鼠通过口服途径接受被研究的诸产物 (悬浮在 0.5 % 甲基纤维素中), 与此同时, 皮下注射睾酮丙酸酯 3 mg/kg (含 5 % 苯甲醇的芝麻油溶液), 目的是测定抗雄激素活性。雄激素活性是在无睾酮丙酸酯存在的条件下测定

的。

给予被研究的诸产物和睾酮丙酸酯的体积均为 10 mL/kg。

处理后 16 小时，处死动物，取出肾脏，置于 10 倍体积 pH 7.4 的 50 mM Tris-HCl 缓冲液（内含 250 μ M 磷酸吡哆醛，0.1 mM EDTA 和 5 mmol 二硫苏糖醇）中，用聚四氟乙烯/玻璃匀浆器在 0 °C 条件下制成匀浆。然后将匀浆以 105,000 g 速度离心 45 分钟。

测定原理：

在 37 °C 条件下，肾鸟氨酸脱羧酶将冷鸟氨酸和氚标记鸟氨酸的同位素混合物转化成腐胺和氚标记腐胺。

接着将腐胺收集在选择性离子交换纸上，干燥后，用 0.1M 氨水洗涤 3 次，除去过量氚标记的鸟氨酸和未转化的冷鸟氨酸。干燥离子交换纸，加入 Aqualite 闪烁体后，作放射性计数。

结果以每 mg 蛋白每小时所形成的氚标记腐胺的 fmole (10^{-15} M) 表达。

得到下述结果：

实例 1 1 产物：拮抗作用 (PO)	3 mg/kg : 83 %
实例 1 2 产物：拮抗作用 (PO)	0.1 mg/kg : 12 %
	0.3 mg/kg : 36 %
	1 mg/kg : 68 %
	3 mg/kg : 94 %
	10 mg/kg : 99 %
	: 激动作用 (PO)
	10 mg/kg : 0 %
实例 1 4 产物：拮抗作用 (PO)	3 mg/kg : 87 %

实例 15 产物：拮抗作用 (PO)

0.3 mg/kg : 4%

1 mg/kg : 82%

结论：

上述试验表明，本发明的诸受试产物具有强的抗雄激素活性，而无激动活性。