(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101415419 B
(45)授权公告日 2012.06.13

(21)申请号 200780012377.7
(22)申请日 2007.02.01
(30)优先权数据
60/772,026 2006.02.10 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.10.06
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2007/061436 2007.02.01
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/092727 EN 2007.08.16
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时比尔斯
(72)发明人 X·张 Z·隋
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘冬 范赤
(51)Int.Cl.
A61K 31/4162(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/424(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
A61P 5/26(2006.01)

审查员 吕霖

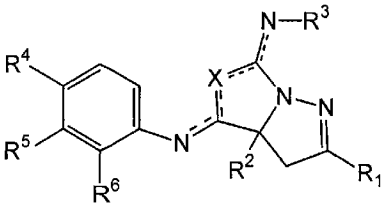
权利要求书 12 页 说明书 32 页

(54)发明名称

用作选择性雄激素受体调节剂的新的咪唑并吡唑衍生物

(57)摘要

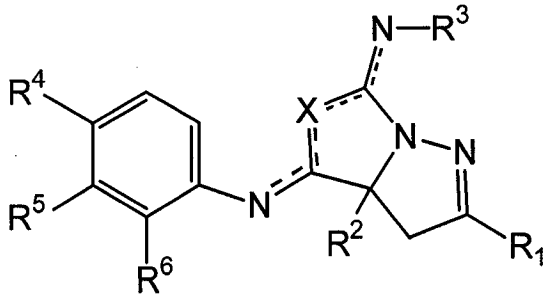
本发明涉及式(I)的咪唑并吡唑衍生物、含有它们的药用组合物及它们在治疗由雄激素受体介导的障碍和疾病中的用途。



(I)

CN 101415419 B

1. 一种式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐或水合物，



(I)

其中

R^1 选自氢、羧基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、芳基、-C(O)-C_{1-4} 烷基、-C(O)-(卤代 C_{1-4} 烷基)和 -C(O)O-C_{1-4} 烷基，其中所述芳基是苯基，并且所述芳基是未取代的或被选自卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；

R^2 选自 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基；

X 是 O 或 NH；

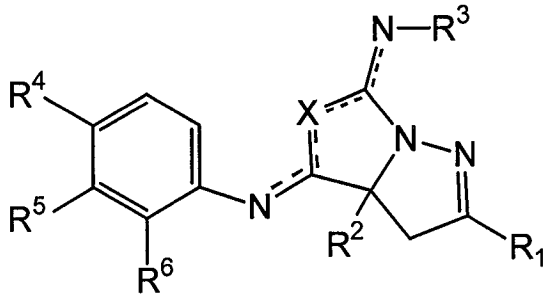
R^3 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、-C(O)-C_{1-4} 烷基、-C(O)-NR^A-C_{1-4} 烷基、苄基、-C(O)- 苯基和 -C(O)-NR^A- 苯基；其中 R^A 是氢或 C_{1-4} 烷基；

R^4 不存在或选自氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和氰基；

R^5 不存在或选自氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和氰基；

R^6 不存在或选自氢和 C_{1-4} 烷基。

2. 一种式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐或水合物，



(I)

其中

R^1 选自氢、三氟甲基、2,3,4,5,6- 五氟苯基和乙氧基羰基；

R^2 是甲基；

R^3 是氢或三氟甲基羰基；

X 是 O 或 NH；

R^4 选自氯代基、氰基和硝基；

R^5 是三氟甲基；

R^6 是 H 或乙基。

3. 权利要求 2 的化合物、或其药学上可接受的盐或水合物，其选自：

4-(6- 氨基 -3R- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨

基)-2-三氟甲基-苄腈；

4-(6-氨基-3aR-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈；

4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈；

N-[4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基亚氨基)-3aR-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基]-2,2,2-三氟-乙酰胺；

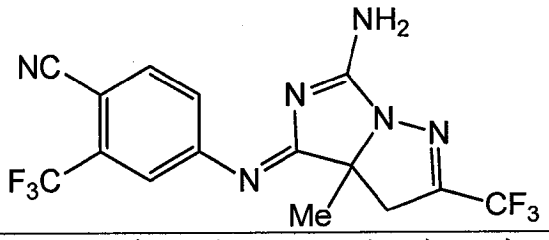
4-(6-氨基-3aR-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈的水合物；

4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈的水合物。

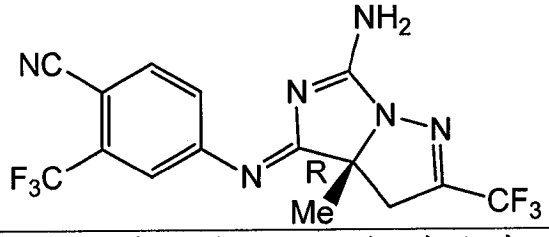
4. 药用组合物，其包含药学上可接受的载体和权利要求 1-3 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或水合物。

5. 选自以下的化合物：

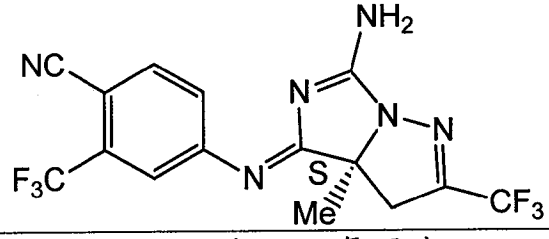
4-(6-氨基-3a-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 1



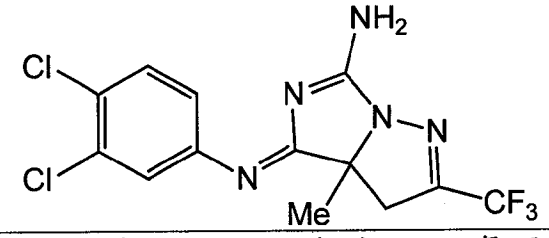
4-(6-氨基-3aR-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 2



4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 3

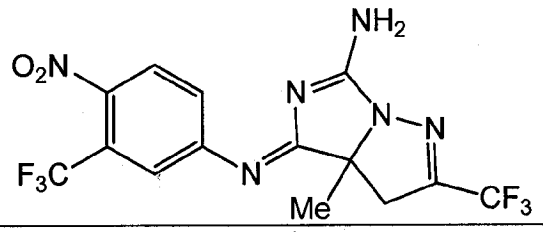


4-(3,4-二氯-苯亚氨基)-3a-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基胺 化合物 4

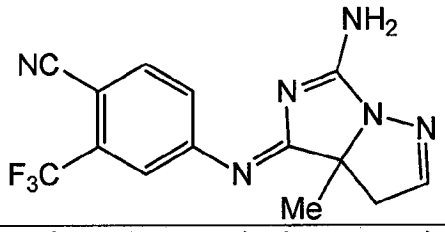


3a-甲基-4-(4-硝基-3-三氟甲基-苯亚氨基)-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-

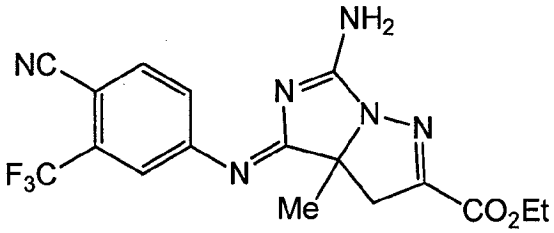
咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基胺 化合物 5



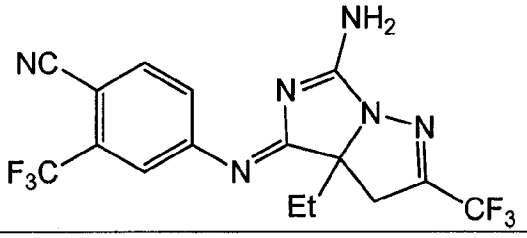
4-(6-氨基-3a-甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 6



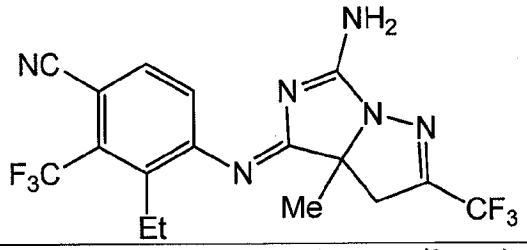
6-氨基-4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯亚氨基)-3a-甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-2-甲酸乙酯 化合物 7



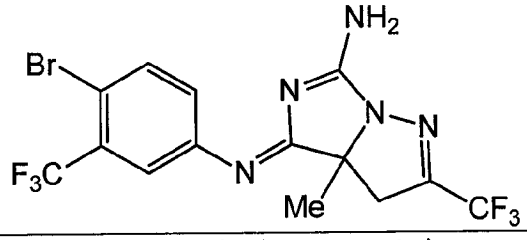
4-(6-氨基-3a-乙基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 8



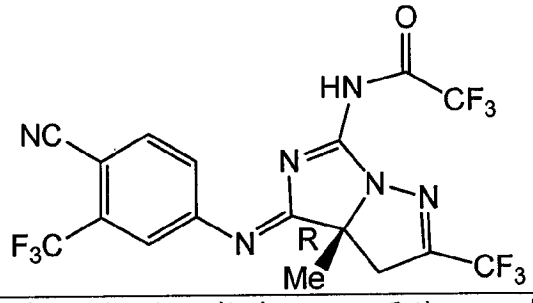
4-(6-氨基-3a-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-3-乙基-2-三氟甲基-苄腈 化合物 9



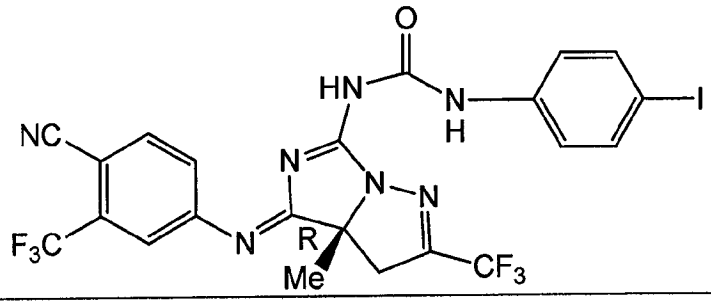
4-(4-溴-3-三氟甲基-苯亚氨基)-3a-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基胺 化合物 10



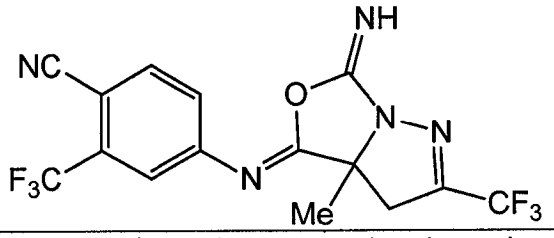
N-[4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯亚氨基)-3aR-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基]-2,2,2-三氟-乙酰胺 化合物 13



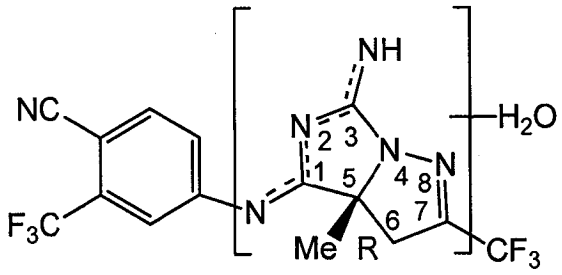
1-[4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯亚氨基)-3aR-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基]-3-(4-碘-苯基)-脲 化合物 14



4-(6-亚氨基-3a-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-吡唑并[1,5-c]噁唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 15



4-(6-氨基-3aR-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈- 水合物，化合物 16、17 和 20



水合物 1 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (br, s, 1H), 5.22 (br, s, 1H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

水合物 2 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

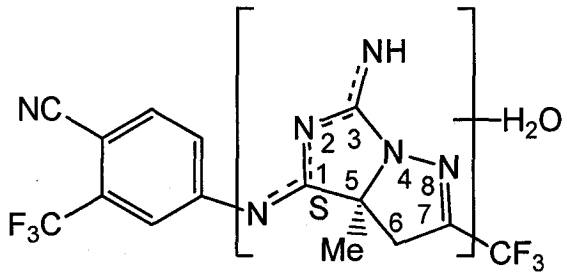
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.10 (br, s, 2H), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

水合物 3 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (br, s, 1H), 5.15 (br, s, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基

氨基)-2-三氟甲基-苄腈- 水合物，化合物 19 和 21



水合物 2 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.10 (br, s, 2H), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

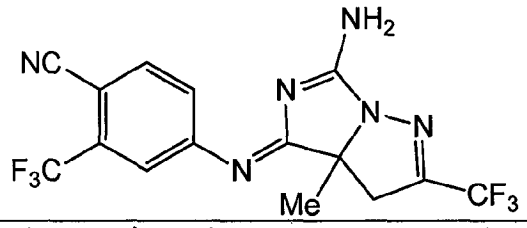
水合物 3 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (br, s, 1H), 5.15 (br, s, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

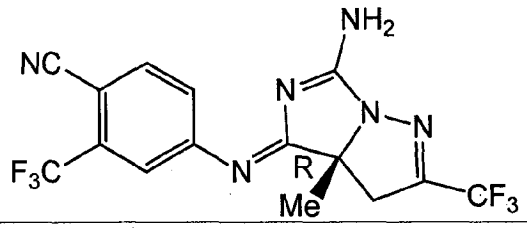
在制备用于治疗有需要的患者的由雄激素受体介导的病症的药物中的用途，其中由雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、良性前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌和痤疮。

6. 选自以下的化合物：

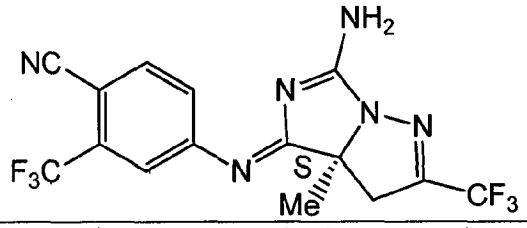
4-(6-氨基-3a-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 1



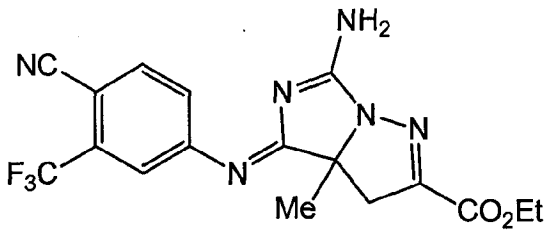
4-(6-氨基-3aR-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 2



4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 3

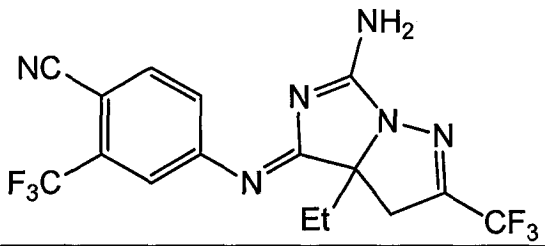


6-氨基-4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯亚氨基)-3a-甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-2-甲酸乙酯 化合物 7

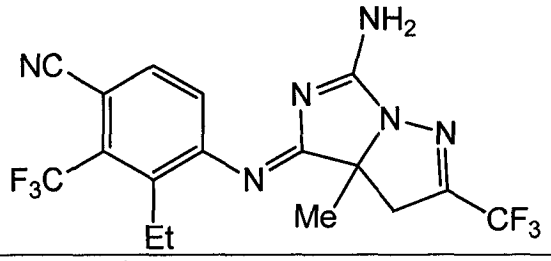


4-(6-氨基-3a-乙基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基

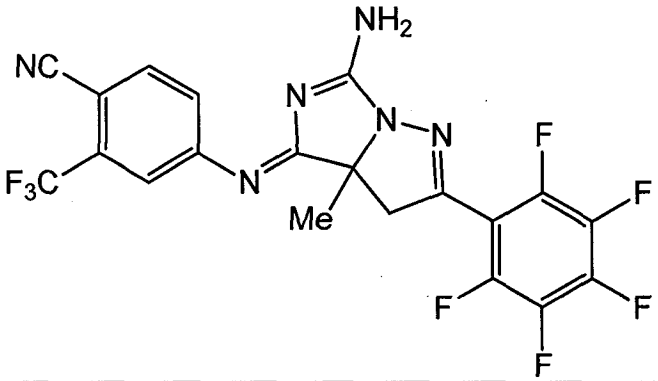
氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 8



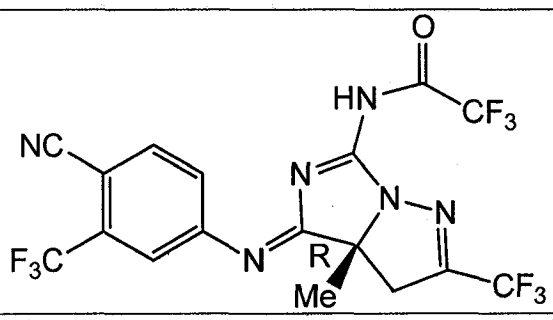
4-(6-氨基-3a-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-3-乙基-2-三氟甲基-苄腈 化合物 9



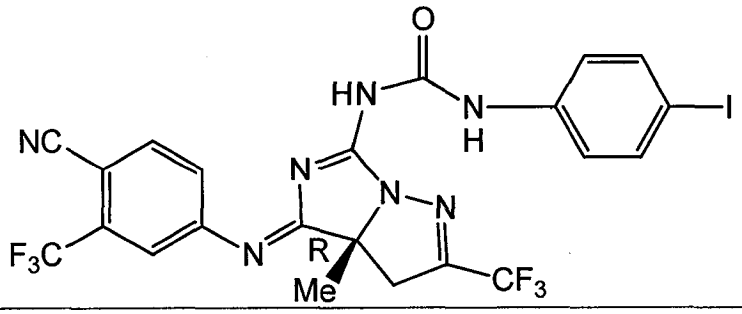
4-(6-氨基-3a-甲基-2-五氟苯基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 11



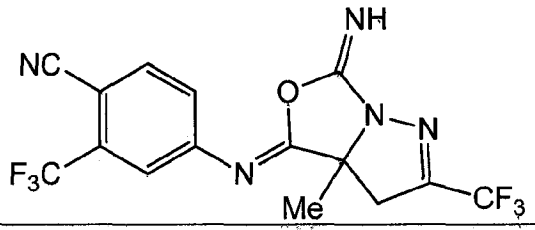
N-[4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯亚氨基)-3aR-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基]-2,2,2-三氟-乙酰胺 化合物 13



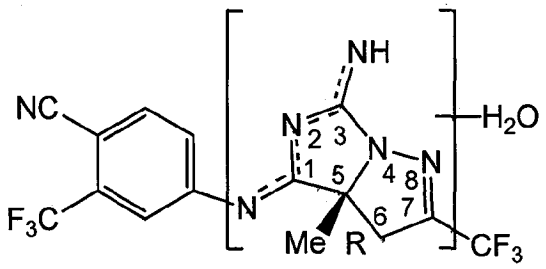
1-[4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯亚氨基)-3aR-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基]-3-(4-碘-苯基)-脲 化合物 14



4-(6-亚氨基-3a-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-吡唑并[1,5-c]噁唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈 化合物 15



4-(6-氨基-3aR-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈- 水合物，化合物 16、17 和 20



水合物 1 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (br, s, 1H), 5.22 (br, s, 1H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

水合物 2 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

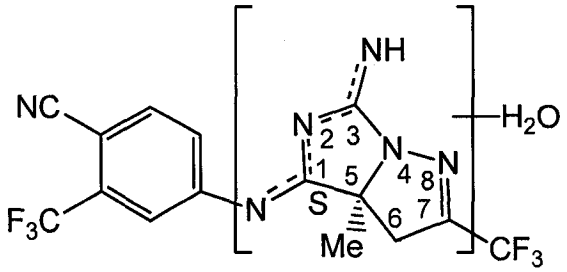
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.10 (br, s, 2H), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

水合物 3 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (br, s, 1H), 5.15 (br, s, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基

氨基)-2-三氟甲基-苄腈- 水合物，化合物 18、19 和 21



水合物 1 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (br, s, 1H), 5.22 (br, s, 1H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

水合物 2 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.10 (br, s, 2H), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

水合物 3 的 ^{1}H NMR 和 MS 数据为:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (br, s, 1H), 5.15 (br, s, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 407;

在制备药物中的用途，其中所述药物用于治疗有需要的患者的由雄激素受体介导的选自男性性功能障碍、爱滋病或恶病质的病症，或者所述药物用于实现男性避孕。

用作选择性雄激素受体调节剂的新的咪唑并吡唑衍生物

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及新的咪唑并吡唑衍生物、含有它们的药用组合物和它们在治疗由一种或多种性类固醇激素受体介导的疾病中的用途及其制备方法。本发明化合物是选择性雄激素受体调节剂。

[0003] 发明背景

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

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

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

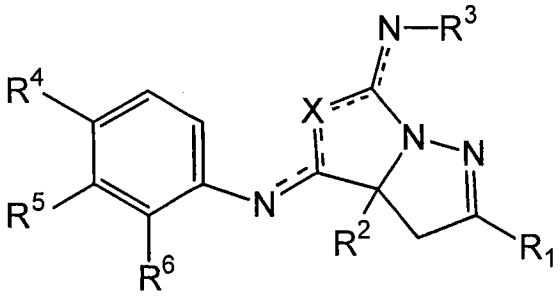
[0007] 雄激素受体的非甾体激动剂和拮抗剂用于治疗多种紊乱和疾病。更具体地说，雄激素受体可用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生、女性的多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌和痤疮。雄激素受体激动剂可用于男性避孕、男性性功能增强以及治疗癌症、AIDS、恶病质和其他疾病。

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

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和水合物

[0011]



(I)

[0012] 其中：

[0013] R^1 选自氢、羧基、烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基－烷基－、杂环烷基、杂环烷基－烷基－、－C(O)－烷基、－C(O)－(卤代 C_{1-4} 烷基)、－C(O)O－C_{1-4} 烷基、－C(O)O－芳基、－C_{1-4} 烷基－$S(O)_{0-2}$－C_{1-4} 烷基、叔丁基－二甲基－甲硅烷基和三甲基甲硅烷基；

[0014] 其中的芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，无论单独还是作为取代基的一部分，任选被独立选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、－NR^C－C(O)－C_{1-4} 烷基、NR^C－C(O)－(卤代 C_{1-4} 烷基)、－C(O)O－C_{1-4} 烷基、－$S(O)_{0-2}$－C_{1-4} 烷基、－SO_2－NR^CR^D、三甲基－甲硅烷基和叔丁基－二甲基－甲硅烷基氧基；其中各 R^C 和 R^D 各自独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0015] R^2 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基；

[0016] X 是 O 或 NH；

[0017] R^3 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、－C(O)－C_{1-4} 烷基、－$S(O)_{0-2}$－C_{1-4} 烷基、－C(O)－NR^A－C_{1-4} 烷基、苄基、－C(O)－苯基和 －$S(O)_{0-2}$－苯基和 －C(O)－NR^A－苯基；其中 R^A 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0018] R^4 不存在或选自氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、－O－C_{1-4} 烷基、－$S(O)_{0-2}$－C_{1-4} 烷基、－NR^B－C(O)－C_{1-4} 烷基、苄基、－O－苯基、－C(O)－苯基和 －$S(O)_{0-2}$－苯基；其中 R^B 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0019] R^5 不存在或选自氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、－O－C_{1-4} 烷基、－$S(O)_{0-2}$－C_{1-4} 烷基、－NR^B－C(O)－C_{1-4} 烷基、苄基、－O－苯基、－C(O)－苯基和 －$S(O)_{0-2}$－苯基；其中 R^B 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0020] R^6 不存在或选自氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、－O－C_{1-4} 烷基和 －$S(O)_{0-2}$－C_{1-4} 烷基。

[0021] 本发明所说明的是包含药学上可接受的载体和本文描述的任何化合物的药用组合物。本发明所说明的是由本文描述的任何化合物与药学上可接受的载体混合制备的药用组合物。本发明说明的是包括将本文描述的任何化合物与药学上可接受的载体混合的、制备药用组合物的方法。

[0022] 作为例证的本发明是治疗有需要的患者的受雄激素受体调节的疾病和疾病的方法，它包括给予患者治疗有效量的本文描述的任何化合物或药用组合物。

[0023] 本发明的实例是治疗有需要的患者的选自前列腺癌、良性前列腺增生、多毛症的雄激素受体调节的疾病或用于男性避孕的方法，它包括给予患者有效量的本文所述的任何化合物或药用组合物。

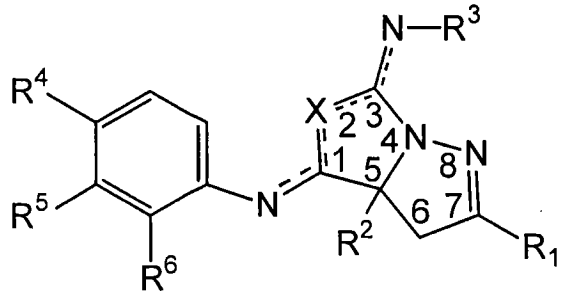
[0024] 本发明的另一个实例是本文描述的任何化合物在制备用于在需要的病患中治疗

以下病症的药物中的应用：(a) 前列腺癌，(b) 良性前列腺增生，(c) 多毛症，(d) 脱发，(e) 神经性厌食症，(f) 乳腺癌，(g) 痤疮，(h)AIDS，(i) 恶病质，用于 (j) 男性避孕或用于 (k) 男性性功能增强。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明涉及式 (I) 化合物

[0027]



(I)

[0028] 其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6 和 X 如本文所定义，所述化合物用作治疗前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质的选择性雄激素受体调节剂，用作男性避孕剂和 / 或男性性功能增强剂。

[0029] 在本发明的一个实施方案中，R^1 选自氢、羧基、烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、-C(O)-C_{1-4} 烷基、-C(O)-(卤代 C_{1-4} 烷基)、-C(O)O-C_{1-4} 烷基和 -C(O)O- 芳基；

[0030] 其中的芳基或杂芳基，无论单独还是作为取代基的一部分，任选被独立选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基和 -C(O)O-C_{1-4} 烷基；

[0031] 优选地，R^1 选自氢、甲基、三氟甲基、2,3,4,5,6- 五氟苯基、4- 甲基 - 羰基 - 氨基 - 苯基、4-(三氟甲基 - 羰基 - 氨基)- 苯基和乙氧基 - 羰基。R^1 优选自三氟甲基和 4- 甲基 - 羰基 - 氨基苯基；R^1 更优选为三氟甲基。

[0032] 在本发明的一个实施方案中，R^2 选自 C_{1-2} 烷基和卤代 C_{1-2} 烷基。优选 R^2 选自甲基和乙基。R^2 更优选为甲基。

[0033] 在本发明的一个实施方案中，R^3 不存在或选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、-C(O)-C_{1-4} 烷基、-C(O)-NH-C_{1-4} 烷基、-C(O)-NH- 苯基和 -C(O)- 苯基。R^3 优选不存在或选自 -C(O)-C_{1-4} 烷基和 -C(O)-NH- 苯基。R^3 更优选不存在或选自 -C(O)- 三氟甲基和 -C(O)-NH- 苯基。R^3 更优选为 H。

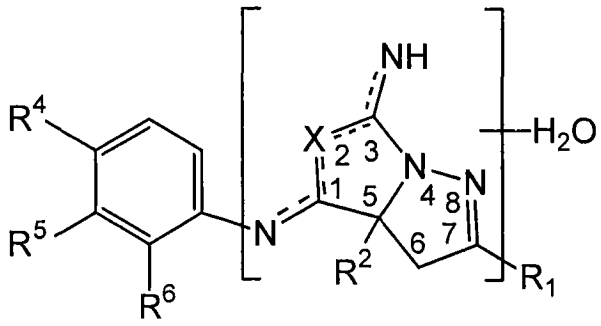
[0034] 在本发明的一个实施方案中，R^4 选自氢、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基，苄基、-O-C_{1-4} 烷基 -、-O- 苯基、-C(O)- 苯基、-S(O)$_{0-2}$-C_{1-4} 烷基和 -S(O)$_{0-2}$- 苯基。在本发明的另一个实施方案中，R^4 不存在或选自卤素、氰基、硝基和 -S(O)$_{0-2}$-C_{1-4} 烷基。优选 R^4 不存在或选自氯代基、溴代基、氰基、硝基和 $-SO_2-$ 甲基。R^4 更优选选自氯代基、溴代基、氰基和硝基。R^4 更优选为氰基。

[0035] 在本发明的一个实施方案中，R^5 不存在或选自氢、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基，苄基、-O- 苯基、-C(O)- 苯基、-S(O)$_{0-2}$-C_{1-4} 烷基和 -S(O)$_{0-2}$- 苯基。在本发明的另一个实施方案中，R^5 不存在或选自氢、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基和氰基。R^5 优选不存在或选自氢、氯代基、三氟甲基和氰基。R^5 更优选为三氟甲基。

[0036] 在本发明的一个实施方案中，R^6 不存在或选自卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、-O-C_{1-4} 烷基 - 和 -S(O)$_{0-2}$-C_{1-4} 烷基；R^6 优选不存在或选自 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基。R^6 更优选不存在或选自甲基和乙基。R^6 更优选为 H。

[0037] 本发明的另一个实施方案是式 (I) 的水合物。式 (I) 的水合物的结构显示如下，其中在 C1、C3 或 C7 与 H_2O 之间形成共价键。

[0038]



[0039] 式 (I) 水合物

[0040] 本发明的一个实施方案是选自以下的式 (I) 化合物：4-(6- 氨基 -3a- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈、4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈、3a- 甲基 -4-(4- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯基亚氨基)-2- 三氟甲基 -3a,4- 二氢 -3H- 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -6- 基胺、4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈的水合物、4-(6- 氨基 -3aS- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈的水合物和它们药学上可接受的盐。

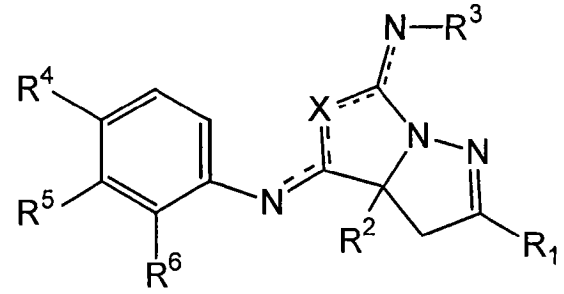
[0041] 本发明的另一个实施方案是选自列于下表 1-2 中的代表性化合物的任何单一化合物或化合物的亚组。

[0042] 本发明的其它实施方案包括那些化合物，其中选自本文限定的一种或多种变量 (即，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6 和 X) 的取代基，是独立选择的为选自本文所定义的完整目录的任何单个取代基或取代基的任何亚组。

[0043] 本发明的代表性的化合物如列于下表 1-2。除非另有所指，其中在所列的化合物中存在立构中心 (stereogenic center)，所述化合物被制备为立体构型的混合物。在存在立构中心时，S 和 R 的称谓旨在指明，已经确定中心的准确的立体构型。S^* 和 R^* 的称谓旨在指明，未确定中心的准确的立体构型。rac 称谓旨在指明，中心的立体构型是外消旋混合物。

[0044] 表 1：代表性的式 (I) 化合物

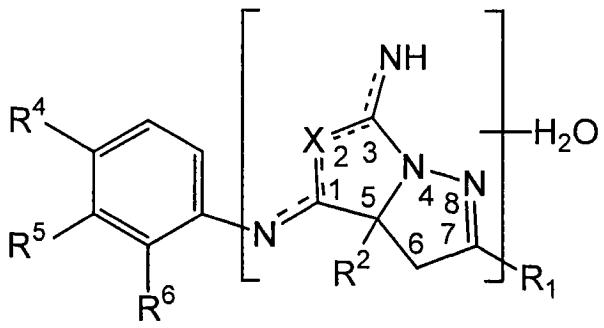
[0045]



X	ID	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
X＝N	1	三氟-甲基	甲基	H	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	2	三氟-甲基	R-甲基	H	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	3	三氟-甲基	S-甲基	H	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	4	三氟-甲基	甲基	H	氯代	氯代	H
X＝N	5	三氟-甲基	甲基	H	硝基	三氟-甲基	H
X＝N	6	H	甲基	H	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	7	乙氧基-羰基	甲基	H	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	8	三氟-甲基	乙基	H	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	9	三氟-甲基	甲基	H	氰基	三氟-甲基	乙基
X=N	10	三氟-甲基	甲基	H	溴代	三氟-甲基	H
X＝N	11	2,3,4,5,6-五氟-苯基	甲基	H	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	12	三氟-甲基	甲基	(R)-4-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-1-苯基-乙基)-苯甲酰基	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	13	三氟-甲基	甲基	三氟甲基-羰基	氰基	三氟-甲基	H
X＝N	14	三氟-甲基	甲基	(4-碘-苯基)-氨基甲酰(carbamic)	氰基	三氟-甲基	H
X＝O	15	三氟-甲基	甲基	H	氰基	三氟-甲基	H

[0046] 表 2：式 (I) 水合物的代表性化合物

[0047]



JNJ No	ID	R^1	R^2	OH	R^4	R^5	R^6
X = N	16	三氟-甲基	R-甲基	C1 (R*)	氰基	三氟-甲基	H
X = N	17	三氟-甲基	R-甲基	C1 (S*)	氰基	三氟-甲基	H
X = N	18	三氟-甲基	S-甲基	C1 (S*)	氰基	三氟-甲基	H
X = N	19	三氟-甲基	S-甲基	C1 (R*)	氰基	三氟-甲基	H
X = N	20	三氟-甲基	R-甲基	C3 (rac)	氰基	三氟-甲基	H
X = N	21	三氟-甲基	S-甲基	C3 (rac)	氰基	三氟-甲基	H

[0048] 如本文使用的，“卤素”应该指氯、溴、氟和碘。

[0049] 不论是单独或作为取代基的部分使用，本文使用的术语“烷基”均包括直链和支链。例如，烷基基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲 - 丁基、叔 - 丁基、戊基等。除非另有所指，当“低级”一词与烷基一起使用时，指 1-4 个碳原子的碳链组合。

[0050] 除非另有说明，如本文所用的术语“卤代 C_{1-4} 烷基”将指含有 1-4 个碳原子的任何直链或支链烷基链，其中的烷基链被一个或多个，优选 1-5 个，更优选 1-3 个卤原子取代，其中的卤原子独立选自氯代基、溴代基、氟代基或碘代基，优选氯代基或氟代基，更优选氟代基。适当的实例包括，但不限于三氟甲基、2,2,2- 三氟乙基、1,1,2,2,2- 五氟乙基等等。

[0051] 除非另有所指，如本文使用的“烷氧基”应该指以上描述的直链或支链烷基的氧醚基团。例如，甲氧基、乙氧基、正 - 丙氧基、仲 - 丁氧基、叔 - 丁氧基、正 - 己氧基等。

[0052] 除非另有所指，如本文使用的“芳基”应该指未取代的碳环芳基，诸如苯基、萘基等。

[0053] 除非另有说明，如本文所用的术语“环烷基”将指任何稳定的 3-8 元单环、饱和环系统，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0054] 除非另有所指，如本文使用的“杂芳基”应该指含至少 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的任何五元或六元单环芳环结构；或含至少 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选含 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的九元或十元双环芳环结构。所述杂芳基可连接在环的任何杂原子或碳原子上，以便形成稳定的结构。

[0055] 适宜的杂芳基的实例包括，但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、吡

唑基 (purazolyl)、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、呋咱基 (furazanyl)、中氮茚基、吲哚基、异吲哚啉基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、蝶啶基等。

[0056] 如本文所用的术语“杂环烷基”将指含有选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子、任选含有独立选自 O、N 和 S 的 1-3 个额外杂原子的任何 5-7 元单环、饱和或部分不饱和环结构；或含有选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子、任选含有独立选自 O、N 和 S 的 1-4 个额外杂原子的 9-10 元饱和、部分不饱和或部分芳族双环的环系统。杂环烷基可连于环的任何杂原子或碳原子上，以至产生稳定结构。

[0057] 适当的杂环烷基的实例包括，但不限于，吡咯啉基、吡咯烷基、二氧戊环基 (dioxalanyl)、咪唑咪基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、二氧六环基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、二氢吲哚基、色烯基、3,4- 亚甲二氧基苯基、2,3- 二氢苯并呋喃基等。

[0058] 如本文使用的符号“*”应该指存在立构中心。

[0059] 当具体的基团被“取代”(例如，烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基) 时，则该基团可具有独立选自取代基列表中的一个或多个取代基，优选 1-5 个取代基，更优选 1-3 个取代基，最优选 1-2 个取代基。

[0060] 提及取代基时，术语“独立地”指当多于 1 个这样的取代基是可能的时候，这样的取代基可彼此相同或不同。

[0061] 为了提供更多的选择表述，本文给出的一定数量的表达不用术语“大约”来限定。应该理解的是，术语术语“大约”明确使用与否，本文给出的每个数量均意指实际给出的值，并且也意指与这样的给出的值的近似值，这些值应基于本领域普通技术人员的合理推断，包括近似值是由于对于这样的给出值的实验和 / 或检测条件的原因。

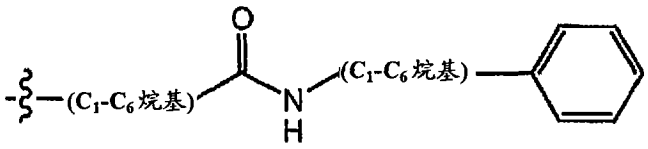
[0062] 除非另有说明，如本文所用的术语“非质子溶剂”将指不产生质子的任何溶剂。适当的实例包括，但不限于 DMF、二氧六环、THF、乙腈、吡啶、二氯乙烷、二氯甲烷、MTBE、甲苯等。

[0063] 除非另有说明，如本文所用的术语“离去基团”将指在取代或置换反应期间离去的带电或不带电原子或基团。适当的实例包括，但不限于，Br、Cl、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等。

[0064] 除非另有所指，如本文使用的术语“氮保护基团”将指结合于氮原子以保护所述氮原子免于参加反应并能够在反应后容易去除的基团。适宜的氮保护基团包括，但不限于式 -C(O)O-R 的氨基甲酸根基团，其中 R 是例如甲基、乙基、叔 - 丁基、苄基、苯基乙基、CH_2 = CH-CH2- 等；式 -C(O)-R′ 的酰胺基，其中 R′ 是例如甲基、苯基、三氟甲基等；式 $-SO_2-R''$ 的 N- 磺酰衍生基，其中 R " 是例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8- 五甲基色满 -6- 基 -、2,3,6- 三甲基 -4- 甲氧基苯等。其它适宜的氮保护基团可在教科书诸如 T.W.Greene & P.G.M.Wuts，有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis)，John Wiley & Sons，1991 中找到。

[0065] 在贯穿本公开所使用的标准命名法下，首先描述指定的侧链的末端部分，接着描述与连接点相邻的官能团。因此，例如，“苯基 -(C_1-C_6 烷基)- 氨基羰基 -(C_1-C_6 烷基)”取代基是指下式的基团

[0066]



[0067] 本说明书中，特别是流程图和和实施例中使用的缩写如下：

[0068] Ac = 乙酰基（即，-C(O)CH_3）

[0069] AcOH = 乙酸

[0070] CSA = 樟脑磺酸

[0071] DCM = 二氯甲烷

[0072] DIPEA 或 DIEA = 二异丙基乙胺

[0073] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0074] DMF = N,N-二甲基甲酰胺

[0075] DMSO = 二甲亚砜

[0076] Et_3N = 三乙胺

[0077] Et_2O = 乙醚

[0078] EtOAc = 乙酸乙酯

[0079] MeOH = 甲醇

[0080] Ms = 甲基磺酰

[0081] PTSA 或 pTSA = 对甲苯磺酸

[0082] TEA = 三乙胺

[0083] TFA = 三氟乙酸

[0084] TFAA = 三氟乙酸酐

[0085] THF = 四氢呋喃

[0086] Ts = 甲苯磺酰基（-SO_2-（对甲苯））

[0087] 如本文使用的术语“患者”指治疗、观察或实验的对象的动物，优选哺乳动物，最优选人。

[0088] 如本文使用的术语“治疗有效量”，指活性化合物或药物在被研究者、兽医、医生或其它临床医生观察的组织系统、动物或人中引起生物学或医疗反应的量，所述反应包括缓解被治疗的疾病或紊乱的症状。

[0089] 如本文使用的术语“组合物”意欲包括含有特定量的特定成分的产品，以及直接或间接地由特定量的多个特定成分组合而成的所有产品。

[0090] 当依据本发明的化合物具有至少 1 个手性中心时，它们可相应地以对映体形式存在。当化合物具有 2 个或更多个手性中心时，它们可相应地以非对映异构体形式存在。应该理解的是，所有这样的异构体及其混合物均包括在本发明范围之内。另外，化合物的某些结晶形式可以多晶形物形式存在，并且这些也意欲包括本发明范围之内。再有，某些化合物可与水（即水合物）或与普通有机溶剂形成溶剂化物，并且这样的溶剂化物也意欲包括本发明范围之内。

[0091] 本发明在其范围内包括本发明化合物的前药。一般，这样的前药将是该化合物的功能性衍生物，其易于在体内转化为所需的化合物。因此。在本发明治疗方法中，术语“给

予”将包括用特别公开的化合物或用可能没有特别公开、但在向患者给药后在体内可转化为特定的化合物的化合物治疗所描述的多种紊乱。选择和制备适宜的前药衍生物的常规程序，在，例如，“前药的设计”（ " Design of Prodrugs " ），H.Bundgaard，Elsevier 编著，1985 中描述。

[0092] 为了应用在药物中，本发明化合物的盐被认为是无毒性的“药学上可接受的盐”。然而，其它的盐可用于制备依据本发明的化合物，或制备它们的药学上可接受的。所述化合物的适宜的药学上可接受的盐包括酸加成盐，其可，例如，通过将所述化合物溶液与药学上可接受的酸诸如盐酸、硫酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、丁二酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液混合形成。此外，当本发明化合物带有酸的部分，则其适宜的药学上可接受的盐可包括碱金属盐，如，钠盐或钾盐；碱土金属盐，如，钙盐或镁盐；以及与适宜的有机配体所形成的盐，如季铵盐。因而，代表性的药学上可接受的盐包括如下：

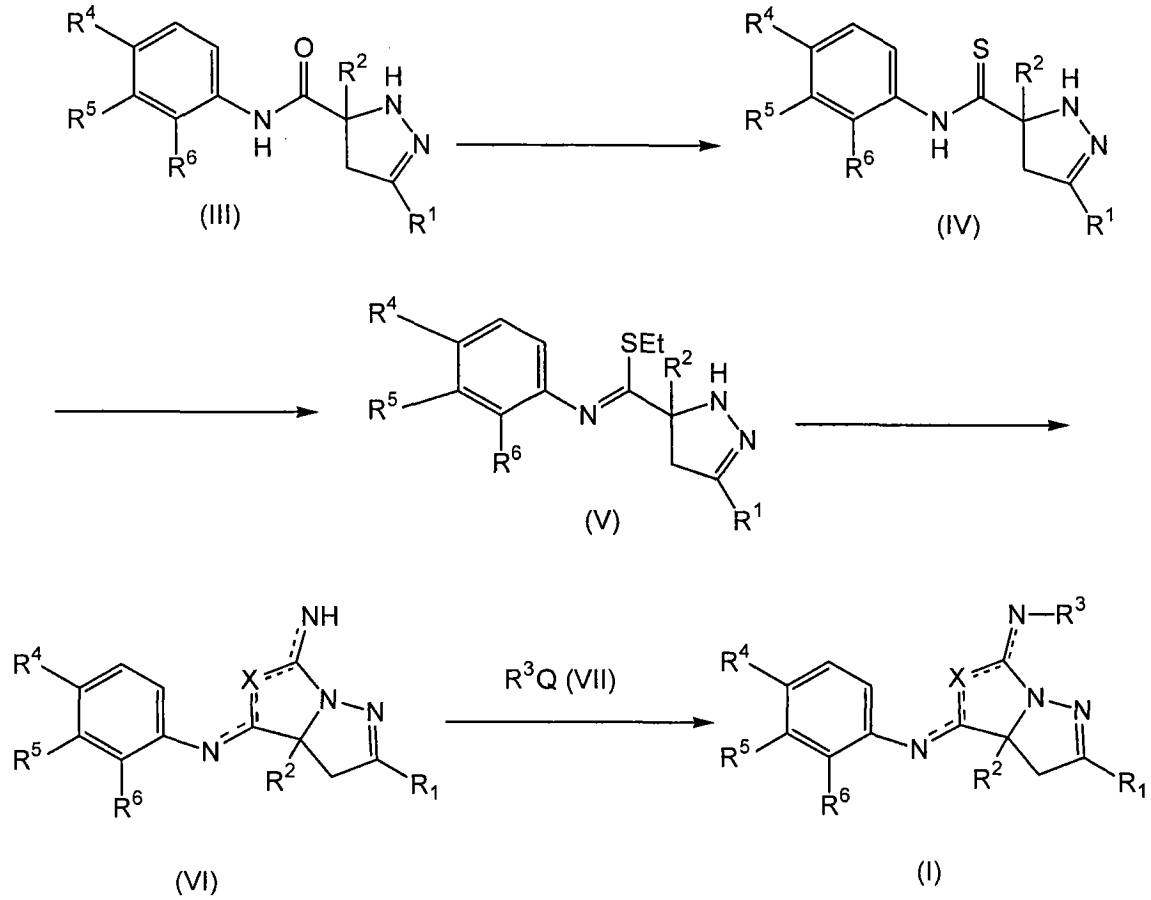
[0093] 乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐 (edisylate)、依托酸盐 (estolate)、乙磺酸盐 (esylate)、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油基对氨基苯胂酸盐 (glycollylarsanilate)、己基间苯二酚酸盐 (hexylresorcinate)、海巴胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、溴甲烷、甲硝酸盐、甲硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N- 甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、双羟萘酸盐（扑酸）、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、丁二酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8- 氯茶碱盐 (teoclate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘 (triethiodide) 和戊酸盐。

[0094] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性的酸和碱包括如下：

[0095] 酸，包括乙酸、2,2- 二氯乙酸、酰化的氨基酸、脂肪酸、褐藻酸、抗坏血酸、L- 天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙酰氨基苯甲酸、(+)- 樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)- 樟脑 -10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷 -1,2- 二磺酸、乙烷磺酸、2- 羟基 - 乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D- 葡萄糖酸、D- 葡萄糖醛酸、L- 谷氨酸、α - 氧代 - 戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L- 乳酸、(±)-DL- 乳酸、乳糖酸、顺丁烯二酸、(-)-L- 苹果酸、丙二酸、(±)-DL- 扁桃酸、甲烷磺酸、萘 -2- 磺酸、萘 -1,5- 二磺酸、1- 羟基 -2- 萘酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L- 焦谷氨酸、水杨酸、4- 氨基 - 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L- 酒石酸、硫氰酸、对 - 甲苯磺酸和十一碳烯酸；和碱，包括氨、L- 精氨酸、苄乙胺 (benethamine)、苯乍生 (benzathine)、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-（二乙基氨基）- 乙醇、乙醇胺、乙二胺、N- 甲基 - 葡糖胺、海巴胺、1H- 咪唑、L- 赖氨酸、氢氧化镁、4-(2- 羟乙基）- 吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2- 羟乙基）- 吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇和氢氧化锌。

[0096] 可根据在流程 1 中所述的方法制备式 (I) 化合物。

[0097]



[0098] 流程 1

[0099] 因此，在约 100℃ -150℃范围的温度下，优选在约 120- 约 140℃范围的温度下，在有机溶剂，例如甲苯、二甲苯、二氧六环等中，使适当取代的式 (III) 化合物（一种根据 2005 年 10 月 25 日提交的同时待审的美国申请序列号 11/258,448（通过全文引用结合于本文中）制备的化合物）与含硫试剂，例如，S_8、Lawsseson 氏试剂等反应，生成相应的式 (IV) 化合物。

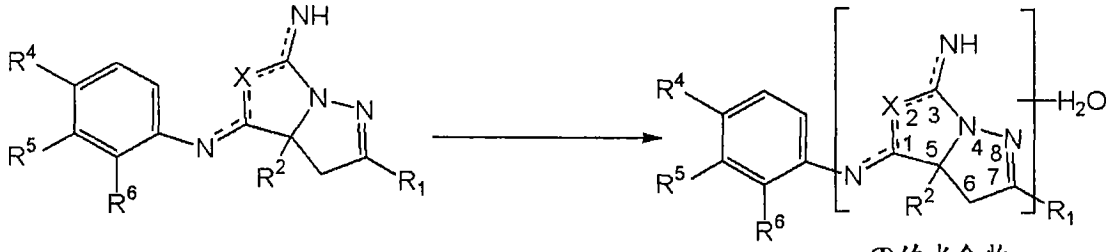
[0100] 在约室温至约回流温度的温度范围内，优选在约 50- 约 60℃范围的温度下，在碱，例如 K_2CO_3、NaH、叔丁醇钾等的存在下，在有机溶剂，例如丙酮、THF、二氧六环等中，使式 (IV) 化合物与烷基化剂，例如 EtI、$(EtO)_3^+BF_4^-$、EtOTf 等反应，生成相应的式 (V) 化合物。

[0101] 在约室温至约回流温度范围的温度下，优选在约 80- 约 100℃范围的温度下，在碱，例如 K_2CO_3、NaH、叔丁醇钾等的存在下，在有机溶剂，例如二氧六环、甲苯、二甲苯等中，用 NH_2CN 处理式 (V) 化合物，使式 (V) 化合物进一步转化为相应的式 (VI) 化合物，生成相应的式 (VI) 化合物。

[0102] 在有机溶剂，例如，THF、二氯甲烷、二氧六环等中，式 (VI) 化合物进一步任选与适当取代的式 R^3Q(XI) 化合物（一种已知化合物或经已知方法制备的化合物反应，其中的 Q 是适当的离去基团，例如，卤素、OTs、OMs 等，生成相应的式 (I) 化合物。

[0103] 可根据流程 2 中所述的方法制备式 (I) 的水合物化合物。

[0104]



(VI) (I)的水合物

[0105] 流程 2

[0106] 因此，在约 0- 约 50℃范围的温度下，优选在约室温下，在含有 1:1 的 THF、二氧六环等与水的混合溶剂的存在下，用酸，例如，HCl、pTSA、MsOH 等处理适当取代的式 (VI) 化合物，生成相应的式 (I) 的水合物的化合物。

[0107] 在制备依据本发明的化合物的方法中，产生立体异构体的混合物，可通过常规技术诸如制备型层析法，将这些异构体分离。可将化合物制备为外消旋形式，或可通过或者对映体有择合成或者拆分制备单一的对映体。通过标准技术，诸如通过与光学活性的酸，诸如 (-)- 二 - 对 - 甲苯酰基 -D- 酒石酸和 / 或 (+)- 二 - 对 - 甲苯酰基 -L- 酒石酸成盐而形成非对映异构体对，随后，通过分级结晶和游离碱再生，可将化合物，例如，拆分为其组分的对映体。还可通过形成非对映异构体酯或酰胺，随后用层析法分离以及去除手性辅剂，将该化合物拆分。或者，可使用手性 HPLC 柱拆分该化合物。

[0108] 在制备本发明化合物的任何方法过程中，可有必要和 / 或需要保护在任何相关分子上的敏感性或反应性基团。此可通过常规的保护基团的方法，诸如那些在有机化学中的保护基团 (Protective Groups inOrganic Chemistry)，J.F.W.McOmie 编著，Plenum 出版社，1973；和 T.W.Greene&P.G.M.Wuts，有机合成中的保护基团 (ProtectiveGroups in Organic Synthesis)，John Wiley & Sons，1991 中描述的保护基团实现。可在方便的后续步骤中采用本领域已知方法去除所述保护基团。

[0109] 本发明进一步包括含有一种或多种式 (I) 和 / 或 (II) 化合物与药学上可接受的载体的药用组合物。依据常规药用化合技术，通过将一种或多种化合物与药用载体精细混合，可制备含一种或多种本文描述的、作为活性成分的本发明化合物的药用组合物。依据所要给药的途径 (如，口服、胃肠外) 不同，可使用广泛类型的载体。因而，对于液体口服制剂，诸如混悬剂、酏剂和溶液剂，适宜的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等；对于固体口服制剂，诸如粉剂、胶囊剂和片剂，适宜的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。也可用物质，诸如糖对固体口服制剂进行包衣或进行肠溶包衣，以调节主要吸收部位。对于胃肠外给药，载体将通常由可加入增加溶解性或保存性的灭菌水或其它成分组成。也可利用水性载体连同适当的添加剂一起，制备可注射的混悬剂或溶液剂。

[0110] 为了制备本发明药用组合物，依据常规药用化合技术，将作为活性成分的一种或多种本发明化合物与药用载体精细混合，依据所要给药的剂型，如，口服或胃肠外诸如肌内给药不同，可使用广泛类型的载体。在制备口服剂型的组合物时，可使用任何有用的药用介质。因而，对于液体口服制剂，例如，混悬剂、酏剂和溶液剂，适宜的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂，诸如，例如，粉剂、胶囊剂、囊片剂、胶囊锭 (gelcap) 和片剂，适宜的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、

粘合剂、崩解剂等。由于它们易于给药，片剂和胶囊剂代表最有优势的口服剂型，其中在此情况下显然采用固体药用载体。如果需要，可采用标准技术对片剂进行糖包衣或肠溶包衣。对于胃肠外给药，载体将通常包括灭菌水，例如为了，诸如增加溶解性或为了防腐的目的，甚至也可包括其它成分。也可制备可注射的混悬剂，在此情况下可使用适当的液体载体、助悬剂等。本文的药用组合物，每剂量单位，如，片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、一茶匙容量剂等，将包含一定量的需要传递如上描述的有效剂量的活性成分。本文的药用组合物每剂量单位，如，片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、栓剂、一茶匙容量剂等中，将含有约 50-100mg，并可以以约 0.5-5.0mg/kg/ 日，优选约 1.0-3.0mg/kg/ 日的剂量给出。然而，剂量可依患者的需求、被治疗的病症的严重程度和所用的化合物的不同而异。可采用或者每天给药或者周期后给药的应用方式。

[0111] 优选地，这些组合物以单位剂型呈现，所述单位剂型为诸如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、灭菌胃肠外溶液剂或混悬剂、计量的气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自我注射器装置或栓剂；用于口腔的胃肠外、鼻内、舌下或直肠给药或用于吸入或喷射给药的剂型。或者，组合物可以适宜的、每周给药一次或每月给药一次的形式呈现；例如，活性化合物的不溶性盐，诸如癸酸盐，可适合提供储库制剂，用于肌肉注射。为了制备固体组合物，诸如片剂，将主要的活性成分与药用载体，如常规的压片配料诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二氢钙或树胶以及其它的药用稀释剂，如水混合，形成含均匀的本发明化合物或其药学上可接受的盐的混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均匀的时候，指的是活性成分均匀地分散在整个组合物中，以致于可将组合物容易地细分为等效剂型，诸如片剂、丸剂和胶囊剂。然后，将该固体预制剂组合物细分为含 0.1- 约 500mg 本发明活性成分的、以上描述的类型的单位剂型。可对新的组合物的片剂或丸剂进行包衣或其它形式的组合，以提供给予具有延长作用优点的剂型。例如，片剂或丸剂可由内剂量成分和外剂量成分组成，后者是以包封前者的包被形式存在的。可通过肠溶层将此两种成分隔开，肠溶层的作用是阻止在胃中崩解和允许内成分完整通过肠道进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于这样的肠溶层或包衣，此类材料包括许多聚合酸，与如虫胶、十六烷基醇和乙酸纤维素的此类材料。

[0112] 可掺入新的本发明组合物用于口服或注射给药的液体形式，包括水溶液剂、适宜加香的糖剂、水性或油性混悬剂和加了可食用油诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的加香的乳剂，以及酏剂和类似的药用溶媒。用于水性混悬剂的适宜的分散或悬浮剂包括合成的和天然的树胶，诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、褐藻酸盐、右旋糖苷、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮或明胶。

[0113] 也可使用包含本文定义的任何化合物与药学上可接受的载体的药用组合物，实施治疗在本发明中描述的、由一种或多种雄激素受体介导的疾病的方法。药用组合物可含有介于约 0.1mg-500mg，优选约 50-100mg 的化合物，并且可被制成适宜于所选择的给药模式的任何形式。载体包括必需的和惰性药用赋形剂，包括，但不限于粘合剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣材料。适宜口服给药的组合物包括固体形式，诸如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂（各自包括速释、延时释放和持续释放的制剂）、颗粒剂和粉剂和液体形式，诸如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。用于胃肠外给药的形式包括灭菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0114] 有利的是，可将本发明化合物以单个每日剂量形式给药，或每日总剂量可分成每日两次、三次或四次剂量给药。此外，可以经鼻内的形式经由局部使用适宜的鼻内工具给予本发明化合物，或经由本领域普通技术人员熟悉的透皮贴片给予本发明化合物。为了以透皮传递系统的形式给药，在整个给药方案中给药剂量当然将是连续的而间歇性的。

[0115] 例如，以片剂或胶囊剂形式的口服给药，可将活性药物成分与口服无毒性的药学上可接受的惰性载体，诸如乙醇、丙三醇、水等混合。而且，当想要或必需时，也可将适宜的粘合剂；润滑剂、崩解剂和着色剂整合入该混合物中。适宜的粘合剂包括，不限于淀粉、明胶、天然糖诸如葡萄糖或 β－乳糖、玉米甜味素、天然或合成树胶诸如阿拉伯树胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0116] 液体在适宜的经调味的助悬剂或分散剂诸如合成和天然树胶，例如，黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等中形成。对于胃肠外给药，灭菌混悬剂和溶液剂是需要的。在需要静脉给药时，使用一般含适宜的防腐剂的等渗制剂。

[0117] 也可以脂质体传递系统的形式，诸如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体，给予本发明化合物。可由多种磷脂，诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成脂质体。

[0118] 也可采用偶联化合物分子的单克隆抗体作为单个载体传递本发明化合物。本发明化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合体偶联。这样的聚合体可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟基－乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。此外，本发明化合物可偶联至用于实现控制药物释放的一系列生物可降解的聚合体，例如，聚乳酸、聚 ε 己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯(polyorthoesters)、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联的或两亲分子嵌段共聚物。

[0119] 可以任何前述组合物和依据本领域确定的给药方案，在任何需要治疗由一种或多种雄激素受体介导的疾病的时候，给予本发明化合物。

[0120] 本产品的每日剂量可在很大范围内变化，从每成人每天 0.01-1,000mg。对于口服给药，优选提供片剂形式的组合物，所述片剂含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克的活性成分，为待治疗的患者进行症状的剂量调整。一般在每天约 0.01mg/kg－约 300mg/kg 体重的剂量水平提供药物的有效量。优选地，该范围在从每天约 0.5－约 5.0mg/kg 体重，最优选地，从每天约 1.0－约 3.0mg/kg 体重。按照给药方案，可以每天给予本化合物 1-4 次。

[0121] 给药的最佳剂量可由本领域专业人员易于确定并且将依具体使用的化合物、给药模式、制剂的强度、给药方式以及疾病状况的进展不同而异。另外，与具体被治疗的患者有关的因素，包括患者年龄、体重、饮食和给药次数，将会产生调整剂量的需求。

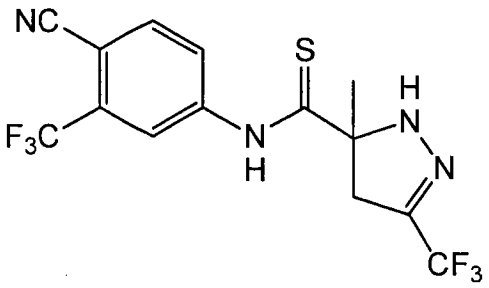
[0122] 提出以下的实施例是为了帮助对本发明的理解，其并不意欲和不应该被解释为对随后所附权利要求书的本发明以任何方式的限制。

[0123] 在以下的实施例中，列出某些合成产物已被分离作为残余物。本领域普通技术人员应该理解的是，术语“残余物”不限于其中已被分离的该产物的物理状态，并且可包括，例如，固体、油、泡沫、胶、糖浆等。

[0124] 实施例 1

[0125] 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0126]



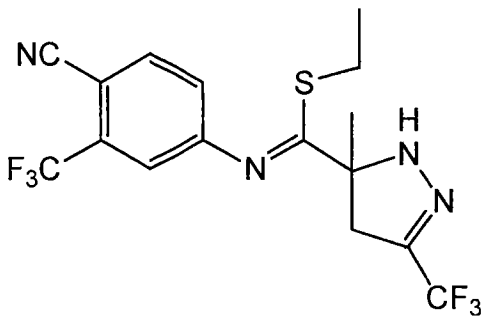
[0127] 将公开于上述同时待审的申请序列号 11/258,448 的 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺 (15mmoL)、Lawesson's 试剂 (15mmoL) 在甲苯 (100mL) 中回流 6 小时,直到溶液变透明。冷却反应,观察到部分沉淀。过滤除去固体,浓缩滤液,生成呈绿色油的粗产物,再经硅胶柱层析法纯化,用 DCM 和乙酸乙酯作为洗脱液,得到呈绿色固体的标题化合物。

[0128] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 11.05(s,1H),8.45(s,1H),8.30(d, J = 8.5Hz,1H),7.82(d,J = 8.5Hz,1H),5.95(br,s,1H),3.40(abq,J = 9.5Hz,1H),3.21(abq,J = 9.5Hz,1H),1.85(s,3H).MS(m/z) :MH^+381.

[0129] 实施例 2

[0130] N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸酸 (carboximidothioic acid) 乙酯

[0131]



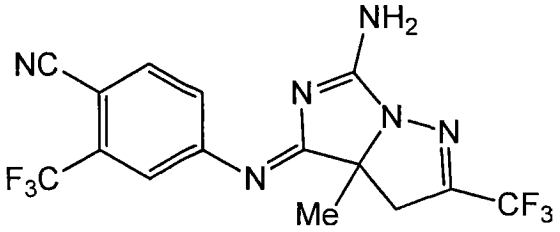
[0132] 室温下,在丙酮中用 EtI(10mmoL) 处理 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺 (10mmoL)、K_2CO_3(15mmoL)。稍微加热反应,并于 50℃下搅拌 1 小时。过滤出固体,浓缩滤液,生成呈棕色油的粗产物,再经硅胶柱层析纯化,采用己烷和乙酸乙酯作为洗脱液,得到呈无色油的标题化合物。

[0133] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.80(d,J = 7.8Hz,1H),7.28(s,1H),7.15(d,J = 7.9Hz,1H),6.50(s,1H),3.51(abq, J = 12.5Hz,1H),2.88(abq, J = 12.5Hz,1H),2.35(q, J = 8.5Hz,2H),1.08(t,J = 8.5Hz,3H).MS(m/z) :MH^+409.

[0134] 实施例 3

[0135] 4-(6- 氨基 -3a- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈化合物 1

[0136]



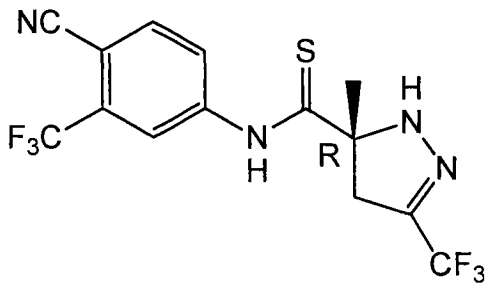
[0137] 用 NH_2CN(6.25mmoL) 和 K_2CO_3(8.40mmoL) 处理二氧六环 (20mL) 中的 N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯 (4.2mmoL)。经 30 分钟加热反应混合物至 100℃。滤去固体,再浓缩滤液,得到黄色固体,再经快速柱层析纯化,用己烷和乙酸乙酯 (4:1-1:1) 作为洗脱液,得到呈白色固体的标题化合物。

[0138] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(b, s,1H),7.70(d, J = 8.0Hz,1H),7.38(s,1H),7.23(d, J = 8.0Hz,1H),5.65(br, s,1H),3.45(abq, J = 10.5Hz,1H),2.98(abq, J = 10.5Hz,1H),1.61(s,3H). MS(m/z) :MH^+389.

[0139] 实施例 4

[0140] 3R- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0141]

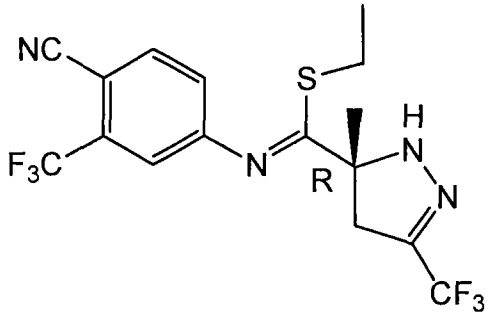


[0142] 按照实施例 1 中的方法,采用公开于上述同时待审的申请序列号 11/258,448 的 3R- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈黄色固体的标题化合物。NMR 和 MS 数据与实施例 1 的相同。

[0143] 实施例 5

[0144] N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3R- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0145]

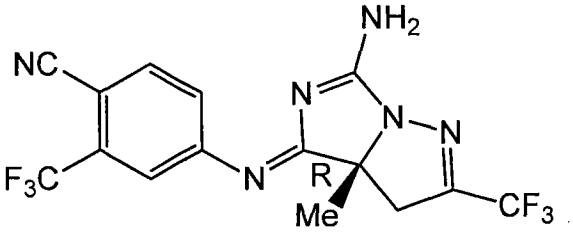


[0146] 按照实施例 2 中的方法,采用公开于同时待审的申请序列号 11/258,448 的 3R- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈无色油的标题化合物。NMR 和 MS 数据与实施例 2 的相同。

[0147] 实施例 6

[0148] 4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈化合物 2

[0149]

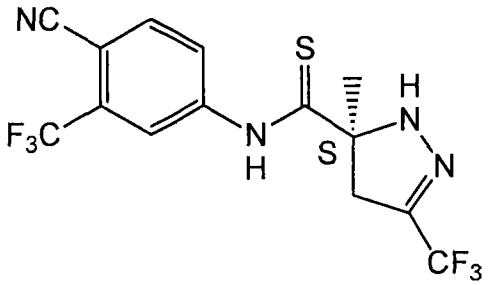


[0150] 按照实施例 3 中的程序,采用 N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3R- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料,生成呈白色固体的标题化合物。NMR 和 MS 数据与实施例 3 的相同。$[\alpha]^{20}_{MeOH}$-313.8(c0.33).

[0151] 实施例 7

[0152] 3S- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0153]

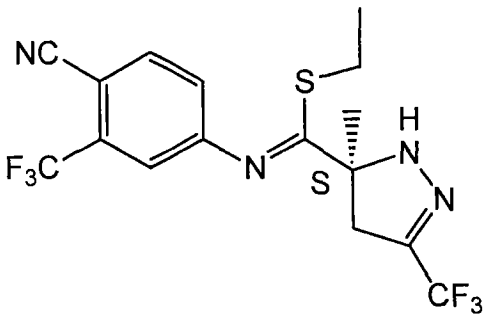


[0154] 按照实施例 1 中的方法,采用公开于上述同时待审的申请序列号 11/258,448 的 3S- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈黄色固体的标题化合物。NMR 和 MS 数据与实施例 1 的相同。

[0155] 实施例 8

[0156] N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3S- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0157]

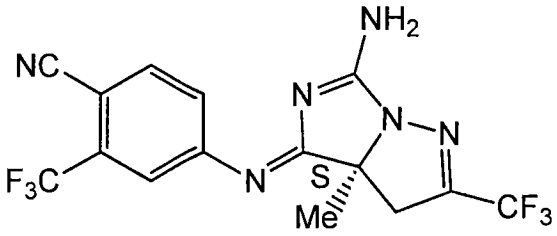


[0158] 按照实施例 2 中的方法,采用公开于上述同时待审的申请号 11/258,448 中的 3S- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈无色油的标题化合物。NMR 和 MS 数据与实施例 2 的相同。

[0159] 实施例 9

[0160] 4-(6- 氨基 -3aS- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈化合物 3

[0161]

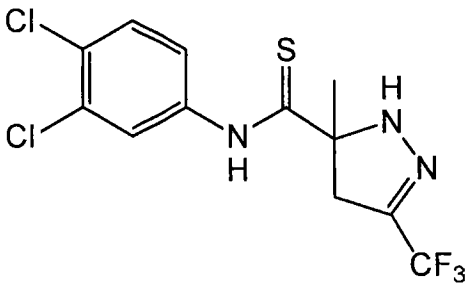


[0162] 按照实施例 3 中的方法,采用 N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3S- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料,生成呈白色固体的标题化合物。NMR 和 MS 数据与实施例 3 的相同。$[\alpha]^{20}_{MeOH}$+356.2(c0.45).

[0163] 实施例 10

[0164] 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (3,4- 二氯 - 苯基)- 酰胺

[0165]



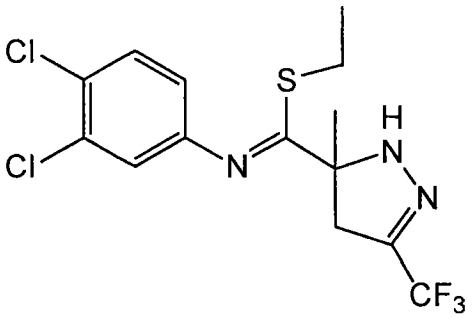
[0166] 按照实施例 1 中的方法,采用公开于上述同时待审的申请号 11/258,448 的 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (3,4- 二氯 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈黄色固体的标题化合物。

[0167] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 10.70(s,1H),8.10(s,1H),7.65(m,1H),7.45(m,1H),5.80(s,1H),3.30 和 3.15(abq,J = 13.0Hz,2H),1.80(s,3H).MS(m/z) :MH^+357.

[0168] 实施例 11

[0169] N-(3,4- 二氯 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0170]



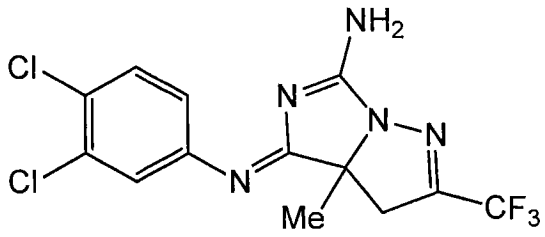
[0171] 按照实施例 2 中的方法,采用 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (3,4- 二氯 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈无色油的标题化合物。

[0172] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.40(m,1H),7.00(s,1H),6.80(m,1H),6.60(br,1H),5.30(s,1H),3.50 和 2.80(abq, J = 14.0Hz,2H),2.30(m,2H),1.60(s,3H),1.00(m,3H).MS(m/z):MH^+385.

[0173] 实施例 12

[0174] 4-(3,4- 二氯 - 苯基亚氨基)-3a- 甲基 -2- 三氟甲基 -3a,4- 二氢 -3H- 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -6- 基胺化合物 4

[0175]



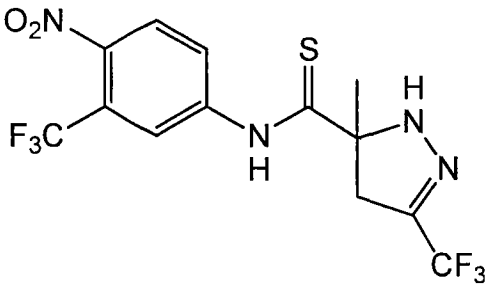
[0176] 按照实施例 3 中的方法,采用 N-(3,4- 二氯 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料,生成呈白色固体的标题化合物。

[0177] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.30(br, s,1H),7.36(d, J = 8.5Hz,1H),7.08(s,1H),6.82(d, J = 8.5Hz,1H),5.10(br, s,1H),3.45(abq, J = 11.0Hz,1H),2.95(abq, J = 11.0Hz,1H),1.61(s,3H).MS(m/z):MH^+364.

[0178] 实施例 13

[0179] 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0180]



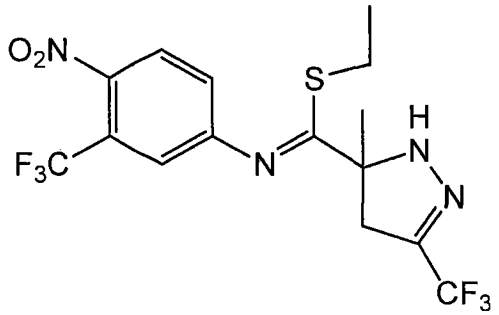
[0181] 按照实施例 1 中的方法,采用公开于同时待审的申请序列号 11/258,448 的 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈黄色固体的标题化合物。

[0182] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.45(s,1H),8.40(d, J = 8.6Hz,1H),7.98(d, J = 8.0Hz,1H),6.01(br, s,1H),3.30(abq, J = 10.5Hz,2H),1.82(s,3H).MS(m/z):MH^+401.

[0183] 实施例 14

[0184] 3- 甲基 -N-(4- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0185]



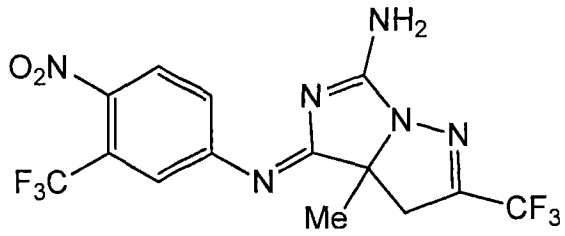
[0186] 按照实施例 2 中的方法，采用 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料，生成呈无色油的标题化合物。

[0187] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.98(d, J = 8.0Hz,1H),7.32(s,1H),7.18(d, J = 7.5Hz,1H), 6.45(br, s,1H),3.51(abq, J = 14.5Hz,1H),2.85(abq, J = 14.5Hz,1H),2.35(q, J = 7.8Hz,2H),1.68(s,3H),1.09(t, J = 8.5Hz,3H). MS(m/z) :MH^+429.

[0188] 实施例 15

[0189] 3a- 甲基 -4-(4- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯基亚氨基)-2- 三氟甲基 -3a,4- 二氢 -3H- 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -6- 基胺化合物 5

[0190]



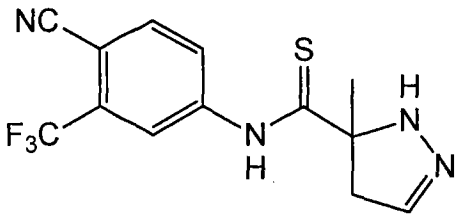
[0191] 按照实施例 3 中的方法，采用 3- 甲基 -N-(4- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料，生成呈白色固体的标题化合物。

[0192] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.15(br, s,1H),7.55(d, J = 7.5Hz,1H),7.10(s,1H),6.79(d, J = 8.0Hz,1H),5.45(br, s,1H),3.50(abq, J = 12.5Hz,1H),3.00(abq, J = 12.5Hz,1H), 1.65(s,3H). MS(m/z) :MH^+409.

[0193] 实施例 16

[0194] 3- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0195]



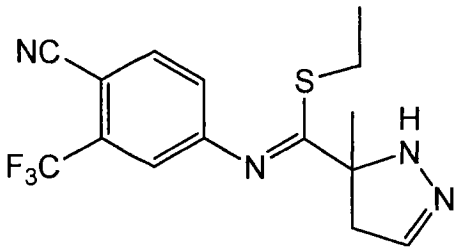
[0196] 按照实施例 1 中的方法，采用公开于同时待审的申请号 11/258,448 中的 3- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料，生成呈黄色固体的标题化合物。

[0197] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.52(s,1H),8.45(d, J = 7.8Hz,1H),7.88(d, J = 8.5Hz,1H), 6.88(s,1H),5.50(br, s,1H),3.15(abq, J = 12.5Hz,2H),1.76(s,3H). MS(m/z) :MH^+313.

[0198] 实施例 17

[0199] N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0200]



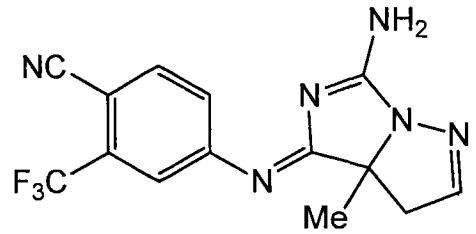
[0201] 按照实施例 2 中的方法,采用 3- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈无色油的标题化合物。

[0202] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(d, J = 8.0Hz,1H),7.25(s,1H),7.10(d, J = 8.0Hz,1H),6.75(s,1H),5.96(br, s,1H),3.25(abq, J = 10.5Hz,1H),2.68(abq, J = 10.5Hz,1H),2.40(q, J = 8.6Hz,2H),1.529s,3H),1.08(t, J = 8.5Hz,3H).MS(m/z) :MH^+341.

[0203] 实施例 18

[0204] 4-(6- 氨基 -3a- 甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈化合物 6

[0205]



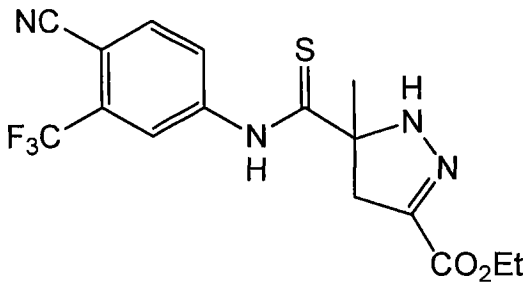
[0206] 按照实施例 3 中的方法,采用 N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料,生成呈白色固体的标题化合物。

[0207] ^{1}H NMR(MeOD) δ 7.82(d, J = 8.5Hz,1H),7.62(s,1H),7.48(d, J = 8.0Hz,1H),7.25(s,1H),3.25(abq,J = 12.5Hz,1H),2.72(abq,J = 12.5Hz,1H0,1.52(s,3H).MS(m/z) :MH^+321.

[0208] 实施例 19

[0209] 5-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基硫代氨基甲酰基)-5- 甲基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑 -3- 羧酸乙酯

[0210]



[0211] 按照实施例 1 中的方法,采用公开于同时待审的申请号 11/258,448 中的 5-(4- 氰

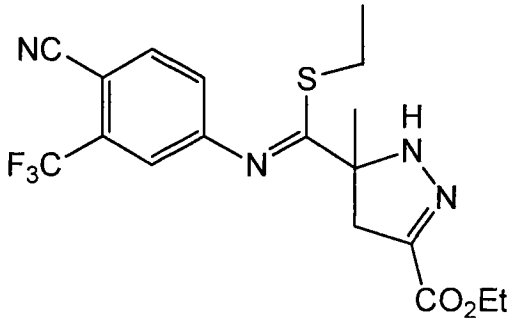
基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯作为原料，生成呈黄色固体的标题化合物。

[0212] ^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 11.01(br, s,1H),8.45(s,1H),8.40(d, J = 7.0Hz,1H),7.85(d, J = 7.0Hz,1H),4.30(q, J = 6.5Hz,2H),3.32(abq, J = 12.0Hz,2H),1.78(s,3H),1.38(t, J = 8.0Hz,3H).MS(m/z) :MH^+385.

[0213] 实施例 20

[0214] 5-[(4-氰基-3-三氟甲基-苯基亚氨基)-乙基硫基-甲基]-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0215]



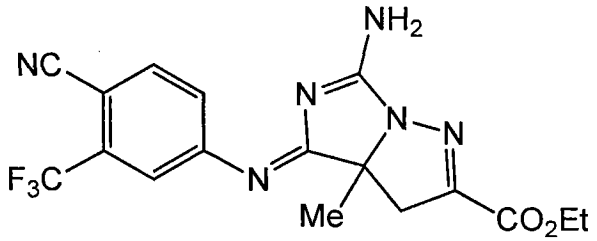
[0216] 按照实施例 2 中的方法，采用 5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基硫代氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯作为原料，生成呈无色油的标题化合物。

[0217] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.78(d, J = 8.5Hz,1H),7.25(s,1H),7.10(d, J = 8.0Hz,1H),6.62(br, s,1H),4.35(q, J = 6.0Hz,2H),3.51(abq, J = 13.0Hz,1H),2.90(abq, J = 13.0Hz,1H),2.88(q, J = 6.0Hz,2H),1.59(s,3H),1.38(t, J = 7.5Hz,3H),1.10(t, J = 8.0Hz,3H).MS(m/z) :MH^+413.

[0218] 实施例 21

[0219] 6-氨基-4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基亚氨基)-3a-甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-2-羧酸乙酯化合物 7

[0220]



[0221] 按照实施例 3 中的方法，采用 5-[(4-氰基-3-三氟甲基-苯基亚氨基)-乙基硫基-甲基]-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯作为原料，生成呈白色固体的标题化合物。

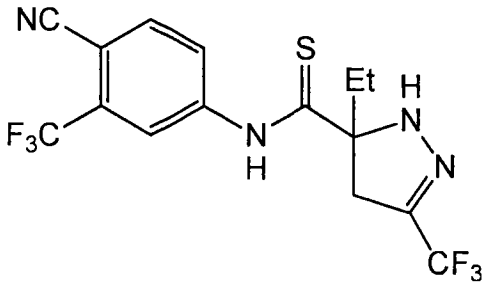
[0222] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.71(d, J = 7.5Hz,1H),7.41(s,1H),7.25(d, J = 7.5Hz,1H),7.08(br, s,1H),6.10(br, s,1H),4.40(q, J = 7.0Hz,2H),3.50(abq, J = 12.5Hz,1H),3.06(abq, J = 12.5Hz,1H),1.61(s,3H),1.38(t, J = 8.0Hz,3H).MS(m/z) :MH^+393.

[0223] 实施例 22

[0224] 3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸 (4-氰基-3-三氟甲

基-苯基)-酰胺

[0225]



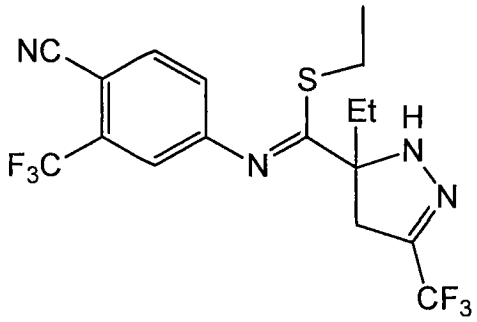
[0226] 按照实施例1中的方法,采用公开上述于同时待审的申请序列号11/258,448中的3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺作为原料,生成呈黄色固体的标题化合物。

[0227] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.48(s,1H),8.40(d, J = 7.5Hz,1H),7.88(d, J = 8.0Hz,1H),6.21(br, s,1H),3.42(abq, J = 12.5Hz,1H),3.35(abq, J = 12.5Hz,1H),2.409m,1H),2.25(m,1H),0.98(t, J = 9.0Hz,3H). MS(m/z) :MH^+395.

[0228] 实施例23

[0229] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯

[0230]



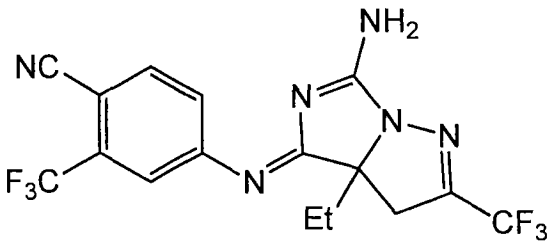
[0231] 按照实施例2中的方法,采用3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺作为原料,生成呈无色油的标题化合物。

[0232] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.78(d, J = 8.5Hz,1H),7.25(s,1H),7.12(d, J = 8.5Hz,1H),6.62(br,s,1H),3.52(abq,J = 14.0Hz,1H),2.93(d,J = 14.0Hz,1H),2.30(q,J = 9.0Hz,2H),2.05(m,2H),1.10(t,J = 9.0Hz,3H),1.05(t,J = 8.5Hz,3H). MS(m/z) :MH^+423.

[0233] 实施例24

[0234] 4-(6-氨基-3a-乙基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈化合物8

[0235]



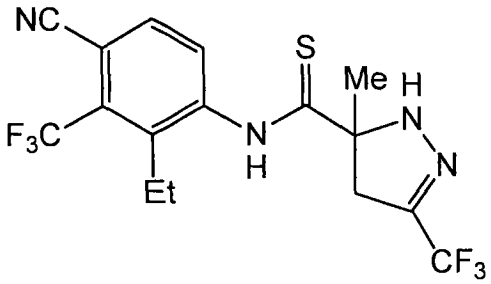
[0236] 按照实施例 3 中的方法，采用 N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 乙基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料，生成呈白色固体的标题化合物。

[0237] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(d, J = 7.5Hz,1H),7.42(s,1H),7.24(d, J = 7.5Hz,1H),3.45(abq, J = 14.0Hz,1H),3.04(abq, J = 14.0Hz,1H),1.95(m,1H),1.90(m,1H),1.02(t, J = 8.5Hz,3H).MS(m/z) :MH^+403.

[0238] 实施例 25

[0239] 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -2- 乙基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0240]



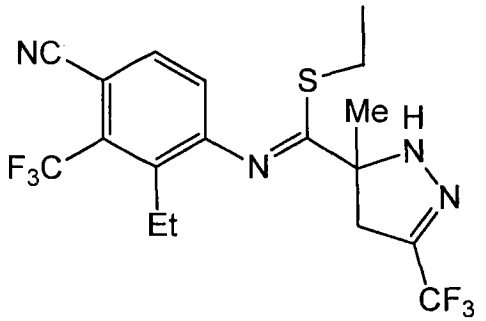
[0241] 按照实施例 1 中的方法，采用公开于同时待审的申请序列号 11/258,448 中的 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 氰基 -2- 乙基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料，生成呈黄色固体的标题化合物。

[0242] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 10.91(br, s,1H),8.48(d, J = 8.5Hz,1H),7.75(d, J = 8.5Hz,1H),6.08(br, s,1H),3.40(abq, J = 13.5Hz,1H),3.28(abq, J = 13.5Hz,1H),2.80(q, J = 6.0Hz,2H),1.86(s,3H),1.21(t, J = 8.0Hz,3H).MS(m/z) :MH^+409.

[0243] 实施例 26

[0244] N-(4- 氰基 -2- 乙基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0245]



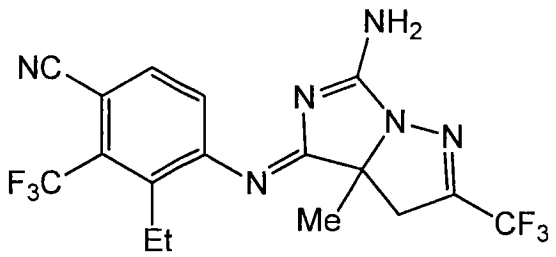
[0246] 按照实施例 2 中的方法，采用 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -2- 乙基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料，生成呈无色油的标题化合物。

[0247] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.61(d,J = 8.0Hz,1H),7.05(d,J = 8.0Hz,1H),6.58(br,s,1H),3.55(abq, J = 13.0Hz,1H),2.95(abq, J = 13.0Hz,1H),2.70(q, J = 7.0Hz,2H),2.35(m,2H),1.68(s,3H),1.12(t, J = 8.5Hz,3H),1.09(t, J = 8.0Hz,3H).MS(m/z) :MH^+437.

[0248] 实施例 27

[0249] 4-(6- 氨基 -3a- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-3- 乙基 -2- 三氟甲基 - 苄腈化合物 9

[0250]



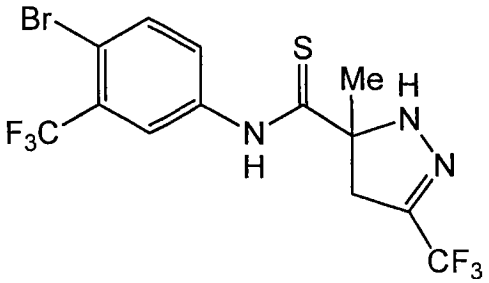
[0251] 按照实施例 3 中的方法,采用 N-(4- 氰基 -2- 乙基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料,生成呈白色固体的标题化合物。

[0252] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.61(d, J = 8.5Hz,1H),7.10(br, s,1H),7.06(d, J = 8.5Hz, 1H),5.38(br, s,1H),3.45(abq, J = 12.5Hz,1H),3.05(abq, J = 12.5Hz,1H),2.75(q, J = 6.0Hz,2H),1.68(s,3H),1.06(t, J = 7.5Hz,3H). MS(m/z) :MH^+417.

[0253] 实施例 28

[0254] 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 溴 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0255]



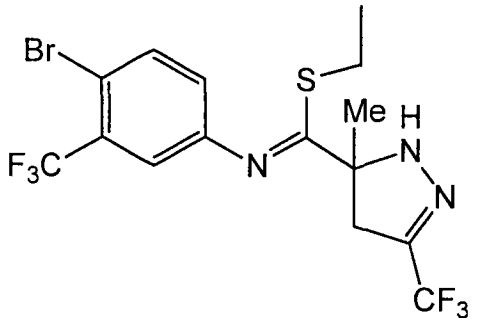
[0256] 按照实施例 1 中的方法,采用公开于同时待审的申请序列号 11/258,448 中的 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 溴 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料,生成呈黄色固体的标题化合物。

[0257] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 10.78(br, s,1H),8.21(s,1H),8.02(d, J = 8.5Hz,1H),7.74(d, J = 7.5Hz,1H),5.90(br, s,1H),3.25(abq, J = 14.0Hz,2H),1.82(s,3H). MS(m/z) :MH^+434.

[0258] 实施例 29

[0259] N-(4- 溴 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0260]



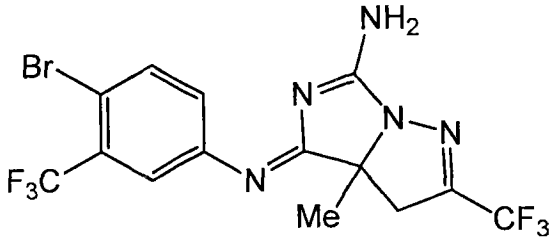
[0261] 按照实施例 2 中的方法，采用 3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 溴 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料，生成呈无色油的标题化合物。

[0262] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.65(d, J = 8.0Hz,1H),7.25(s,1H),6.95(d, J = 8.0Hz,1H), 6.62(br, s,1H),3.55(abq, J = 10.5Hz,1H),2.83(abq, J = 10.5Hz,1H),2.36(m,2H), 1.62(s,3H),1.06(t, J = 8.0Hz,3H). MS(m/z) :MH^+462.

[0263] 实施例 30

[0264] 4-(4- 溴 -3- 三氟甲基 - 苯基亚氨基)-3a- 甲基 -2- 三氟甲基 -3a,4- 二氢 -3H- 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -6- 基胺化合物 10

[0265]



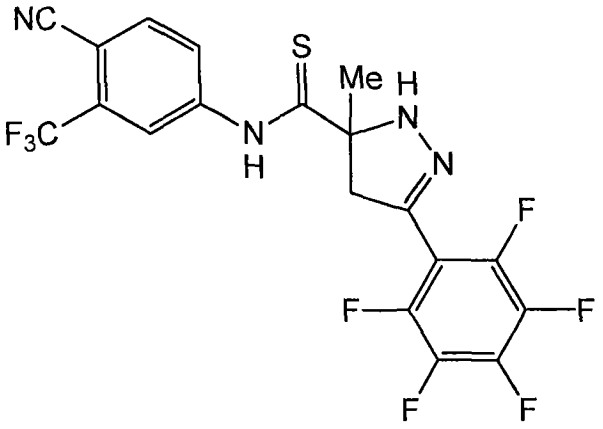
[0266] 按照实施例 3 中的方法，采用 N-(4- 溴 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料，生成呈白色固体的标题化合物。

[0267] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.18(br, s,1H),7.61(d, J = 7.5Hz,1H),7.31(s,1H),7.01(d, J = 8.0Hz,1H),5.23(br, s,1H),3.42(abq, J = 13.5Hz,1H),2.95(abq, J = 13.5Hz,1H), 1.62(s,3H). MS(m/z) :MH^+442.

[0268] 实施例 31

[0269] 3- 甲基 -5- 五氟苯基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺

[0270]



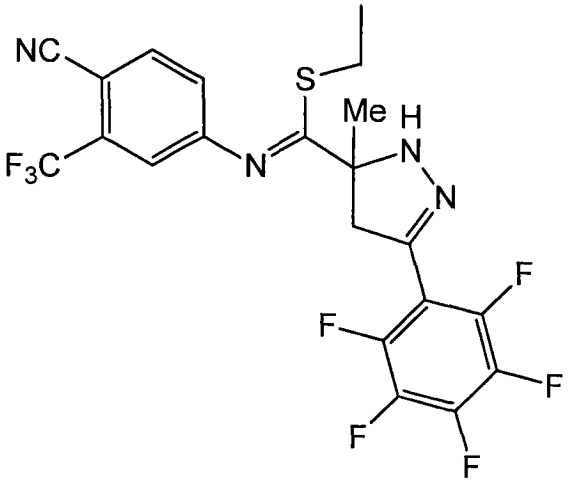
[0271] 按照实施例 1 中的方法，采用公开于上述同时待审的申请序列号 11/258,448 中的 3- 甲基 -5- 五氟苯基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料，生成呈黄色固体的标题化合物。

[0272] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.45(s,1H),8.40(d, J = 7.5Hz,1H),7.85(d, J = 8.0Hz,1H), 5.96(br, s,1H),3.52(abq, J = 11.5Hz,2H),1.88(s,3H). MS(m/z) :MH^+479.

[0273] 实施例 32

[0274] N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 五氟苯基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯

[0275]



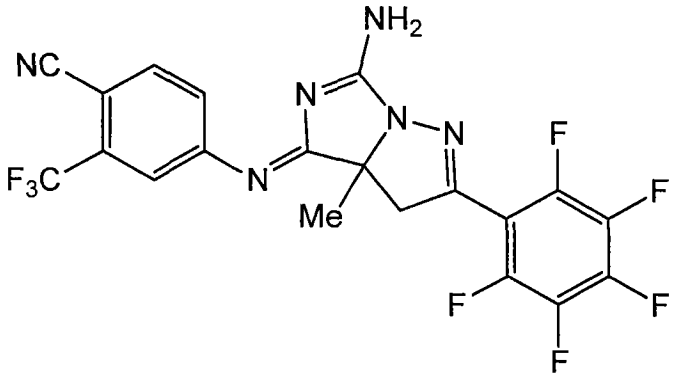
[0276] 按照实施例 2 中的方法，采用 3- 甲基 -5- 五氟苯基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代羧酸 (4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺作为原料，生成呈无色油的标题化合物。

[0277] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.78(d, J = 8.5Hz,1H),7.28(s,1H),7.12(d, J = 8.0Hz,1H), 6.55(br, s,1H),3.60(abq, J = 12.0Hz,1H),3.05(abq, J = 12.0Hz,1H),2.38(q, J = 8.5Hz,2H),1.65(s,3H),1.10(t, J = 8.5Hz,3H). MS(m/z) :MH^+507.

[0278] 实施例 33

[0279] 4-(6- 氨基 -3a- 甲基 -2- 五氟苯基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈化合物 11

[0280]



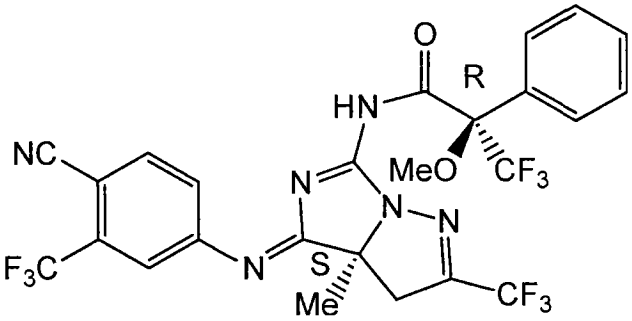
[0281] 按照实施例 3 中的方法，采用 N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 五氟苯基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯作为原料，生成呈白色固体的标题化合物。

[0282] ^{1}H NMR(MeOD) δ 7.88(d, J = 7.5Hz,1H),7.75(s,1H),7.55(d, J = 7.8Hz,1H),3.21(abq, J = 10.5Hz,1H),2.61(abq, J = 10.5Hz,1H),1.61(s,3H).MS(m/z) :MH$^+$487.

[0283] 实施例 34

[0284] N-[4-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基亚氨基)-3aS- 甲基 -2- 三氟甲基 -3a,4- 二氢 -3H- 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -6- 基]-3,3,3- 三氟 -2R- 甲氧基 -2- 苯基 - 丙酰胺化合物 12

[0285]



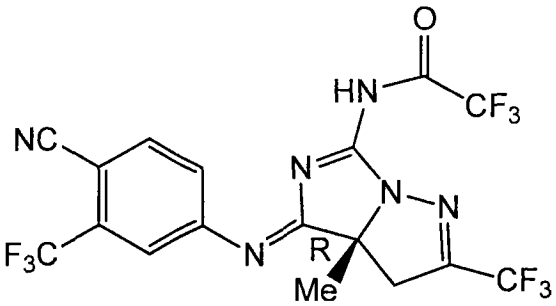
[0286] 0℃下,先后用吡啶 (1.2mmoL)、(R)-Mosher's 氯化物 (0.80mmoL) 处理 DCM(5mL) 中的 4-(6- 氨基 -3aS- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈 (0.80mmoL)。经 4 小时逐渐加热反应至室温。再将反应混合物分配于 DCM 和饱和 $NaHCO_3$ 之间。有机层经盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗原料,其再经快速柱层析纯化,用己烷 : 乙酸乙酯 4:1- 纯乙酸乙酯作为洗脱液,得到呈白色固体的标题化合物。

[0287] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 9.31(br, s,1H),7.75(d, J = 7.5Hz,1H),7.55(m,3H),7.45(m,4H),3.58(s,3H),3.53(abq,J = 12.5Hz,1H),3.12(abq,J = 12.5z,1H),1.71(s,3H).MS(m/z) :MH$^+$637.

[0288] 实施例 35

[0289] N-[4-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基亚氨基)-3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3a,4- 二氢 -3H- 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -6- 基]-2,2,2- 三氟 - 乙酰胺化合物 13

[0290]



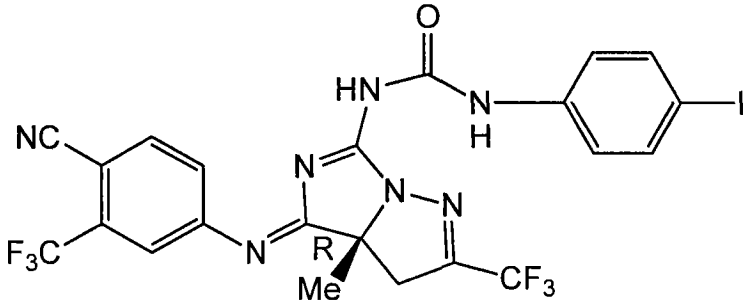
[0291] 0℃下,先后用三乙基胺 (2.5mmoL)、三氟乙酸酐 (1.2mmoL) 处理 DCM(6mL) 中的 4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈 (1.2mmoL)。经 2 小时逐渐加热反应至室温。再将反应混合物分配于 DCM 和饱和 $NaHCO_3$ 之间。有机层经盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗原料,其再经快速柱层析纯化,用己烷 : 乙酸乙酯 6:1-1:1 作为洗脱液,得到呈白色固体的标题化合物。

[0292] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.85(d,J = 7.0Hz,1H),7.35(s,1H),7.20(m,1H),3.60(abq,J = 10.5Hz,1H),3.15(abq,J = 10.5Hz,1H),1.78(s,1H).MS(m/z) :MH^+485.

[0293] 实施例 36

[0294] 1-[4-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基亚氨基)-3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3a,4- 二氢 -3H- 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -6- 基]-3-(4- 碘 - 苯基)- 脲化合物 14

[0295]



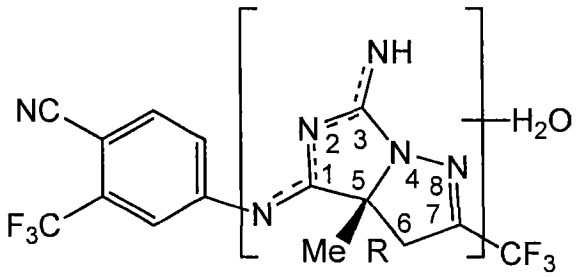
[0296] 将二氧六环 (10mL) 中的 4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈 (3.4mmoL)、异氰酸 4- 碘 - 苯基酯 (3.2mmoL) 加热到 100℃经 1h。除去溶剂,残余物经快速柱层析法纯化,用己烷 : 乙酸乙酯 6:1 至 1:1 作为洗脱液,得到呈白色固体的标题化合物。

[0297] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 10.35(s,1H),7.82(d, J = 7.0Hz,1H),7.58(d, J = 8.5Hz,2H),7.52(s,1H),7.35(d,J = 7.5Hz,1H),6.89(d,J = 8.5Hz,1H),3.55(abq,J = 11.5Hz,1H),3.12(abq,J = 11.5Hz,1H),1.72(s,3H).MS(m/z) :MH^+634.

[0298] 实施例 37

[0299] 4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈 - 水合物

[0300]



[0301] 水合物 1(化合物 16)、水合物 2(化合物 17) 和水合物 3(化合物 20)

[0302] 室温下,搅拌 THF(5mL) 和 HCl(1N,5mL) 中的 4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈 (1.5mmoL)24 小时。除去溶剂,残余物被分配在乙酸乙酯和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。有机层经水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗原料。NMR 显示水合物 1: 水合物 2: 水合物的比例为 8:1:1。粗原料经快速柱层析法分离,用己烷 : 乙酸乙酯 1:1- 纯乙酸乙酯 (加入 0.5% Et_3N) 作为洗脱液,得到呈白色固体的标题化合物。

[0303] 水合物 1 :

[0304] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.02(s,1H),7.90(d, J = 7.5Hz,1H),7.72(d, J = 7.5Hz,1H),5.55(br, s,1H),5.22(br, s,1H),4.38(d, J = 12.0Hz,1H),3.02(d, J = 12.0Hz,1H),

1.98(s,3H).MS(m/z):MH^+407.

[0305] 水合物 2JNJ:

[0306] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(d, J = 8.0Hz,1H),7.22(s,1H),7.10(d, J = 7.5Hz,1H),6.10(br,s,2H),4.50(d,J = 12.5Hz,1H),2.98(d,J = 12.5Hz,1H),1.95(s,3H).MS(m/z):MH^+407.

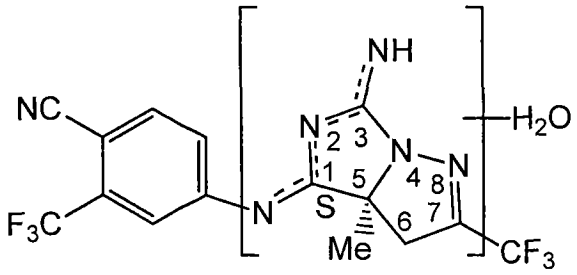
[0307] 水合物 3:

[0308] ^1HNMR($CDCl_3$) δ 8.00(s,1H),7.85(d, J = 8.5Hz,1H),7.72(d, J = 8.5Hz,1H),6.20(br, s,1H),5.15(br, s,1H),4.35(d, J = 11.5Hz,1H),3.05(d, J = 11.5Hz,1H),1.93(s,3H).MS(m/z):MH^+407.

[0309] 实施例 38

[0310] 4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈-水合物

[0311]



[0312] 水合物 1(化合物 18)、水合物 2(化合物 19)和水合物 3(化合物 21)

[0313] 按照实施例 37 中的方法,采用 4-(6-氨基-3aS-甲基-2-三氟甲基-3,3a-二氢-咪唑并[1,5-b]吡唑-4-亚基氨基)-2-三氟甲基-苄腈作为原料,生成呈白色固体的标题化合物。

[0314] 水合物 1:NMR 和 MS 数据与化合物 16 的相同。

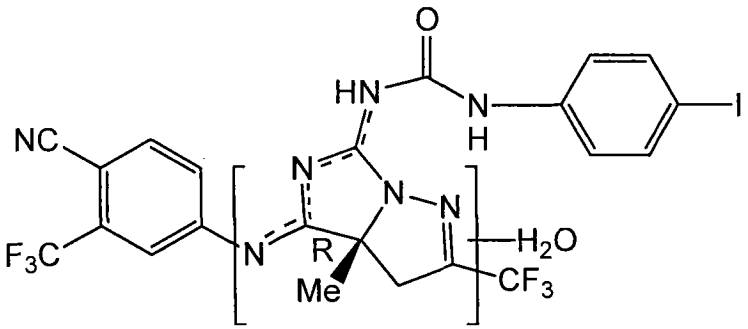
[0315] 水合物 2:NMR 和 MS 数据与化合物 17 的相同。

[0316] 水合物 3:NMR 和 MS 数据与化合物 20 的相同。

[0317] 实施例 39

[0318] 1-[4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基亚氨基)-3aR-甲基-2-三氟甲基-3a,4-二氢-3H-咪唑并[1,5-b]吡唑-6-基]-3-(4-碘-苯基)-脲-水合物

[0319]



[0320] 按照实施例 36 中的方法,采用实施例 38 中的水合物 1 作为原料,生成呈白色固体的标题化合物。

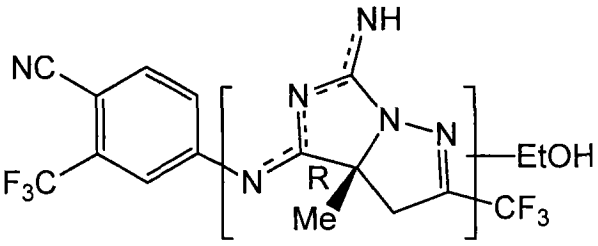
[0321] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 9.48(br,s,1H),8.05(br,s,1H),7.72(d,J=7.0Hz,1H),7.62(d,

J = 7.5Hz,2H),7.35(s,1H),7.24(m,3H),6.58(br, s,1H),4.37(d, J = 12.5Hz,1H),3.10(d, J = 12.5Hz,1H),2.02(s,3H).MS(m/z) :MH^+652.

[0322] 实施例 40

[0323] 4-(6- 氨基 -6- 乙氧基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a,5,6- 四氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈

[0324]



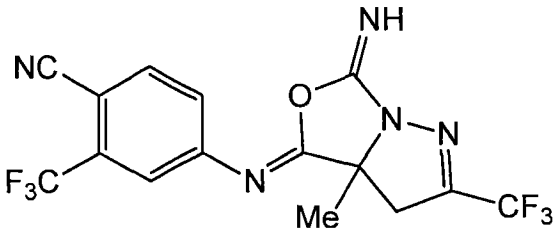
[0325] 0℃下,用 NaH(60%,3.5mmoL) 处理 EtOH(5mL) 中的 4-(6- 氨基 -3aR- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 咪唑并 [1,5-b] 吡唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈 (1.4mmoL)。再经 2 小时加热反应至室温。除去溶剂,残余物被分配在乙酸乙酯和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。有机层经水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗原料。粗原料经快速柱层析法纯化,用己烷 : 乙酸乙酯 6:1- 纯乙酸乙酯作为洗脱液,得到呈白色固体的标题化合物。

[0326] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.72(d, J = 8.0Hz,1H),7.38(s,1H),7.35(br, s,1H),7.22(d, J = 8.0Hz,1H),5.90(br, s,1H),3.60(q, J = 9.5Hz,2H),3.24(abq, J = 10.5Hz,1H),2.85(abq, J = 10.5Hz,1H),1.59(s,3H),1.28(t, J = 9.5Hz,3H).

[0327] 实施例 41

[0328] 4-(6- 亚氨基 -3a- 甲基 -2- 三氟甲基 -3,3a- 二氢 - 吡唑并 [1,5-c] 噁唑 -4- 亚基氨基)-2- 三氟甲基 - 苄腈化合物 15

[0329]



[0330] 室温下,用 KOCN(约 5.0mmoL) 处理 DMF(10mL) 中的 N-(4- 氰基 -3- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -5- 三氟甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡唑 -3- 硫代甲亚氨酸乙酯 (2.5mmoL)。经 2 小时加热反应至 50℃。滤去固体,残余物被分配在乙酸乙酯和水之间。有机层经水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗原料。粗原料经快速柱层析法纯化,用己烷 : 乙酸乙酯 6:1- 纯乙酸乙酯作为洗脱液,得到呈白色固体的标题化合物。

[0331] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.80(d, J = 7.8Hz,1H),7.31(s,1H),7.20(d, J = 7.5Hz,1H),3.60(abq, J = 11.5Hz,1H),3.08(abq, J = 11.5Hz,1H),1.78(s,3H).MS(m/z) :MH^+390.

[0332] 实施例 42

[0333] 腹侧前列腺和肛提肌重量在体分析

[0334] 用试验化合物 (通常经口给予,40mg/kg,0.3mL 的体积,于 30% 环糊精或 0.5% 甲

基纤维素溶媒中），或丙酸睾酮（按 5mg/kg 颈背皮下注射给药，在 0.1mL 体积，在芝麻油中），或用赋形剂（口服 1mL30％环糊精或 0.5％甲基纤维素），每天一次处理未发育完全的（约 50g）去势雄性 Sprague Dawley 大鼠（Charles River）五天。第六天，用二氧化碳窒息对大鼠实施无痛致死。切取腹侧前列腺和肛提肌，并测定它们的湿重。

[0335] 试验化合物活性被确定为组织重量的刺激百分率，将经赋形剂处理的对照组设为 0 百分率，单独用睾酮处理过的对照组设为 100％。如果它以 30mg/kg 对肛提肌或腹侧前列腺产生大于或等于 30％刺激，化合物就被指定为水平 1 激动剂活性。如果它以 30mg/kg 对肛提肌或腹侧前列腺产生大于或等于 5％但小于 30％刺激，化合物就被指定为水平 2 激动剂活性。

[0336] 根据所述方法，测试代表性的本发明化合物，结果列于下表 3。对于列于表 3 中的“无活性的”化合物，本领域技术人员会认识到，所述化合物可能对或可能不对前列腺和 / 或膀胱重量显示出作用，宁可在此将其列为“无活性的”，因为它们不满足上述定义的特定标准。

[0337] 表 3

[0338]

ID#	％前列腺刺激	％肛提肌刺激
1	水平 1	水平 1
2	水平 1	水平 1
3	活性水平 2	活性水平 1
4	无活性的	无活性的
5	无活性的	无活性的
6	无活性的	无活性的
7	水平 2	水平 2
8	水平 2	水平 2
9	水平 2	水平 2
10	无活性的	无活性的
11	水平 2	水平 2
12	NT	NT
13	水平 1	水平 1
14	水平 2	水平 1
15	水平 2	水平 1
16	水平 1	水平 1
17	水平 2	水平 1
18	无活性的	水平 2
19	水平 1	水平 1
20	水平 2	水平 2
21	水平 1	水平 1

[0339] 实施例 43

[0340] 腹侧前列腺和精囊重量在体试验

[0341] 用试验化合物（通常经口给予，40mg/kg，0.3mL 的体积，于 30％环糊精或 0.5％甲基纤维素溶媒中）和用丙酸睾酮（按照 2mg/kg 颈背皮下注射给药，在 0.1mL 体积，在芝麻油中），每天一次处理未发育完全的（约 50g）去势雄性 Sprague Dawley 大鼠（Charles River）五天。第六天，用二氧化碳窒息对大鼠实施无痛致死。切取腹侧前列腺和精囊，确定其湿重。通过睾酮增加组织重量的百分抑制确定试验化合物活性，将溶媒处理的对照组设为 0％，而将单用睾酮处理的对照组设为 100％。如果它以 30mg/kg 对腹侧前列腺或精囊产

生大于或等于30％的抑制，化合物被认定为水平1拮抗剂活性。如果它以30mg/kg对腹侧前列腺或精囊产生大于或等于5％却小于30％的抑制，化合物被认定为水平2拮抗剂活性。

[0342] 根据所述方法测试代表性的本发明化合物，结果列于下表4。对于表4中的“无活性的”化合物，本领域技术人员会认识到，所述化合物可能对或可能不对前列腺和/或精囊重量显示出作用，此处宁可将其列为“无活性的”，因为它们不满足上述定义的特定标准。

[0343] 表4

[0344]

ID #	抑制前列腺（未加权前列腺重量，mg）	抑制精囊（未加权精囊重量，mg）
1	水平2	水平1
2	水平2	无活性的
3	水平1	水平2
4	水平2	水平2
5	无活性的	水平1
6	无活性的	水平2
7	无活性的	水平2
8	无活性的	水平2
9	水平2	水平1
10	水平2	水平2
11	NT	NT
12	NT	NT
13	水平1	水平2
14	水平2	无活性的
15	水平2	水平2
16	水平2	水平2
17	无活性的	水平1
18	无活性的	无活性的
19	水平1	水平1
20	水平2	水平1
21	水平1	水平1

[0345] 实施例44

[0346] 作为口服组合物的特定实施方案，将如在实施例6中制备的100mg化合物与充分细分过的乳糖一起配制，得到580-590mg总量，填充入0号硬胶囊中。

[0347] 虽然之前的说明书采用所提供的用于阐述目的的实施例讲述了本发明的原理，但是应该明白的是，本发明的实践包括所有通常的变化、改编和/或修正，这些均纳入以下的权利要求书及其等价物的范围内。