

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A01N 37/18 (2006.01)

C07C 233/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680040653.6

[43] 公开日 2008年11月5日

[11] 公开号 CN 101299920A

[22] 申请日 2006.8.28

[21] 申请号 200680040653.6

[30] 优先权

[32] 2005.8.31 [33] US [31] 60/712,390

[86] 国际申请 PCT/US2006/033490 2006.8.28

[87] 国际公布 WO2007/027582 英 2007.3.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.29

[71] 申请人 田纳西大学研究基金会

地址 美国田纳西

[72] 发明人 J·T·多尔顿 D·D·米勒

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威

权利要求书 21 页 说明书 68 页

[54] 发明名称

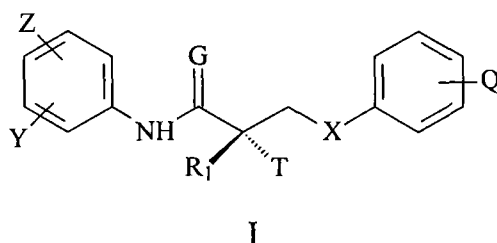
用选择性雄激素受体调节剂治疗肾病、烧伤、创伤和脊髓损伤

[57] 摘要

本发明提供：1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体的方法；2) 治疗患有创伤的个体的方法或降低个体中创伤的发病率、减轻个体中创伤的严重程度的方法；3) 治疗患有烧伤的个体的方法或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的步骤；4) 治疗患有脊髓损伤的个体的方法，其通过向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或所述SARM化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物或晶体或它们的任意组合来进行。

1. 一种治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的步骤。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 I 的结构代表：



其中 G 是 O 或 S；

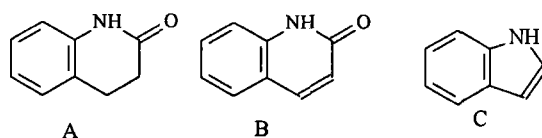
X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃；

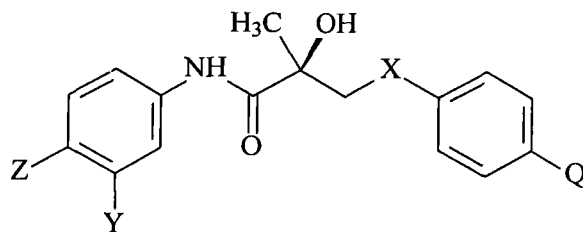
Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；且

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 II 的结构代表：



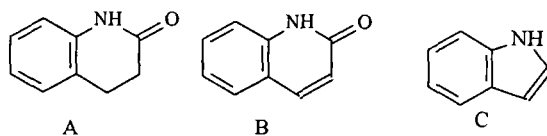
II

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中 X 是 O。
5. 根据权利要求 3 的方法, 其中 Y 是 CF₃。
6. 根据权利要求 3 的方法, 其中 Z 是 NO₂。
7. 根据权利要求 3 的方法, 其中 Z 是 CN。
8. 根据权利要求 3 的方法, 其中 Q 是卤素。

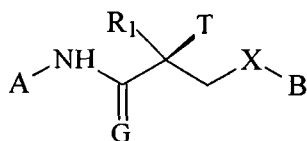
9. 根据权利要求 3 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 F 或 Cl。

10. 根据权利要求 3 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 CN。

11. 根据权利要求 3 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 Cl, 且 Q

是 CN。

12. 权利要求 1 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 III 的结构代表：



III

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

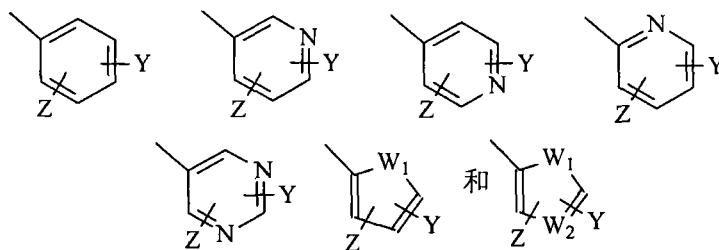
G 是 O 或 S；

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃；

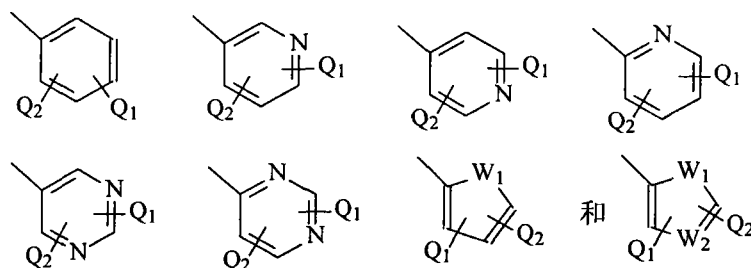
T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；

A 是选自以下的环：



B 是选自以下的环：

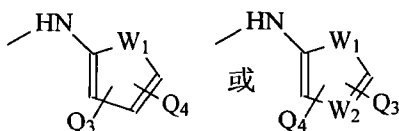


其中 A 和 B 不能同时是苯环；

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃；

Q₁ 和 Q₂ 彼此独立地是氢、烷基、卤素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR，

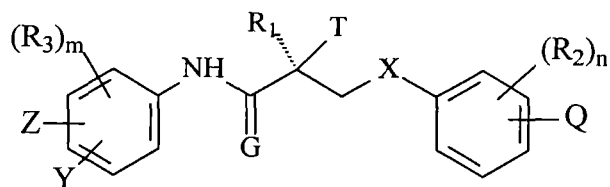


Q_3 和 Q_4 彼此独立地是氢、烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ;

W_1 是 O、NH、NR、NO 或 S; 且

W_2 是 N 或 NO。

13. 权利要求 1 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 IV 的结构代表:



IV

其中 X 是键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 是 O 或 S;

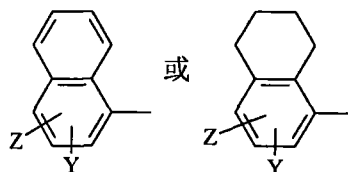
T 是 OH、OR、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH;

R_1 是 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

R_2 是 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、NHR、 NR_2 、SR;

R_3 是 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 , 或者 R_3 与其连接的苯环一起形成由以下结构代表的稠环系统:

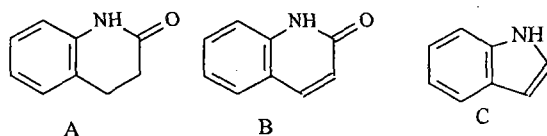


Z 是 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 是 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 $Sn(R)_3$;

Q 是 H、烷基、卤素、 CF_3 、CN、 $C(R)_3$ 、 $Sn(R)_3$ 、 $N(R)_2$ 、 $NHCOCH_3$ 、

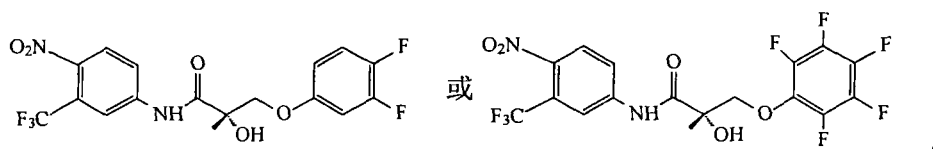
NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



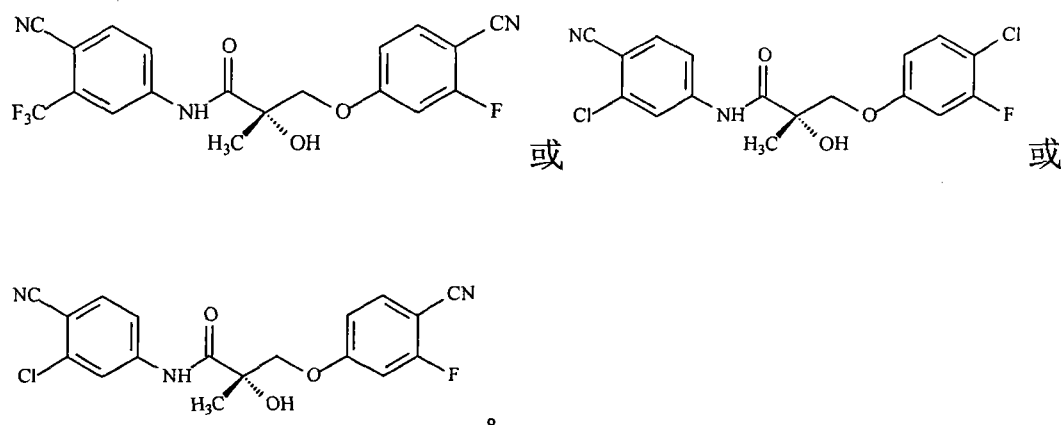
n 是 1-4 的整数；且

m 是 1-3 的整数。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



15. 权利要求 13 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



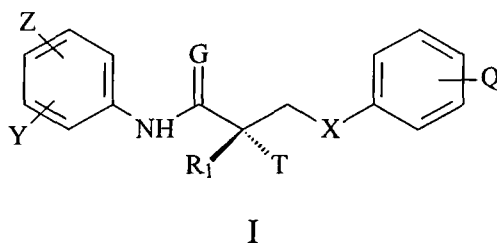
16. 权利要求 1 的方法，其中所述给药包括给药药物组合物，所述药物组合物包含所述 SARM 和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物或它们的任意组合以及药学可接受的载体。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中所述给药包括向所述个体静脉内、动脉内或肌内注射液体形式的所述药物组合物；在所述个体中皮下植入包含所述药物组合物的小丸剂；向所述个体口服给药液体或固体形式的所述药物组合物；或者向所述个体的皮肤表面局部施用所述药物组合物。

18. 根据权利要求 16 的方法, 其中所述药物组合物是小丸剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂、凝胶剂、乳膏、栓剂或肠胃外制剂。

19. 一种治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度或者增强或促进个体中创伤愈合的方法, 其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的步骤。

20. 根据权利要求 19 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 I 的结构代表:



其中 G 是 O 或 S;

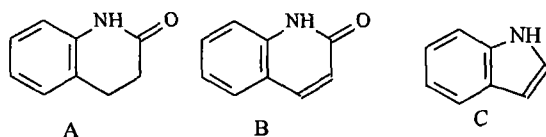
X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

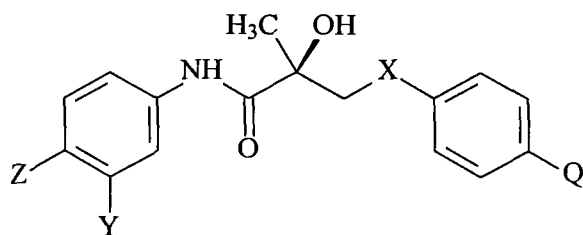
Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH; 且

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

21. 权利要求 20 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 II 的结构代表:



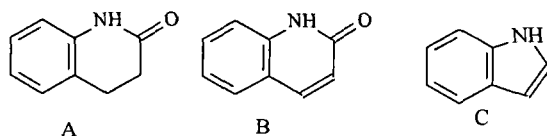
II

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH。

22. 权利要求 21 的方法, 其中 X 是 O。

23. 根据权利要求 21 的方法, 其中 Y 是 CF₃。

24. 根据权利要求 21 的方法, 其中 Z 是 NO₂。

25. 根据权利要求 21 的方法, 其中 Z 是 CN。

26. 根据权利要求 21 的方法, 其中 Q 是卤素。

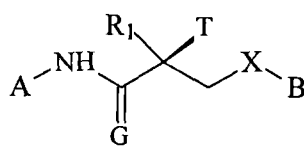
27. 根据权利要求 21 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 F 或 Cl。

28. 根据权利要求 21 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 CN。

29. 根据权利要求 21 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 Cl, 且 Q

是 CN。

30. 权利要求 19 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 III 的结构代表:



III

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

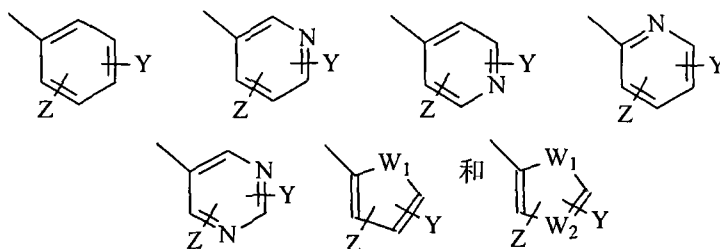
G 是 O 或 S;

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

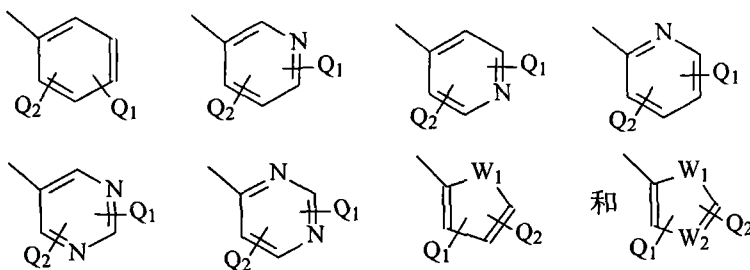
T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH;

A 是选自以下的环:



B 是选自以下的环:

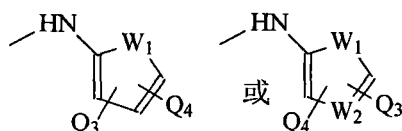


其中 A 和 B 不能同时是苯环;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

Q₁ 和 Q₂ 彼此独立地是氢、烷基、卤素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR,

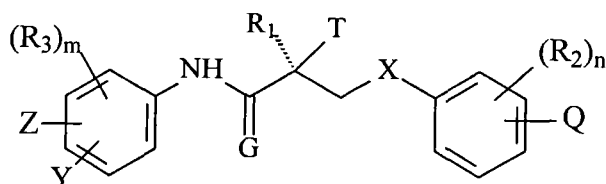


Q_3 和 Q_4 彼此独立地是氢、烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ;

W_1 是 O、NH、NR、NO 或 S; 且

W_2 是 N 或 NO。

31. 权利要求 19 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 IV 的结构代表:



IV

其中 X 是键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 是 O 或 S;

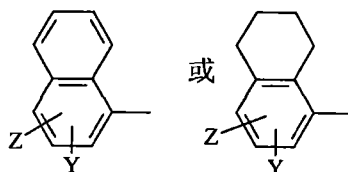
T 是 OH、OR、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH;

R_1 是 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

R_2 是 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、NHR、 NR_2 、SR;

R_3 是 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 、或者 R_3 与其连接的苯环一起形成由以下结构代表的稠环系统:

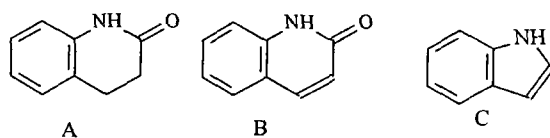


Z 是 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 是 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 $Sn(R)_3$;

Q 是 H、烷基、卤素、 CF_3 、CN、 $C(R)_3$ 、 $Sn(R)_3$ 、 $N(R)_2$ 、 $NHCOCH_3$ 、

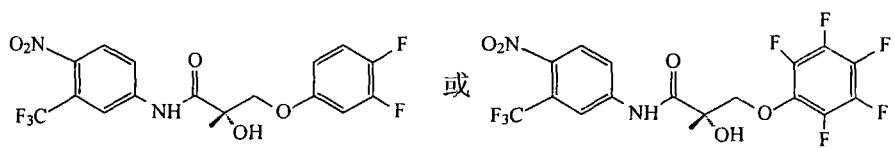
NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



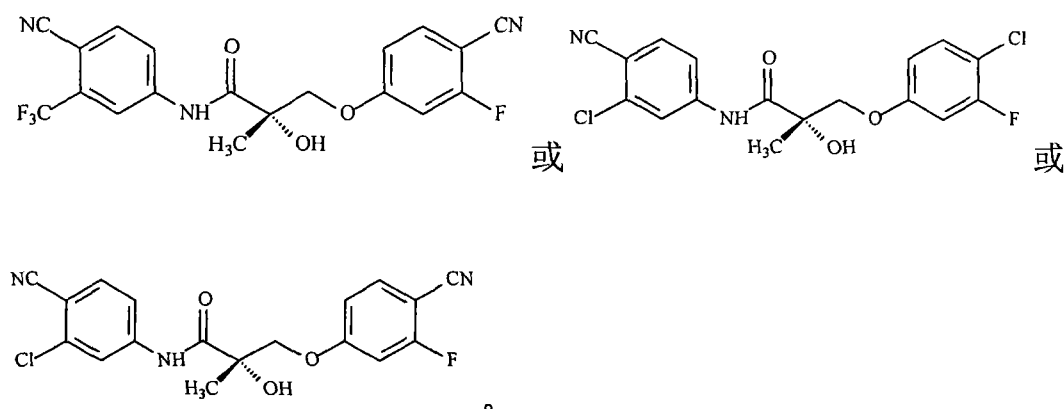
n 是 1-4 的整数；且

m 是 1-3 的整数。

32. 权利要求 31 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



33. 权利要求 31 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



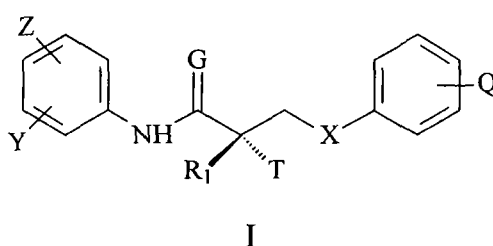
34. 权利要求 19 的方法，其中所述给药包括给药药物组合物，所述药物组合物包含所述 SARM 和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物或它们的任意组合以及药学可接受的载体。

35. 根据权利要求 34 的方法，其中所述给药包括向所述个体静脉内、动脉内或肌内注射液体形式的所述药物组合物；在所述个体中皮下植入包含所述药物组合物的小丸剂；向所述个体口服给药液体或固体形式的所述药物组合物；或者向所述个体的皮肤表面局部施用所述药物组合物。

36. 根据权利要求 34 的方法, 其中所述药物组合物是小丸剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂、凝胶剂、乳膏、栓剂或肠胃外制剂。

37. 一种治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度或者增强或促进个体中烧伤愈合的方法, 其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的步骤。

38. 权利要求 37 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 I 的结构代表:



其中 G 是 O 或 S;

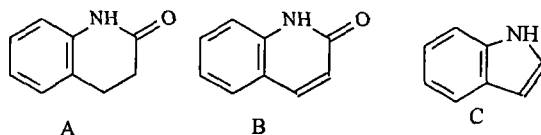
X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

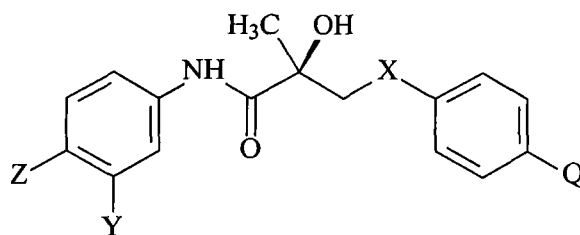
Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH; 且

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

39. 权利要求 38 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 II 的结构代表:



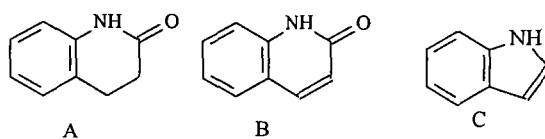
II

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH。

40. 根据权利要求 39 的方法, 其中 X 是 O。

41. 根据权利要求 39 的方法, 其中 Y 是 CF₃。

42. 根据权利要求 39 的方法, 其中 Z 是 NO₂。

43. 根据权利要求 39 的方法, 其中 Z 是 CN。

44. 根据权利要求 39 的方法, 其中 Q 是卤素。

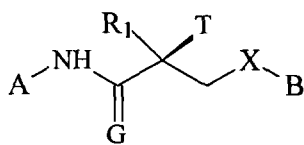
45. 根据权利要求 39 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 F 或 Cl。

46. 根据权利要求 39 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 CN。

47. 根据权利要求 39 的方法, 其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 Cl, 且 Q

是 CN。

48. 权利要求 37 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 III 的结构代表：



III

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

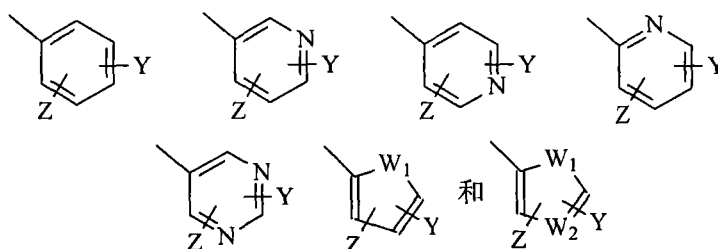
G 是 O 或 S；

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃；

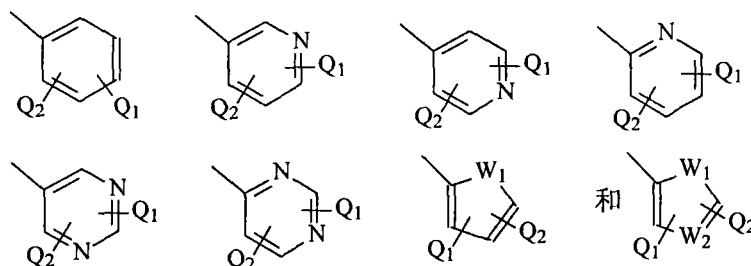
T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；

A 是选自以下的环：



B 是选自以下的环：

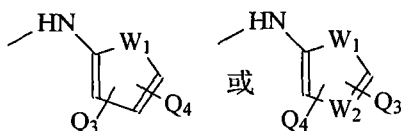


其中 A 和 B 不能同时是苯环；

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃；

Q₁ 和 Q₂ 彼此独立地是氢、烷基、卤素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCSO₂CH₃、NHCSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR，

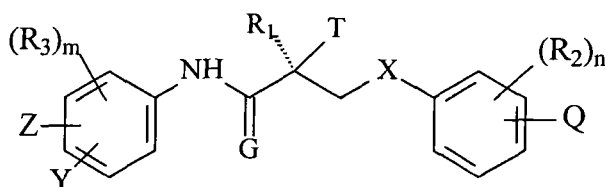


Q_3 和 Q_4 彼此独立地是氢、烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 $C(R)_3$ 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ;

W_1 是 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ; 且

W_2 是 N 或 NO 。

49. 权利要求 37 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 IV 的结构代表:



IV

其中 X 是键、 O 、 CH_2 、 NH 、 Se 、 PR 、 NO 或 NR ;

G 是 O 或 S ;

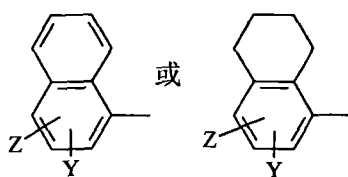
T 是 OH 、 OR 、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH ;

R_1 是 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

R_2 是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CF_3 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、 OR 、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 SR ;

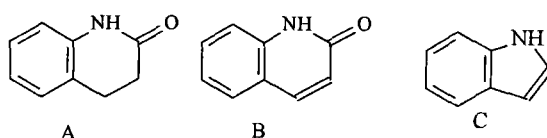
R_3 是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 COR 、 $COOH$ 、 $CONHR$ 、 CF_3 、 $Sn(R)_3$, 或者 R_3 与其连接的苯环一起形成由以下结构代表的稠环系统:



Z 是 NO_2 、 CN 、 COR 、 $COOH$ 或 $CONHR$;

Y 是 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 $Sn(R)_3$;

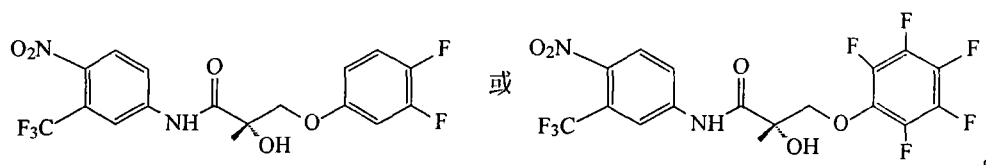
Q 是 H、烷基、卤素、 CF_3 、CN、 $\text{C}(\text{R})_3$ 、 $\text{Sn}(\text{R})_3$ 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 $\text{NHCSR NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



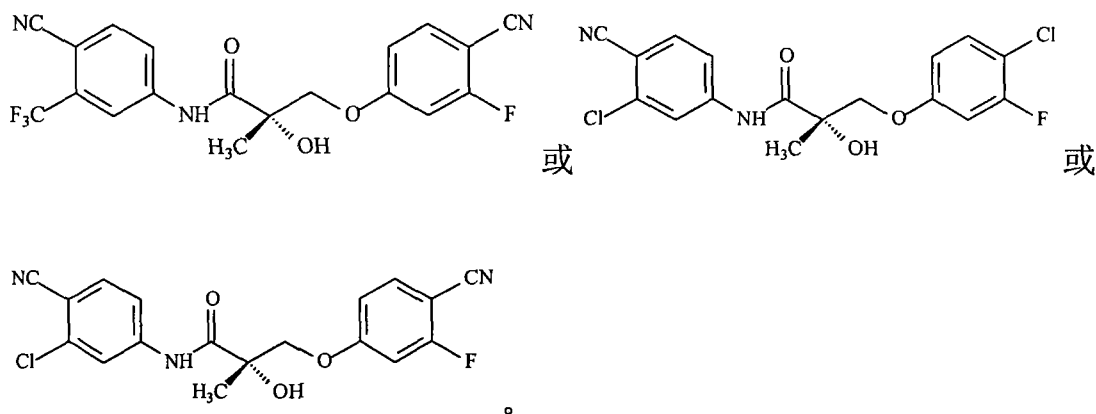
n 是 1-4 的整数；且

m 是 1-3 的整数。

50. 权利要求 49 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



51. 权利要求 49 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



52. 权利要求 37 的方法，其中所述给药包括给药药物组合物，所述药物组合物包含所述 SARM 和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物或它们的任意组合以及药学可接受的载体。

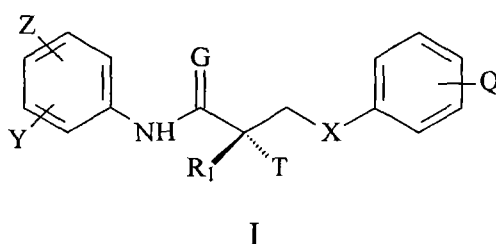
53. 根据权利要求 52 的方法，其中所述给药包括向所述个体静脉内、动脉内或肌内注射液体形式的所述药物组合物；在所述个体中皮下植入包含所述药物组合物的小丸剂；向所述个体口服给药液体或固体形式的所述

药物组合物；或者向所述个体的皮肤表面局部施用所述药物组合物。

54. 根据权利要求 52 的方法，其中所述药物组合物是小丸剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂、凝胶剂、乳膏、栓剂或肠胃外制剂。

55. 一种治疗患有脊髓损伤的个体的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的步骤。

56. 权利要求 55 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 I 的结构代表：



其中 G 是 O 或 S；

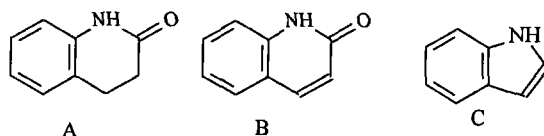
X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃；

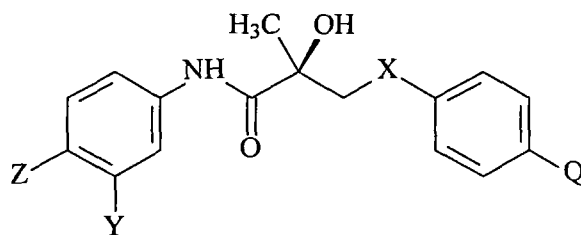
Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCF₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；且

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

57. 权利要求 56 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 II 的结构代表：



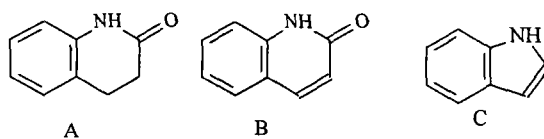
II

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃；

Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH。

58. 根据权利要求 56 的方法，其中 X 是 O。

59. 根据权利要求 56 的方法，其中 Y 是 CF₃。

60. 根据权利要求 56 的方法，其中 Z 是 NO₂。

61. 根据权利要求 56 的方法，其中 Z 是 CN。

62. 根据权利要求 56 的方法，其中 Q 是卤素。

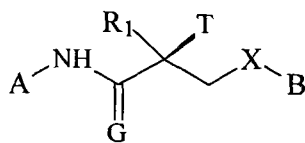
63. 根据权利要求 56 的方法，其中 X 是 O，Z 是 CN，Y 是 CF₃，且 Q 是 F 或 Cl。

64. 根据权利要求 56 的方法，其中 X 是 O，Z 是 CN，Y 是 CF₃，且 Q 是 CN。

65. 根据权利要求 56 的方法，其中 X 是 O，Z 是 CN，Y 是 Cl，且 Q

是 CN。

66. 权利要求 55 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 III 的结构代表：



III

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

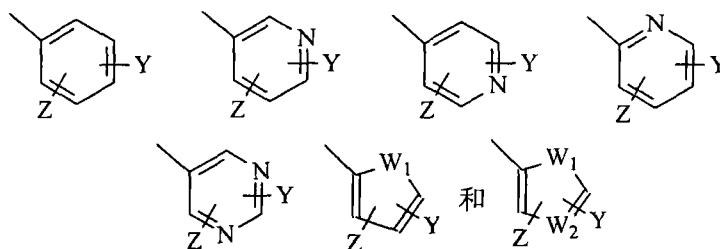
G 是 O 或 S；

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃；

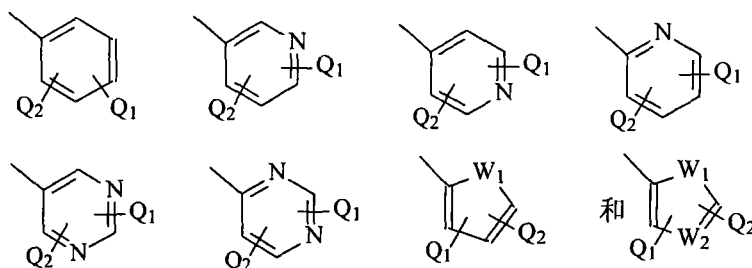
T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；

A 是选自以下的环：



B 是选自以下的环：

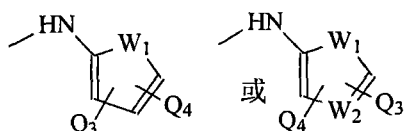


其中 A 和 B 不能同时是苯环；

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃；

Q₁ 和 Q₂ 彼此独立地是氢、烷基、卤素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCSO₂CH₃、NHCSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR，

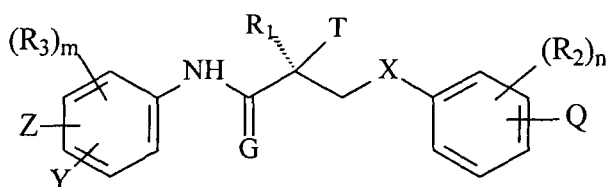


Q_3 和 Q_4 彼此独立地是氢、烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 $C(R)_3$ 、 $Sn(R)_3$ 、 $N(R)_2$ 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ;

W_1 是 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ; 且

W_2 是 N 或 NO 。

67. 权利要求 55 的方法, 其中所述 SARM 化合物由式 IV 的结构代表:



IV

其中 X 是键、 O 、 CH_2 、 NH 、 Se 、 PR 、 NO 或 NR ;

G 是 O 或 S ;

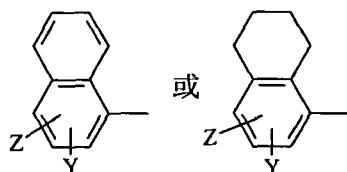
T 是 OH 、 OR 、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH ;

R_1 是 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

R_2 是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CF_3 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、 OR 、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 SR ;

R_3 是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 COR 、 $COOH$ 、 $CONHR$ 、 CF_3 、 $Sn(R)_3$ 、或者 R_3 与其连接的苯环一起形成由以下结构代表的稠环系统:

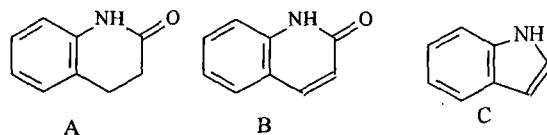


Z 是 NO_2 、 CN 、 COR 、 $COOH$ 或 $CONHR$;

Y 是 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 $Sn(R)_3$;

Q 是 H 、烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 $C(R)_3$ 、 $Sn(R)_3$ 、 $N(R)_2$ 、 $NHCOCH_3$ 、

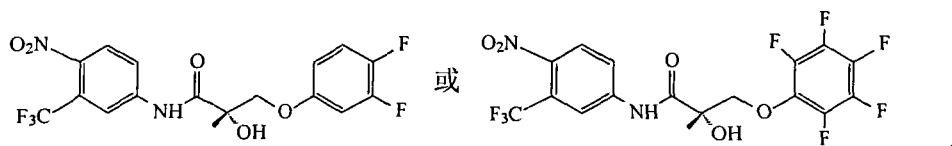
NHCOF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



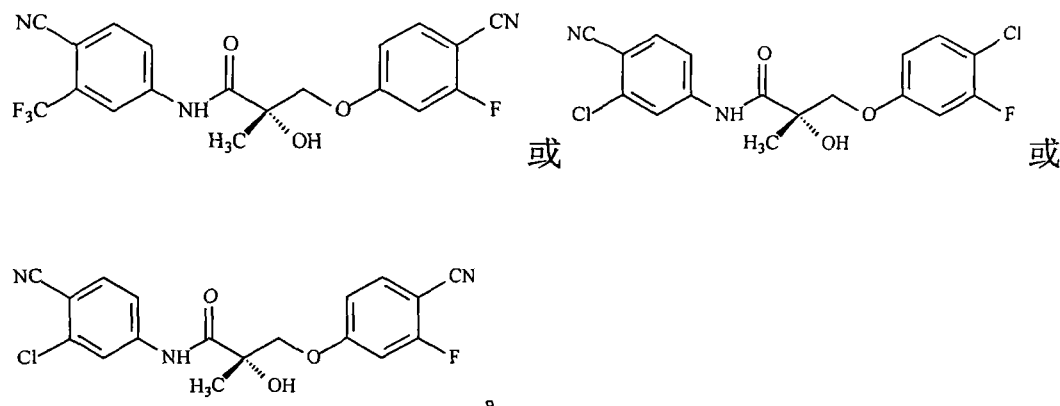
n 是 1-4 的整数；且

m 是 1-3 的整数。

68. 权利要求 67 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



69. 权利要求 67 的方法，其中所述 SARM 化合物由下式的结构代表：



70. 权利要求 55 的方法，其中所述给药包括给药药物组合物，所述药物组合物包含所述 SARM 和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物或它们的任意组合以及药学可接受的载体。

71. 根据权利要求 70 的方法，其中所述给药包括向所述个体静脉内、动脉内或肌内注射液体形式的所述药物组合物；在所述个体中皮下植入包含所述药物组合物的小丸剂；向所述个体口服给药液体或固体形式的所述药物组合物；或者向所述个体的皮肤表面局部施用所述药物组合物。

72. 根据权利要求 70 的方法, 其中所述药物组合物是小丸剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶剂、乳膏、栓剂或肠胃外制剂。

用选择性雄激素受体调节剂治疗肾病、烧伤、创伤和脊髓损伤

技术领域

本发明涉及肾病、烧伤、创伤和脊髓损伤以及与非意愿性体重下降和/或性腺功能减退有关的病症的预防和治疗。特别地，本发明涉及治疗、预防、压制、抑制个体中的末期肾病、烧伤、创伤和脊髓损伤或降低其发病率的方法，其通过向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、不纯物(impurity)或晶体或它们的任意组合进行。

背景技术

性腺功能减退和分解代谢作用影响多种疾病和/或病症，包括肾病、中枢神经系统损伤、烧伤和慢性创伤。

在美国，肾衰的发病率和患病率都在上升。美国末期肾病(ESRD)医疗保险基金计划中登记的患者数目从1973年的约10000名受益者增至1983年的86354名，截至2002年12月31日增至431284名。仅在2002年，就有100359名患者加入美国的ESRD计划。慢性肾病(CKD)是ESRD的前体，发生于肾脏不能充分地从机体内清除废物之时。CKD是一种慢性进行性疾病，可能与糖尿病、高血压和贫血同时发病。

CKD的诊断使用表示可利用的肾功能的量的分期系统(1期 = 肾功能正常)，早期患者通常不表现症状。5期CKD是ESRD，肾完全衰竭或几乎完全衰竭，通常发生于肾功能低于基准10%的时候。

ESRD的伴随症状包括性腺功能减退、非意愿性体重下降、疲劳等。

烧伤导致睾酮下降、氮水平下降和骨矿密度(BMD)下降，该作用在损伤后可持续一年之久，并与创伤愈合不良、感染风险增加、瘦体重减少、康复不良、烧伤幸存者重归社会的时间延迟有关。烧伤导致的分解代谢作用引起严重的非意愿性体重下降，使问题进一步复杂化。

脊髓损伤可能导致中枢神经递质分泌或产生发生改变，从而引起下丘脑-垂体-肾上腺轴功能减退，导致睾酮和其它激素水平下降。SCI 或其它急性疾病或外伤特征性地包括分解代谢增强合并合成代谢水平降低，导致易于使瘦组织丧失的病症。只要分解过程持续进行，紊乱的营养利用也将继续。瘦体重丧失的影响包括创伤发生，愈合机制破坏。由于差的营养和蛋白质加上制动，患有脊髓损伤的患者患褥疮的风险高。

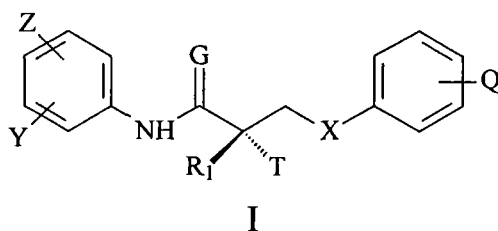
多种病症包括糖尿病、循环系统问题、制动等可能引发慢性创伤。例如在糖尿病中，神经病变的存在使问题进一步复杂化，神经病变增加足部溃疡的风险。

虽然有很多处理和用于治疗用于这些病症，但没有一种是理想的。由于已表明雄激素受体(AR)信号转导途径增加瘦肌肉量、肌肉强度和肌肉蛋白质合成，而且由于性腺功能减退伴随这些症状，因此靶向 AR 信号转导途径的分子可用于治疗这些疾病和/或病症。

发明内容

本发明提供：1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体的方法；2) 治疗患有创伤的个体的方法或降低个体中创伤的发病率、减轻个体中创伤的严重程度或者增强或促进个体中创伤愈合的方法；3) 治疗患有烧伤的个体的方法或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度的方法；4) 治疗患有脊髓损伤的个体的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或所述 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物或晶体或它们的任意组合。

在一个实施方案中，有效：1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体；2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度；3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度；和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 I 的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：



其中 G 是 O 或 S;

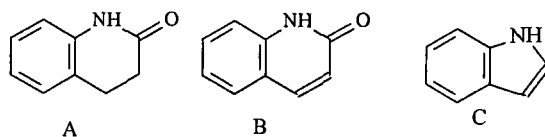
X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

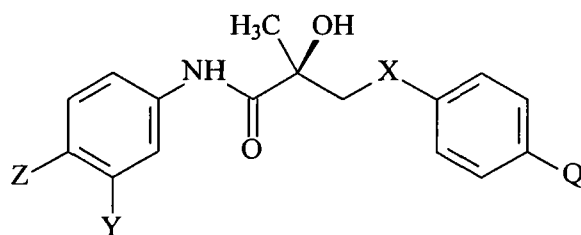
Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHOSO₂CH₃、NHOSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH; 且

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

在另一个实施方案中, 有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体; 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度; 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度; 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 II 的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合:



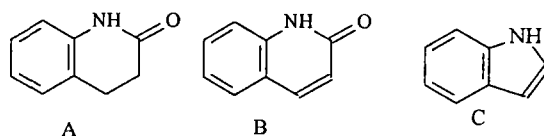
II

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:

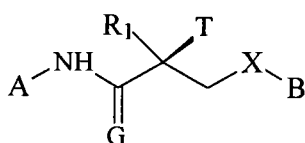


R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH。

在一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Y 是 CF₃。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Z 是 NO₂。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Z 是 CN。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Q 是卤素,即 F、Cl、Br 或 I。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Q 是 NHCOCH₃。

在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O, Z 是 NO₂, Y 是 CF₃, 且 Q 是卤素。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是卤素。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 CN。

在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体； 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度； 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度； 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 III 的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：



III

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

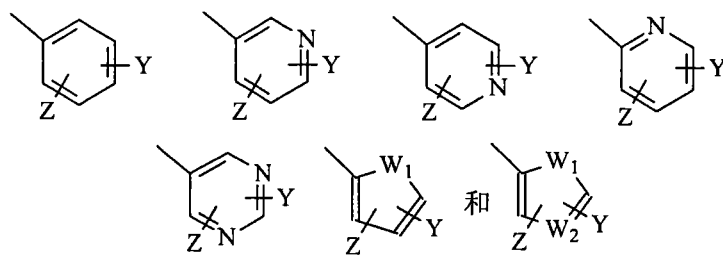
G 是 O 或 S；

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃；

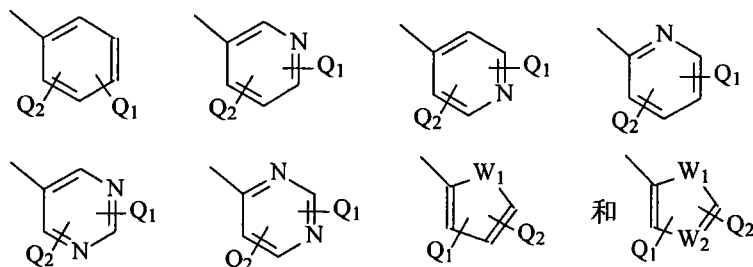
T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；

A 是选自以下的环：



B 是选自以下的环：

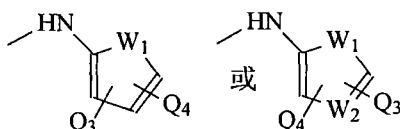


其中 A 和 B 不能同时是苯环；

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF_3 、F、I、Br、Cl、CN、 $\text{C}(\text{R})_3$ 或 $\text{Sn}(\text{R})_3$;

Q_1 和 Q_2 彼此独立地是氢、烷基、卤素、 CF_3 、CN、 $\text{C}(\text{R})_3$ 、 $\text{Sn}(\text{R})_3$ 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 $\text{NHOSO}_2\text{CH}_3$ 、 NHOSO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR,

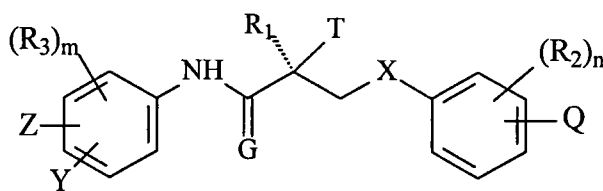


Q_3 和 Q_4 彼此独立地是氢、烷基、卤素、 CF_3 、CN、 $\text{C}(\text{R})_3$ 、 $\text{Sn}(\text{R})_3$ 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 $\text{NHOSO}_2\text{CH}_3$ 、 NHOSO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR;

W_1 是 O、NH、NR、NO 或 S; 且

W_2 是 N 或 NO。

在另一个实施方案中, 有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体; 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度; 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度; 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 IV 的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合:



IV

其中 X 是键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 是 O 或 S;

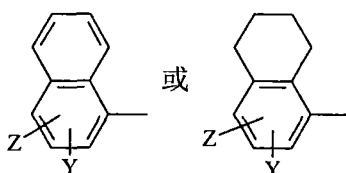
T 是 OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH;

R_1 是 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

R_2 是 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、NHR、 NR_2 、SR;

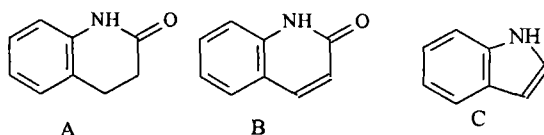
R_3 是 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 $Sn(R)_3$ ，或者 $(R)_3$ 与其连接的苯环一起形成由以下结构代表的稠环系统：



Z 是 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 是 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 $Sn(R)_3$;

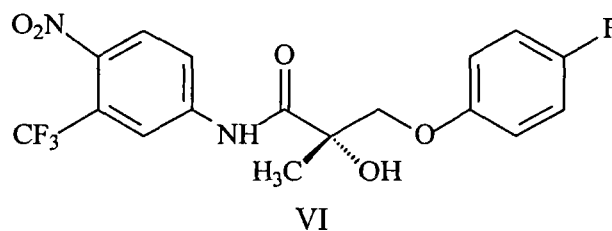
Q 是 H、烷基、卤素、 CF_3 、CN、 $C(R)_3$ 、 $Sn(R)_3$ 、 $N(R)_2$ 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统：



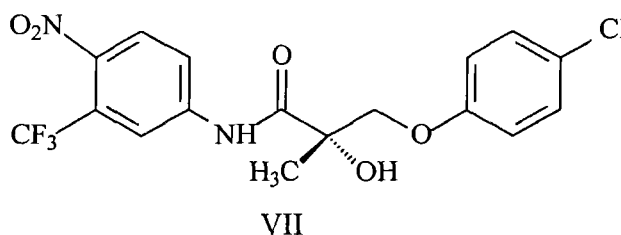
n 是 1-4 的整数; 且

m 是 1-3 的整数。

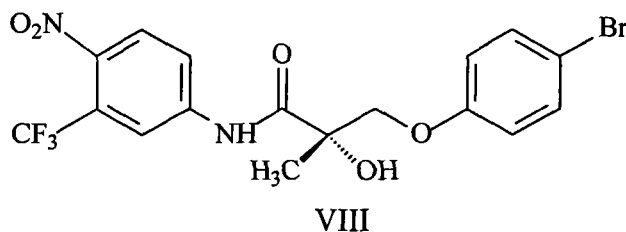
在一个实施方案中, 有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体; 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度; 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度; 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 VI 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合:



在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体； 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度； 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度； 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 VII 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：

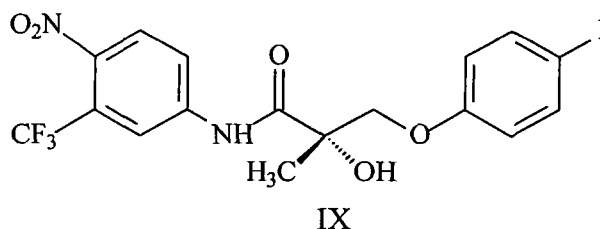


在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体； 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度； 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度； 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 VIII 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：

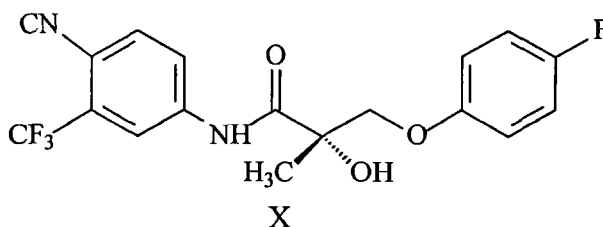


在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体； 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度； 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻

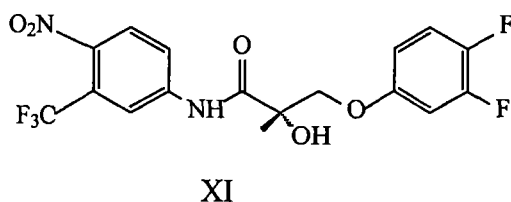
个体中烧伤的严重程度；和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 IX 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：



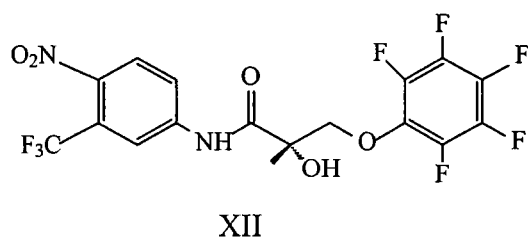
在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体；2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度；3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度；和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 X 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：



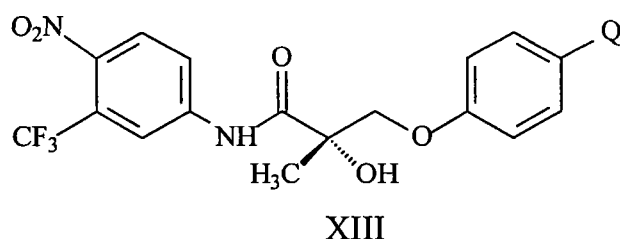
在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体；2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度；3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度；和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 XI 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：



在另一个实施方案中,有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体; 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度; 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度; 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 XII 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合:



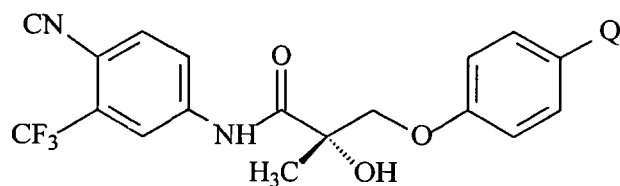
在另一个实施方案中,有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体; 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度; 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度; 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 XIII 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合:



其中 Q 如以上式 I 中所定义。

在另一个实施方案中,有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体; 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度; 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度; 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 XIV 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、

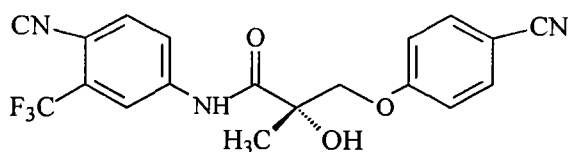
药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：



XIV

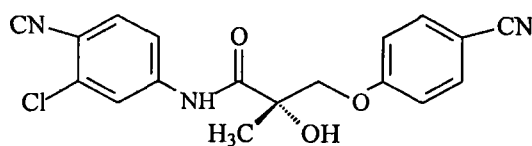
其中 Q 如以上式 I 中所定义。

在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体； 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度； 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度； 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 XVI 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：

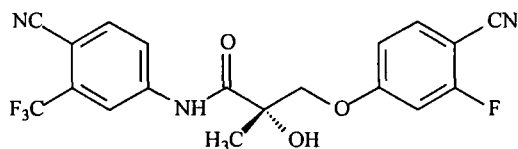


XVI

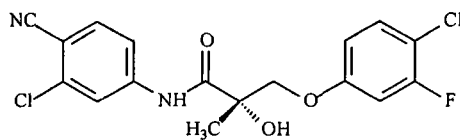
在另一个实施方案中，有效 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体； 2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度； 3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度； 和/或 4) 治疗患有脊髓损伤的个体的 SARM 化合物是式 XVII、XVIII、XIX、XX 的结构代表的化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合：



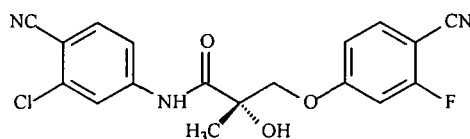
XVII



XVIII



XIX



XX

在一个实施方案中，所述给药包括给药包含所述 SARM 和药学可接受载体的药物组合物。

具体实施方式

本发明提供 1) 治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体的方法；2) 治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤的发病率或减轻个体中创伤的严重程度的方法；3) 治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤的发病率或减轻个体中烧伤的严重程度的方法；4) 治疗患有脊髓损伤的个体的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或所述 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合。

选择性雄激素受体调节剂(SARM)

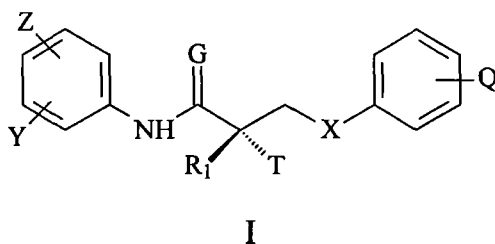
选择性雄激素受体调节剂(SARM)是一类雄激素受体靶向活性剂(ARTA)，在一个实施方案中，其表现为促雄性活性，在另一个实施方案中表现为合成代谢活性，或者在另一个实施方案中，表现为促雄性活性和合成代谢活性的组合。在一个实施方案中，不同的 SARM 虽然都具有促雄性和合成代谢活性，但它们的这两种活性的相对强度可能不同，因此，例如，一些 SARM 的合成代谢活性较强而促雄性活性较弱，或者在另一个实施方

案中促雄性活性较强而合成代谢活性较弱，或者在另一个实施方案中既具有高的合成代谢活性又具有高的促雄性活性，或者在另一个实施方案中介于之间的任何活性水平。SARM 的选择可以反映对于该活性任何水平的需求，该选择代表本发明的实施方案。

在另一个实施方案中，SARM 活性还可以反映给药 SARM 的个体的遗传背景。在个体中 SARM 与雄激素受体结合，该结合的遗传影响，在一个实施方案中，就受体而言，或者在另一个实施方案中就内源性激素产生而言可能影响个体中 SARM 的活性。这些考虑以及在一个实施方案中对特定个体的 SARM 选择的制定代表本发明的另一个实施方案，所述对特定个体的 SARM 选择的制定在一个实施方案中代表着所用治疗的特定选择方面的个性化医学。

SARM 是雄激素受体的非甾族配体。在一个实施方案中，这些活性剂可用于治疗多种激素相关病症例如性功能障碍、性欲下降、勃起功能障碍、性腺功能减退、肌肉减少症(sarcopenia)、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、良性前列腺增生和/或前列腺癌。此外，SARM 可用于口服睾酮替代疗法和前列腺癌成像。SARM 可用于治疗受雄激素与受体结合影响的多种疾病、病症和/或状况，因此可用于治疗男性和/或女性中的这些疾病、病症和/或状况。例如，SARM 可用于治疗男性中的多种激素相关病症包括例如性功能障碍、性欲下降、性腺功能减退、肌肉减少症、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜增生、乳癌、子宫癌和卵巢癌。

在一个实施方案中，对于本发明的方法有效的 SARM 化合物的特征为具有式 I 的结构：



其中 G 是 O 或 S；

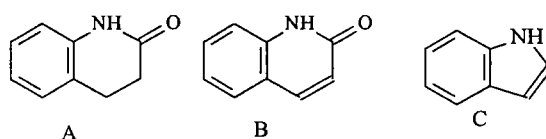
X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、NHCOCH₃ 或 NHCOR;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、C(R)₃ 或 Sn(R)₃;

Q 是烷基、卤素、CF₃、CN、C(R)₃、Sn(R)₃、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH; 且

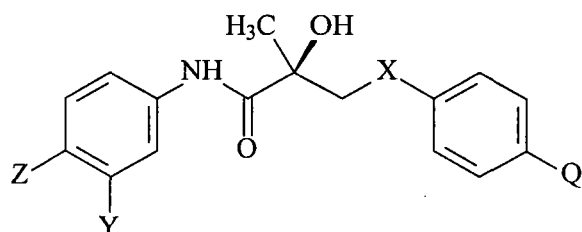
R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

在一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的晶体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的前药。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 I 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、不纯物、多晶型物或前药的任意组合。

在一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 I 的化合物, 其中 X 是 O。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 I 的化合物, 其中 G 是 O。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 I 的化合物, 其中 Z 是 NO₂。

在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 I 的化合物,其中 Z 是 CN。
 在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 I 的化合物,其中 Y 是 CF_3 。
 在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 I 的化合物,其中 Q 是 NHCOCH_3 。
 在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 I 的化合物,其中 Q 是 F。
 在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 I 的化合物,其中 T 是 OH。
 在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 I 的化合物,其中 R_1 是 CH_3 。

在另一个实施方案中,可用于本发明的方法中的 SARM 化合物的特征为具有式 II 的结构:



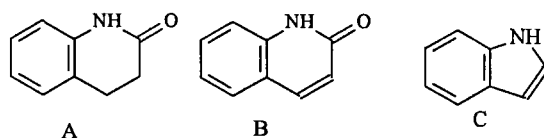
II

其中 X 是键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 是 NO_2 、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF_3 、F、I、Br、Cl、CN、 $\text{C}(\text{R})_3$ 或 $\text{Sn}(\text{R})_3$;

Q 是烷基、卤素、 CF_3 、CN、 $\text{C}(\text{R})_3$ 、 $\text{Sn}(\text{R})_3$ 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系统:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH。

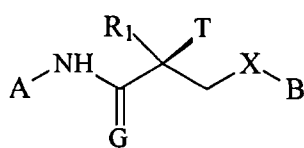
在一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的类似物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的异构体。在另一个实施方案中,所述 SARM

是式 II 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的药品。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的水合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的晶体。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的前药。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 II 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Z 是 NO₂。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Z 是 CN。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Y 是 CF₃。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Q 是 NHCOCH₃。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Q 是 F。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 Q 是卤素、即 F、Cl、Br 或 I。

在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O, Z 是 NO₂, Y 是 CF₃, 且 Q 是卤素。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O, Z 是 NO₂, Y 是 CF₃, 且 Q 是 NHCOCH₃。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是卤素。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 II 的化合物,其中 X 是 O, Z 是 CN, Y 是 CF₃, 且 Q 是 NHCOCH₃。

在一个实施方案中,可用于本发明的方法中的 SARM 化合物的特征为具有式 III 的结构:



III

其中 X 是键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

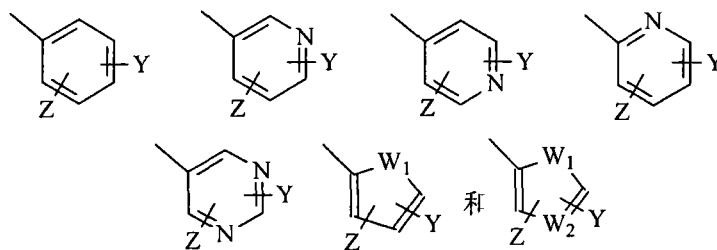
G 是 O 或 S;

R₁ 是 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

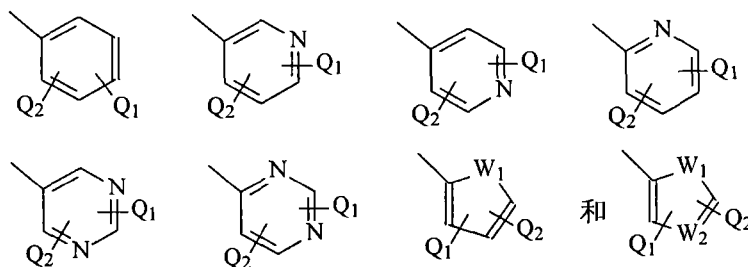
T 是 OH、OR、-NHCOR 或 NHCOR;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH;

A 是选自以下的环:



B 是选自以下的环:

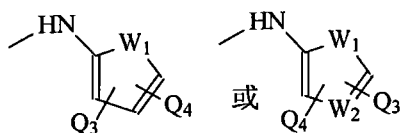


其中 A 和 B 不能同时是苯环;

Z 是 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF₃、F、I、Br、Cl、CN CR₃ 或 SnR₃;

Q₁ 和 Q₂ 彼此独立地是氢、烷基、卤素、CF₃、CN CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOR、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR,



Q₃ 和 Q₄ 彼此独立地是氢、烷基、卤素、CF₃、CN CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOR、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR;

W_1 是 O、NH、NR、NO 或 S；且

W_2 是 N 或 NO。

在一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 III 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

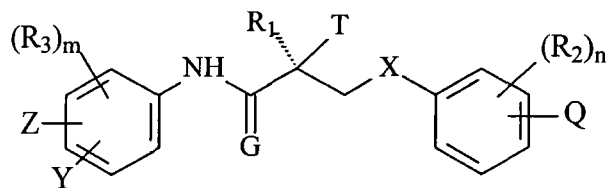
在一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 X 是 O。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 G 是 O。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 T 是 OH。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 R_1 是 CH_3 。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 Z 是 NO_2 。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 Z 是 CN。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 Y 是 CF_3 。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 Q_1 是 $NHCOCH_3$ 。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 III 的化合物，其中 Q_1 是 F。

取代基 Z 和 Y 可以在带有这些取代基的环(下文称为“A 环”)的任何位置上。在一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Y 在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位，且取代基 Y 在 A 环的间位。

取代基 Q_1 和 Q_2 可以在带有这些取代基的环(下文称为“B 环”)的任何

位置上。在一个实施方案中，取代基 Q_1 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q_2 是 H。在另一个实施方案中，取代基 Q_1 在 B 环的对位且取代基 Q_2 是 H。在另一个实施方案中，取代基 Q_1 是 $NHCOCH_3$ ，且位于 B 环的对位，且取代基 Q_2 是 H。

在另一个实施方案中，在本发明的方法中有用的 SARM 化合物的特征为具有式 IV 的结构：



IV

其中 X 是键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

G 是 O 或 S；

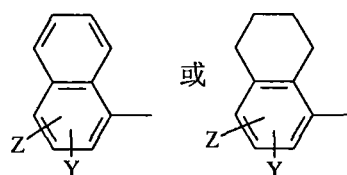
T 是 OH、OR、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$ ；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；

R_1 是 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ；

R_2 是 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、NHR、 NR_2 、SR；

R_3 是 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ，或者 R_3 与其连接的苯环一起形成由以下结构代表的稠环系统：

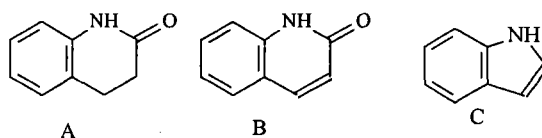


Z 是 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 是 CF_3 、F、I、Br、Cl、CN 或 SnR_3 ；

Q 是 H、烷基、卤素、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是由结构 A、B 或 C 代表的稠环系

统:



n 是 1-4 的整数; 且

m 是 1-3 的整数。

在一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的晶体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的前药。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 IV 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 X 是 O。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 G 是 O。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 Z 是 NO₂。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 Z 是 CN。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 Y 是 CF₃。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 Q 是 NHCOCH₃。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 Q 是 F。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 T 是 OH。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 R₁ 是 CH₃。在另一个实施方案中, 所述 SARM 化合物是式 IV 的化合物, 其中 Q 是 F, 且 R₂ 是 CH₃。在另一个实施方案中, 所

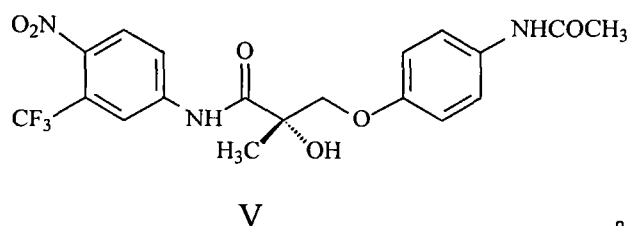
述 SARM 化合物是式 IV 的化合物，其中 Q 是 F，且 R₂ 是 Cl。

取代基 Z、Y 和 R₃ 可以在带有这些取代基的环(下文称为“A 环”)的任何位置上。在一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Y 在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位，且取代基 Y 在 A 环的间位。

取代基 Q 和 R₂ 可以在带有这些取代基的环(下文称为“B 环”)的任何位置上。在一个实施方案中，取代基 Q 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 是 NHC₂H₅，且在 B 环的对位。

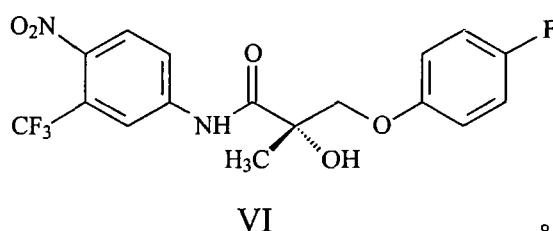
如本文所考虑的，当整数 m 和 n 大于 1 时，取代基 R₂ 和 R₃ 不限于一个具体的取代基，可以是上述取代基的任意组合。

在另一个实施方案中，在本发明的方法中有用的 SARM 化合物的特征为具有式 V 的结构：



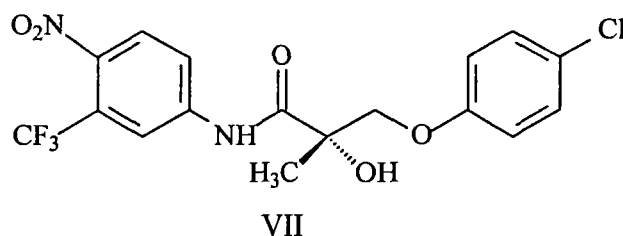
在一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 V 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在另一个实施方案中，在本发明的方法中有用的 SARM 化合物的特征为具有式 VI 的结构：



在一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VI 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

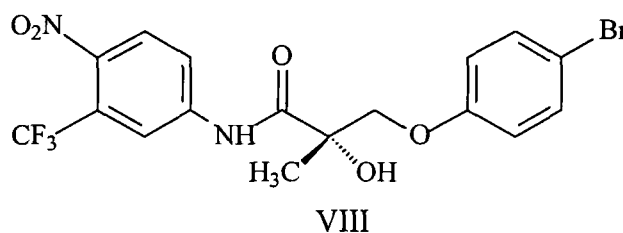
在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 VII 的结构：



在一个实施方案中，所述 SARM 是式 VII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 VII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM

是式 VII 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的晶体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的前药。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VII 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

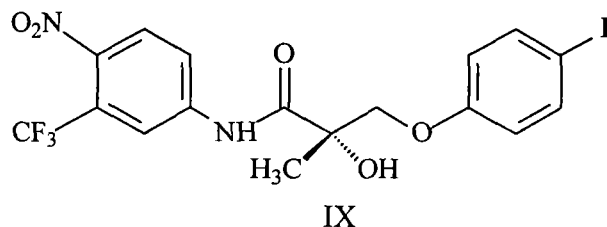
在另一个实施方案中, 在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 VIII 的结构:



在一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的晶体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的前药。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 VIII 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任

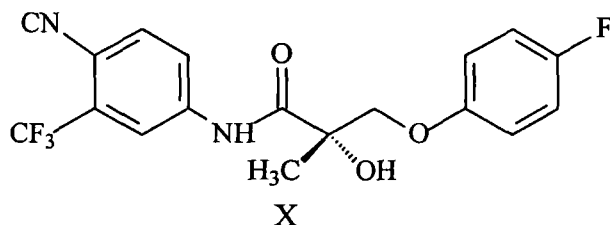
意组合。

在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 IX 的结构：



在一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 IX 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、不纯物、多晶型物或前药的任意组合。

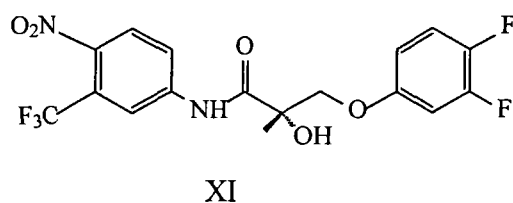
在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 X 的结构：



在一个实施方案中，所述 SARM 是式 X 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 X 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 X 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM

是式 X 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的晶体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的前药。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 X 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

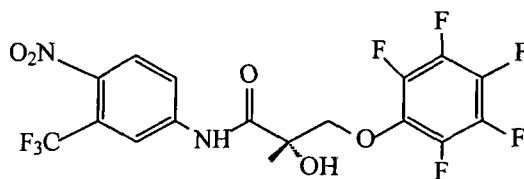
在另一个实施方案中, 在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XI 的结构:



在一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的晶体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的前药。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XI 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在另一个实施方案中, 在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征

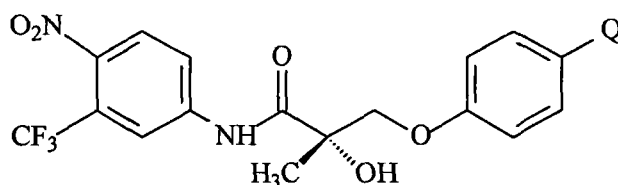
为具有式 XII 的结构:



XII

在一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的药品。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的晶体。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的前药。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XII 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、不纯物、多晶型物或前药的任意组合。

在另一个实施方案中,在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XIII 的结构:



XIII

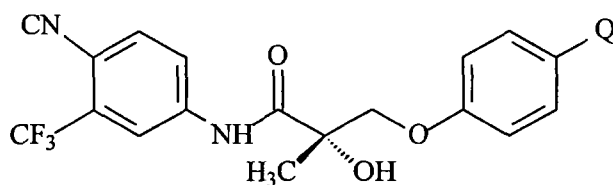
其中 Q 如以上式 I 中所定义。

在一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中,所

述 SARM 是式 XIII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的晶体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的前药。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物, 其中 Q 是 F。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物, 其中 Q 是 Cl。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物, 其中 Q 是 Br。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物, 其中 Q 是 I。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIII 的化合物, 其中 Q 是 NHCOCH₃。

在另一个实施方案中, 在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XIV 的结构:



XIV

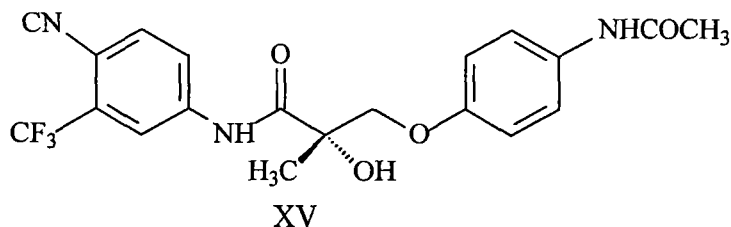
其中 Q 如以上式 I 中所定义。

在一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIV 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIV 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIV 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIV 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIV 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIV 的化合物的药品。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是式 XIV

的化合物的水合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物的晶体。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物的前药。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物,其中 Q 是 F。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物,其中 Q 是 Cl。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物,其中 Q 是 Br。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物,其中 Q 是 I。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XIV 的化合物,其中 Q 是 NHCOCH₃。

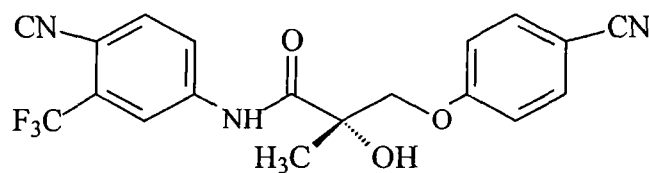
在另一个实施方案中,在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XV 的结构:



在一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的类似物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的异构体。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的药品。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的水合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的晶体。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中,所述 SARM 是式 XV 的化合物的前药。在另一个实施方案中,所述

SARM 是式 XV 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

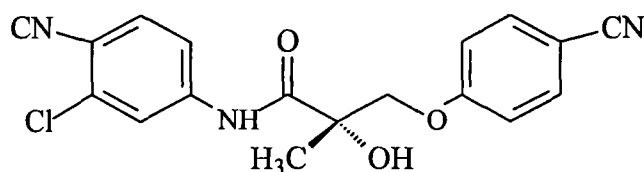
在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XVI 的结构：



XVI 。

在一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVI 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

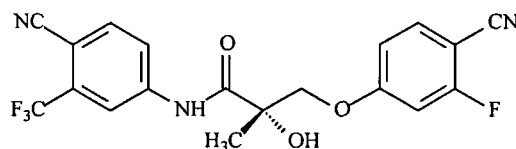
在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XVII 的结构：



XVII 。

在一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVII 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XVIII 的结构：

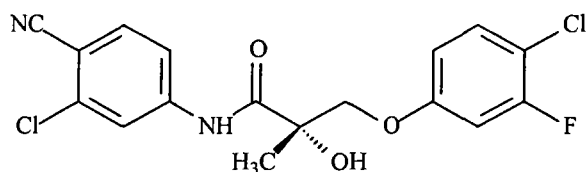


XVIII .

在一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的不纯物。

在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XVIII 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

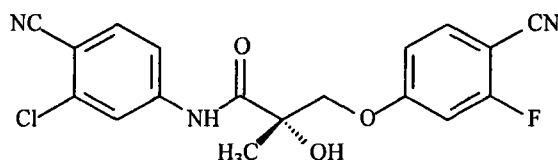
在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XIX 的结构：



XIX .

在一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XIX 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在另一个实施方案中，在本发明的方法中有效的 SARM 化合物的特征为具有式 XX 的结构：



XX

在一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的药品。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的不纯物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的前药。在另一个实施方案中，所述 SARM 是式 XX 的化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶型物、不纯物或前药的任意组合。

在本文中本发明的 SARM 化合物中的取代基 R 定义为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH。

“烷基”基团是指饱和脂族烃，包括直链、支链烷基和环状烷基。在一个实施方案中，烷基具有 1-12 个碳。在另一个实施方案中，烷基具有 1-7 个碳。在另一个实施方案中，烷基具有 1-6 个碳。在另一个实施方案中，烷基具有 1-4 个碳。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代基团和硫代烷基取代。

“烯基”基团是指不饱和烃，包括具有一个或多个双键的直链、支链基团和环状基团。烯基基团可以具有一个双键、两个双键、三个双键等。烯基的实例为乙烯基、丙烯基、丁烯基、环己烯基等。烯基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代基团和硫

代烷基取代。

“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子例如 F、Cl、Br 或 I 取代的以上定义的烷基。

“芳基”是指具有至少一个碳环芳基或杂环芳基的芳族基团，其可以是未取代的或被一个或多个选自卤素、卤代烷基、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代基团和硫代烷基取代。芳环基团的非限制性实例是苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基等。

“羟基”基团是指 OH 基团。本领域技术人员理解，当本发明的化合物中的 T 是 OR 时，则 R 不是 OH。卤素基团是指 F、Cl、Br 或 I。

“芳基烷基”基团是指与芳基连接的烷基，其中烷基和芳基具有如以上所定义。芳基烷基的实例是苄基。

如本文所考虑，本发明涉及 SARM 化合物和/或类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物或晶体或它们的组合的应用。在一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的类似物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的衍生物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的异构体的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的代谢物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的药学可接受盐的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的药品的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的水合物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的 N-氧化物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的前药的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的多晶型物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的晶体的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的不纯物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及所述 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物或晶体或它们的组合的应用。

在一个实施方案中，术语“异构体”包括但不限于旋光异构体和类似物、结构异构体和类似物、构象异构体和类似物等。

在一个实施方案中，本发明包括 SARM 化合物的各种旋光异构体的应用。本领域技术人员将理解，本发明的 SARM 包含至少一个手性中心。因此，本发明的方法中使用的 SARM 可能以旋光形式或外消旋形式存在或被分离。一些化合物还可能具有同质多晶。应该理解，本发明包括具有可用于治疗本文所述病症的性质的形式的任何外消旋、旋光、多晶型或立体异构形式或它们的混合物。在一个实施方案中，所述 SARM 是纯(R)-异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是纯(S)-异构体。在另一个实施方案中，所述 SARM 是(R)和(S)异构体的混合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 是含有等量(R)和(S)异构体的外消旋混合物。本领域熟知如何制备旋光形式(例如，通过重结晶技术拆分外消旋形式，使用旋光原料合成，通过手性合成，或者使用手性固定相进行色谱法分离)。

本发明包括氨基取代的化合物与有机酸和无机酸例如柠檬酸和盐酸的“药学可接受的盐”。本发明还包括本文所述的化合物的氨基取代基的 N-氧化物。药物可接受的盐还可以通过用无机碱例如氢氧化钠处理来从酚类化合物制备。此外，酚类化合物的酯可以用脂族和芳族羧酸例如乙酸酯和苯甲酸酯制备。

本发明还包括所述 SARM 化合物的衍生物。在一个实施方案中，“衍生物”包括但不限于醚衍生物、酸衍生物、酰胺衍生物、酯衍生物等。此外，本发明还包括 SARM 化合物的水合物。在一个实施方案中，“水合物”包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。

本发明还包括所述 SARM 化合物的代谢物。在一个实施方案中，“代谢物”是指通过代谢或代谢方法从另一物质生成的任何物质。

本发明还包括所述 SARM 化合物的药品。术语“药品”是指适合于药用的组合物(药物组合物)，如本文所述。

用于本发明方法的组合物

在一个实施方案中，所述 SARM 和根据本发明的方法用于给药的任何其它化合物可以在组合物中。在一些实施方案中，所述组合物包含药学可

接受的载体。

可作为药学可接受载体或其组分的物质的一些实例是糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素；黄耆胶粉；麦芽；明胶；滑石；固体润滑剂，例如硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；褐藻酸；乳化剂，例如 Tween™ 牌乳化剂；润湿剂例如月桂基硫酸钠；着色剂；调味剂；制片剂；稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水；和磷酸盐缓冲溶液。与化合物一起使用的药学可接受载体的选择基本由化合物的给药方式决定。如果主题化合物用于注射，则优选的药学可接受的载体是无菌生理盐水，其含有血液相容的助悬剂，将 pH 调至约 7.4。

如果主题化合物的优选给药方式是口服给药，则在一个实施方案中使用的单元剂型可以包括片剂、胶囊剂、锭剂、咀嚼片剂等。这些剂型包含安全有效量的一种或多种期望的化合物，其中每种在一个实施方案中的量都是约 0.7 或 3.5 mg 至约 280 mg/70 kg，或者在另一个实施方案中该量为约 0.5 或 10 mg 至约 210 mg/70 kg。适用于制备口服给药的单元剂型的药学可接受的载体是本领域熟知的。片剂通常包含常规的药学相容的辅剂作为惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、甘露糖醇、乳糖和纤维素；粘合剂例如淀粉、明胶和蔗糖；崩解剂例如淀粉、褐藻酸和交联甲羧纤维素；润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。助流剂例如二氧化硅可用于改善粉末混合物的流动特征。可加入着色剂例如 FD&C 染料以改善外观。甜味剂和调味剂例如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷和果味香料可用作咀嚼片剂的辅剂。胶囊剂通常包含上述的一种或多种稀释剂。载体组分的选择取决于二级考虑因素例如味道、成本和货架稳定性，这些都不是本发明目的的关键，且本领域技术人员可以容易地进行。

口服组合物可以包含液体溶液剂、乳剂、混悬剂等。适合于制备这些组合物的药学可接受的载体是本领域熟知的。这些液体口服组合物在一些实施方案中包含约 0.012% 至约 0.933% 的一种或多种期望的化合物，或者在另一个实施方案中包含约 0.033% 至约 0.7% 的一种或多种期望的化合物。糖

浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂的典型载体组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨糖醇和水。对于混悬剂而言，典型的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、纤维素(例如 Avicel™、RC-591)、黄蓍胶粉和褐藻酸钠；典型的润湿剂包括卵磷脂和聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯(例如聚山梨糖醇酯 80)。典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服给药的液体组合物还可以包含一种或多种组分例如上述的甜味剂、调味剂和着色剂。

可用于获得系统递送的其它组合物包括舌下和口含剂型。这些组合物可包含一种或多种可溶性填充剂例如蔗糖、山梨糖醇和甘露糖醇；和粘合剂例如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

还可以使用组合物将化合物递送至期望活性发生的部位；例如用于眼部病症的滴眼剂、凝胶剂和乳膏。

用于本发明方法中的组合物还可包含溶液剂或乳剂，在一些实施方案中其是用于局部鼻内给药的水溶液或乳剂，所述水溶液或乳剂包含安全有效量的 SARM 和任选包含其它化合物。这些可用于通过鼻内途径进行全身递送的组合物可包含约 0.01 重量/体积%至约 10.0 重量/体积%的主题组合物，更优选约 0.1 重量/体积%至约 2.0 重量/体积的主题化合物。

所述组合物还可以包含防腐剂，例如苯扎氯铵和乙基汞硫代水杨酸钠等；螯合剂例如依地酸钠等；缓冲剂例如磷酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐；渗透压调节剂例如氯化钠、氯化钾、甘油、甘露糖醇等；抗氧化剂例如抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、偏硫酸氢钠等；芳香剂；粘度调节剂例如聚合物，包括纤维素及其衍生物；聚乙烯醇和酸碱以根据所需调节这些含水组合物的 pH。所述组合物还可以包含局麻剂或其它活性剂。所述组合物还可用作喷雾剂、雾剂、滴剂等。

其它组合物包括干粉剂。组合物可以配制用于雾化给药和吸入给药。这些组合物可以包含在连接有雾化装置的容器中。这些组合物可包含抛射剂例如氯氟烃 12/11 和 12/114，或者在另一个实施方案中包含其它氟烃、无毒的挥发物；溶剂例如水、甘油和乙醇，这些根据需要包括共溶剂以溶解或悬浮活性物质；稳定剂例如抗坏血酸、偏硫酸氢钠；防腐剂例如氯化十六烷基吡啶和苯扎氯铵；渗透压调节剂例如氯化钠；缓冲剂；和调味剂例

如糖精钠。

可用于口服给药的其它组合物包括固体例如片剂和胶囊剂和液体例如溶液剂、混悬剂和乳剂(例如在软明胶胶囊中)。这些组合物可以根据常规方法包衣, 在一些实施方案中, 用 pH 或时间依赖性包衣剂包衣, 使得主题化合物在胃肠道中以不同时间释放以延长期望的作用。这些剂型包括但不限于一种或多种醋酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、Eudragit™包衣剂、蜡类和虫胶。

根据本发明方法使用的化合物可以通过眼、口服、肠胃外途径给药, 例如包括使用适用于滴眼剂的剂型给药。对于眼部给药, 软膏剂或滴液剂可通过本领域已知的眼部递送系统例如涂药器或滴眼器递送。这些组合物可包括粘膜拟似物例如透明质酸、硫酸软骨素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇、防腐剂例如山梨酸、EDTA 或苯扎氯铵以及通常量的稀释剂和/或载体。关于药物复合技术的信息, 参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, Pa., 1980 以及其它版本。

各种其它给药载体对于本领域技术人员而言是清楚的, 其包括但不限于缓释制剂、脂质体制剂和聚合物基质。

在另一个实施方案中, 所述组合物将包含配制用于给药的 SARM, 其剂量为每日约 0.1 或 0.5 mg/kg 体重至 4 mg/kg 体重。

剂量范围的多种实施方案均包括在本发明中。剂量范围可以是 0.1-80 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 0.1 -50 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 0.1 -20 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 0.1-10 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 0.1-5 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 0.5-5 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 0.5-50 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 5-80 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 35-65 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 35-65 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 20-60 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 40-60 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 45-60 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 40-60 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 60-120 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 120-240 mg/日。在另一个实施方案中, 剂量范围为 40-60 mg/日。在另一个实施方案中, 剂

量范围为 240-400 mg/日。在另一个实施方案中，剂量范围为 45-60 mg/日。在另一个实施方案中，剂量范围为 15-25 mg/日。在另一个实施方案中，剂量范围为 5-10 mg/日。在另一个实施方案中，剂量范围为 55-65 mg/日。在一个实施方案中，剂量为 20 mg/日。在另一个实施方案中，剂量为 40 mg/日。在另一个实施方案中，剂量为 60 mg/日。

含有 SARM 活性剂的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法例如肠胃外、癌旁侧(paracancerally)、经粘膜、经皮、肌内、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、室内、颅内、阴道内或肿瘤内给药于个体。

在一个实施方案中，所述药物组合物经口服给药，因此以适用于口服给药的形式配制，即配制为固体或液体制剂。合适的固体口服制剂包括片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、小丸剂等。合适的液体口服制剂包括溶液剂、混悬剂、分散体、乳剂、油剂等。在本发明的一个实施方案中，将所述 SARM 化合物配制在胶囊中。根据本发明的的一个实施方案中，本发明的组合物除了 SARM 活性化合物之外还包含惰性载体或稀释剂、硬明胶胶囊。

此外，在另一个实施方案中，所述药物组合物通过静脉内、动脉内或肌内注射液体制剂给药。合适的液体制剂包括溶液剂、混悬剂、分散体、乳剂、油剂等。在一个实施方案中，所述药物组合物通过静脉内给药，因此以适合于静脉内给药的形式配制。在另一个实施方案中，所述药物组合物通过动脉内给药，因此以适合于动脉内给药的形式配制。在另一个实施方案中，所述药物组合物通过肌内给药，因此以适合于肌内给药的形式配制。

此外，在另一个实施方案中，将所述药物组合物局部给药于机体表面，因此以适合于局部给药的形式配制。合适的局部制剂包括凝胶剂、软膏剂、乳膏、洗剂、滴剂等。用于局部给药，制备 SARM 活性剂或其生理学耐受的衍生物例如盐、酯、N-氧化物等，并作为在含有或不含有药物载体的生理学可接受的稀释剂中的溶液剂、混悬剂或乳剂施用。

此外，在另一个实施方案中，所述药物组合物以栓剂例如直肠栓剂或尿道栓剂给药。此外，在另一个实施方案中，所述药物组合物通过皮下移植小丸剂给药。在另一个实施方案中，小丸剂提供一段时间内 SARM 活性剂的控释。

在另一个实施方案中，所述活性化合物可以在囊泡特别是脂质体中递送(参见 Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Treat 等, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez- Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, 同上, pp. 317-327; 见上)。

此外，所述组合物还进一步包含粘合剂(例如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜耳胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮)、崩解剂(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、褐藻酸、二氧化硅、交联纤维素钠、交聚维酮、瓜耳胶、淀粉乙醇酸钠)、各种 pH 和离子强度的缓冲剂(例如 Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐)、防止吸附表面的添加剂例如白蛋白或明胶、洗涤剂(例如吐温 20、吐温 80、Pluronic F68、胆酸盐)、蛋白酶抑制剂、表面活性剂(例如月桂基硫酸钠)、渗透促进剂、助溶剂(例如甘油、聚乙二醇)、抗氧化剂(例如抗坏血酸、偏硫酸氢钠、丁基化羟基茴香醚)、稳定剂(例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、增粘剂(例如卡波姆、胶态二氧化硅、乙基纤维素、瓜耳胶)、甜味剂(例如阿司帕坦、柠檬酸)、防腐剂(例如乙基汞硫代水杨酸钠、苜醇、对羟基苯甲酸酯类)、润滑剂(例如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、月桂基硫酸钠)、助流剂(例如胶态二氧化硅)、增塑剂(例如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯)、乳化剂(例如卡波姆、羟丙基纤维素、月桂基硫酸钠)、聚合物包衣剂(例如泊洛沙姆或泊洛沙胺 (poloxamine))、包衣和成膜剂(例如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)和/或辅剂。

在一个实施方案中，本文提供的药物组合物是控释组合物，即其中所述 SARM 化合物在给药后一段时间内释放的组合物。控释或缓释组合物包括在亲脂性贮库(例如脂肪酸、蜡类、油)中的制剂。在另一个实施方案中，所述组合物是立即释放组合物，即其中全部 SARM 化合物在给药后立即释放的组合物。

在另一个实施方案中，在控释系统中递送的药物组合物可以配制用于静脉内输注、可植入渗透泵、经皮贴剂、脂质体或其它给药方式。在一个实施方案中，可使用泵(参见 Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald 等, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek 等, *N. Engl. J.*

Med. 321:574 (1989)。在另一个实施方案中可以使用聚合物材料。在另一个实施方案中，可以将控释系统置于治疗靶即脑的附近，这样只需要全身剂量的一部分(参见例如 Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)。其它控释系统在 Langer 的综述(*Science* 249:1527-1533 (1990))中有讨论。

所述组合物还可以包含将活性材料引入或引至聚合化合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝胶等的颗粒制剂中或其上，或引至脂质体、微乳、微囊、单层或多层囊泡、红细胞影或球形体上。这些组合物将影响物理状态、溶解度、稳定性、体内释放速率和体内清楚速率。

本发明还考虑涂有聚合物(例如泊洛沙姆或泊洛沙胺)的颗粒组合物和偶联于针对组织特异性受体、配体或抗原的抗体的化合物，或偶联于组织特异性受体的配体的化合物。

本发明还考虑通过水溶性聚合物如聚乙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚脯氨酸的共价连接而修饰的化合物。已知修饰的化合物静脉内注射后在血液中的半衰期显著长于相应的未经修饰的化合物(Abuchowski 等, 1981; Newmark 等, 1982; 以及 Katre 等, 1987)。这些修饰也可以增加化合物在水溶液中的溶解性，消除聚集，增强化合物的物理和化学稳定性，并大大降低化合物的免疫原性和反应性。结果，通过以比未经修饰的化合物低的剂量或比其低的给药频率给予这种聚合物-化合物加合物，可以实现期望的体内生物学活性。

含有活性成分的药物组合物的制备在本领域中已知，例如通过混合、造粒或压片方法制备。活性治疗成分通常与药学可接受的并且与活性成分相容的赋形剂混合。为了口服给药，将 SARM 药物或它们的生理学可耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等与常规用于此目的的添加剂如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合，并通过常规方法转化成适于给药的形式，如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊、水溶液、醇溶液或油溶液。为了非胃肠给药，将 SARM 药物或它们的生理学可耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等转化成溶液、悬浮液或乳液，如果需要，与常规用于和适于此目的的物质，例如增溶剂或其它辅剂一起转化。

可以将活性成分制成中性的药学可接受的盐形式的组合物。药学可接受的盐包括酸加成盐(由多肽或抗体分子的自由氨基形成),它们由无机酸如盐酸或磷酸,或有机酸如醋酸、草酸、酒石酸、苦杏仁酸等形成。从自由羧基形成的盐也可以由无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁,以及有机碱如异丙胺、三甲胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等衍生而来。

为作医用, SARM 的盐是药学可接受的盐。但是, 其它盐可用于制备本发明的化合物或它们的药学可接受的盐。本发明的化合物的适宜的药学可接受的盐包括酸加成盐, 例如它们可以通过混合本发明的化合物的溶液与药学可接受的酸如盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、醋酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液而形成。

SARM 的特征

可用于预防和治疗本文所述疾病和/或病症和/或病状的 SARM 在一些实施方案中可分类为雄激素受体激动剂(AR 激动剂)、部分激动剂或雄激素受体拮抗剂(AR 拮抗剂)。

受体激动剂是与受体结合并激活受体的物质。受体部分激动剂是与受体结合并部分激活受体的物质。受体拮抗剂是与受体结合并使受体失活的物质。用于本发明的方法中的 SARM 化合物具有组织选择性作用, 其中取决于 SARM 存在的组织, 一种活性剂可以是激动剂、部分激动剂和/或拮抗剂。例如, SARM 化合物可能刺激肌肉组织, 因此表现为合成代谢活性。在一个实施方案中, 可用于本发明方法中的 SARM 是激动剂。在另一个实施方案中, 所述 SARM 是 AR 拮抗剂, 因此可用于与 AR 结合并使之失活。测定本发明化合物是 AR 激动剂还是拮抗剂的测定法是本领域技术人员熟知的。例如可通过测量含有 AR 的组织的重量以监测 SARM 化合物保持和/或刺激含有 AR 的组织例如前列腺和精囊的生长情况来测定 AR 激动活性。可以通过监测 SARM 化合物抑制含有 AR 的组织的生长来测定其 AR 拮抗活性。

在另一个实施方案中, 本发明的 SARM 化合物可以分类为部分 AR 激动剂/拮抗剂。在一个实施方案中, SARM 在特定组织中是 AR 激动剂, 促

进 AR 反应性基因的转录(例如肌肉合成代谢作用),同时,在其它组织中这些化合物作为睾酮/DHT 的竞争性抑制剂与 AR 结合,阻止内源性雄激素结合,从而具有抗雄激素作用。

用于本发明的方法中的 SARM 化合物与雄激素受体可逆或不可逆地结合。在一个实施方案中, SARM 与雄激素受体可逆地结合。在另一个实施方案中, SARM 与雄激素受体不可逆地结合。本发明的化合物可包含使雄激素受体烷基化(即形成共价键)的官能团(亲和力标记物)。这样,在这种情况下,化合物与受体不可逆地结合,因此不能被甾族化合物例如内源性配体 DHT 和睾酮置换。

在一个实施方案中,本发明的方法包括将 SARM 化合物作为唯一活性成分给药。但是,本发明的范围内还包括治疗方法,其包括将 SARM 化合物与一种或多种本发明所述的治疗剂组合给药。这些活性剂在一些实施方案中可以包含 LHRH 类似物、可逆性抗雄激素、抗雌激素、选择性雌激素受体调节剂(SERM)、抗癌药物、5- α 还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、孕激素、其它选择性雄激素受体调节剂(SARM)、睾酮、合成代谢甾族化合物、生长激素或通过其它核激素受体发挥作用的活性剂或它们的任意组合。

因此,在一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂与 LHRH 类似物组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与可逆性抗雄激素组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与抗雌激素的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与 SERM 组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与抗癌药物组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与 5- α 还原酶抑制剂组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与芳香酶抑制剂组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与孕激素组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与另一种 SARM 组合的组物的应用。在另一个实施方案中,本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合

物与甾酮组合的组物的应用。在另一个实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与合成代谢甾族化合物组合的组物的应用。在另一个实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与生长激素组合的组物的应用。在另一个实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节化合物与通过其它核激素受体发挥作用的活性剂组合的组物的应用。

选择性雄激素调节化合物的活性

肾脏疾病和相关病症

在一个实施方案中，本发明提供治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物、晶体或它们的任意组合的步骤。

在另一个实施方案中，本发明提供预防个体中肾脏疾病或病症的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物、晶体或它们的任意组合的步骤。

在另一个实施方案中，本发明提供治疗、预防、压制、抑制个体中与肾脏疾病或病症有关的症状或减少其发生率的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物、晶体或它们的任意组合的步骤。

在一个实施方案中，所述肾脏疾病或病症是急性的，或者在另一个实施方案中是慢性的。在一个实施方案中，治疗有用的肾脏疾病或病症的临床指征包括尿管型、测量的GFR或其它肾功能指示物。

在一个实施方案中，本发明的方法可用于易于患有肾脏疾病或病症的个体。在一个实施方案中，如果有理由预期个体将患有与进行性功能肾单位丧失相关的进行性肾功能丧失，则关于个体的短语“易于患有肾脏疾病或病症”与短语“有风险个体”是同义词，包括有急性或慢性肾衰风险

或有需要肾替代治疗风险的个体。相关医学或兽医学领域的技术人员可以常规地确定特定个体是否有风险。

例如，有慢性肾衰风险的个体或有需要肾替代治疗风险的个体包括但不限于以下个体：认为可能患有慢性肾衰、末期肾病、慢性糖尿病性肾病、高血压性肾硬变、慢性肾小球肾炎、遗传性肾炎和/或肾脏发育不良的个体；活检指示患有肾小球增生、肾小管增生、慢性肾小球硬化和/或慢性肾小管间质硬化的个体；超声检查、MRI、CAT 扫描或其它非侵入性检查表明患有肾脏纤维化的个体；尿沉渣中存在异常数量宽大管型的个体；长期地 GFR 低于个体期望 GFR 的约 50%，更特别低于约 40%、30%或 20%的个体；体重至少约 50 kg 且长期地 GFR 低于约 50 ml/min，或低于约 40 ml/min、30 ml/min 或 20 ml/min 的人男性个体；体重至少约 40 kg 且长期地 GFR 低于约 40 ml/min，或低于约 30 ml/min、20 ml/min 或 10 ml/min 的人女性个体；功能性肾单位数量低于健康但其他方面类似的个体拥有的功能性肾单位数目的约 50%，或低于约 40%、30%或 20%的个体；只有一个肾的个体；或者接受肾移植的个体。

本发明的方法可用于需要所述治疗的任何哺乳动物个体。可根据本发明的方法治疗的哺乳动物个体包括但不限于人个体或患者。

但是，除此之外，本发明可用于治疗作为人伙伴的家养哺乳动物(例如狗、猫、马)，其具有重要的商业价值(例如奶牛、菜牛、运动用动物)、重要的科学价值(例如危险物种的俘获或自由品种)，或者有其它价值。

医学或兽医学领域的技术人员接受训练以识别需要本发明的治疗/预防方法的个体。特别地，与本发明方法和其它治疗方法有关的临床或非临床试验以及积累的经验均预期使本领域技术人员知道确定给定个体是否有患有慢性肾衰例如末期肾病的风险或是否有需要肾替代治疗的风险等以及任何特定治疗是否最适合于所述个体的需要，包括根据本发明进行治疗。

在一个实施方案中，如果哺乳动物个体已经被诊断为患有或将被认为患有通常导致与进行性功能肾单位丧失相关的进行性肾功能丧失的病症，则可认为所述个体有慢性肾衰的风险或有需要肾替代治疗的风险。这些病症包括但不限于慢性肾衰、末期肾病、慢性糖尿病性肾病、高血压性肾硬变、慢性肾小球肾炎、遗传性肾炎、肾脏发育不良等。这些疾病和本

领域已知的其它疾病和病症通常导致功能性肾单位进行性丧失和慢性肾衰的发病。

通常，医学或兽医学领域技术人员在检查肾活检样品时可以作出预后、诊断或治疗的决定。这些生物活检结果提供大量可用于诊断肾脏病症的信息，但是，由于该方法的侵入性和对于假定不健康肾脏的额外创伤，因此该方法可能不适合于所有的个体。但是，患有慢性肾衰风险或有需要肾替代治疗风险的个体可以通过肾活检样品的组织学指标来识别，所述组织学指标包括但不限于肾小球增生、肾小管增生、肾小球硬化、肾小管间质硬化等。

用于评价肾脏形态学的侵入性较小的技术包括MRI、CAT和超声扫描。可利用造影剂或成像剂(例如放射性染料)的扫描技术，但是，应该注意，这些中的一些对肾组织和结构毒性大，因此在患有慢性肾衰风险的个体中使用这些物质是不明智。这些非侵入性扫描技术可用于检查例如肾纤维化或硬化、局灶性肾坏死、肾囊肿和严重肾肥大等病症，这些病症使个体面临患有慢性肾衰的风险或需要肾替代治疗的风险。

预后、诊断和/或治疗的决定在一些实施方案中可以基于肾功能的临床指征。一个这样的指征是在尿沉渣中存在异常数目的“宽大”或“肾衰”管型，其指示肾小管增生，表明代偿性肾肥大，这是慢性肾衰的典型特征。肾功能的另一指征是肾小球滤过率(GFR)，其可以通过直接定量特定标记物的清除率来测量，或者可以通过间接测量推断。

重要地，应注意，本发明的治疗方法无需限于用任何特定的GFR度量或其它肾功能的特定标记物表现的个体。

在一个实施方案中，患有肾病的个体，特别地患有末期肾病(ESRD)的男性个体患有性腺功能减退，一些个体伴随中至重度蛋白质能量营养不良症(PEM)，所述PEM导致需要较高剂量的EPO、较低的QOL分值和较高的死亡率。很多具有与性腺功能减退有关的其它症状，包括疲劳、食欲不振、肌肉衰弱等。在一些实施方案中，本发明的治疗方法可用于治疗个体中由肾脏疾病或病症引起的与性腺功能减退有关的症状。

在一个实施方案中，通过本发明的方法进行治疗的个体是患有糖尿病性肾病的个体。糖尿病性肾病是糖尿病的早期并发症，通常在糖尿病的临床

床诊断之前发生。肾病的最早临床证据是尿中出现较低但异常水平(>30 mg/日或 20 $\mu\text{g}/\text{min}$)的白蛋白(微白蛋白尿),随后在 10-15 年的期间内发展为蛋白尿(>300 mg/24 h 或 200 $\mu\text{g}/\text{min}$)。在 I 型糖尿病患者中,糖尿病性高血压通常在早期,在患者发展为微白蛋白尿的时候就出现。一旦出现明显的肾病,肾小球滤过率(GFR)就在可能为期几年的一段时间内下降,在糖尿病个体中导致末期肾病(ESRD)。

在一个实施方案中,术语“治疗”是指预防性以及使病症缓解的治疗。在一个实施方案中,术语“降低”、“压制”或“抑制”是指减轻、延迟或降低,可指与疾病或病症有关的症状、指标,以及引起所述疾病或病症的根本原因。

在一个实施方案中,术语“给药”是指使个体与本发明的 SARM 化合物接触,所述接触可在体外、试管中或在体内即在活生物例如人的细胞或组织中完成,或者在被处理的移植细胞的情况下在被移植前可在离体状态下完成。在一个实施方案中,本发明包括通过任何途径将本发明的化合物给药于个体,如本领域技术人员所理解的那样。

在本发明的一个实施方案中,用于预防、缓解、抑制、治疗或延迟肾脏疾病或病症的治疗方法可包括除了 SARM 之外还给药其它化合物。在一个实施方案中,所述其它化合物可以与肾脏疾病或病症的发生中的其它原因有关,或者在另一个实施方案中,与肾脏疾病或病症的易感性的其它原因有关。例如,在一个实施方案中,治疗患有肾脏疾病或病症风险的糖尿病时,或者在另一个实施方案中,治疗患有肾脏疾病或病症的前驱指征的糖尿病时,除了 SARM 治疗之外还可以用有效量的噻唑烷二酮或“格列酮”糖尿病药物例如曲格列酮、罗格列酮和匹格列酮治疗。

在另一个实施方案中,其它抗糖尿病药可以与 SARM 组合给药。这些抗糖尿病药可包括双胍类(例如二甲双胍)、葡糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖)、胰岛素(包括胰岛素促泌剂或胰岛素敏化剂)、格列奈类(例如瑞格列奈)、磺酰脲类(例如格列美脲、格列苯脲和格列吡嗪)、双胍/格列苯脲组合(例如 Glucovance®)、噻唑烷二酮类(例如曲格列酮、罗格列酮和匹格列酮)、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白抑制剂(aP2)例如于 2000 年 3 月 6 日提交的美

国专利 09/519,079 中公开的抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-I)和二肽基肽酶 IV (DPP4)抑制剂例如 WO 0168603 中公开的抑制剂。

对于本发明的任何治疗方法，在一个实施方案中，组合治疗可以在单个组合物中联合给药于个体，或者在另一个实施方案中，所述化合物可以单独给药，其中给药时间、途径、组合物等对于每个单个化合物都不同。

这些其它治疗剂可包括例如一种或多种回肠胆汁转运活性抑制剂 ("IBAT 抑制剂")、胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂 ("CETP 抑制剂")、贝特类、地高辛、钙通道阻断剂、内皮素拮抗剂、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂、胆固醇吸收拮抗剂、植物固醇、胆酸螯合剂、血管扩张剂、肾上腺素能阻断剂、肾上腺素能刺激剂和/或 HMG-CoA 还原酶活性抑制剂。这种的其它治疗剂还可以包含例如一种或多种常规抗炎剂例如甾族化合物、环氧合酶-2 抑制剂、改善疾病的抗风湿药物(DMARD)、免疫抑制剂、非甾族抗炎药物 ("NSAID")、5-脂氧合酶抑制剂、LTB4 拮抗剂和 LTA4 水解酶抑制剂。

在一个实施方案中，本发明的方法中促红细胞生成素与 SARM 一起给药，在一个实施方案中，其可用于治疗患有或易于患有肾脏疾病或病症的个体。

在一个实施方案中，根据本发明的方法使用的促红细胞生成素从天然源获得(例如尿促红细胞生成素，参见美国专利 3,865,801)，或者是例如美国专利 5,441,868、5,547,933、5,618,698 和 5,621,080 中所述的重组产生的蛋白质及其类似物，以及欧洲公开专利 EP 668351 中所述的增加糖基化程度和/或氨基酸序列改变的人促红细胞生成素类似物，和 PCT 公开 WO 91/05867 中所述的具有 1-14 个唾液酸基团和氨基酸序列改变的高糖基化类似物。

促红细胞生成素样多肽液包括在本发明之中，所述促红细胞生成素样多肽液包括例如达依泊汀(来自 Amgen；还称为新红细胞生成刺激蛋白 (NESP))。用于本发明的达依泊汀的给药方式包括皮下或静脉内给药，剂量为每周约 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

促红细胞生成素血清浓度通常为 5-50 mU/ml，但是，在患有慢性肾衰或其它涉及贫血的病症的患者中，促红细胞生成素水平非常低，在一个实施方案中，治疗包括使血液中浓度提高至并维持在约 1-100 mU/ml。可通过

每日给药一次或多次获得该血浆浓度。

高血压是肾病的另一伴随患病因素。在一些实施方案中，肾病的治疗可包括用 SARM 和治疗高血压的活性剂共同治疗。

与 SARM 组合使用的合适的抗高血压药的实例包括 β 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂(L 型和 T 型；例如地尔硫草、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平和 mybefradil)、利尿剂(例如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、呋塞米、musolimine、丁尿酸、案苯蝶啶、氨氯吡咪、螺内酯)、肾素抑制剂、ACE 抑制剂(例如卡托普利、左芬普利、福森普利、依那普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利)、AT-1 受体拮抗剂(例如氯沙坦、依贝沙坦、缬沙坦)、ET 受体拮抗剂(例如西他生坦(sitaxsentan)、阿曲生坦(atrsentan)和美国专利 5,612,359 和 6,043,265 中公开的拮抗剂)、ET/AII 双重拮抗剂(例如 WO 00/01389 中公开的化合物)、中性内肽酶(NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(NEP-ACE 双重抑制剂)(例如奥马曲拉和吉莫帕利拉)和硝酸酯类。

如本领域技术人员将理解的，其它复合因素包括高胆固醇血症、动脉粥样硬化、血栓等。在一个实施方案中，本发明的方法包括给药至少一种 SARM 与治疗这些病症的活性剂的组合，单独给药或与本文所述其它活性剂组合。

与 SARM 组合使用的合适的抗血小板药包括 GPIIb/IIIa 阻断剂(例如阿昔单抗、埃替非巴肽、替罗非班)、P2Y₁₂ 拮抗剂(例如氯吡格雷、噻氯匹啶、CS-747)、促凝血素受体拮抗剂(例如伊非曲班)、阿司匹林以及含有或不含阿司匹林的 PDE-III 抑制剂(例如潘生丁)。与 SARM 组合使用的合适的强心苷的实例包括洋地黄和毒毛花苷 G。与 SARM 组合使用的合适的降低胆固醇/脂质药的实例包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如帕伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、NK-104 (还称为伊伐他汀或尼伐他汀或 nisbastatin)和 ZD-4522 (还称为罗苏伐他汀或 atavastatin 或 visastatin))、角鲨烯合成酶抑制剂、贝特类、胆酸螯合剂、ACAT 抑制剂、MTP 抑制剂、脂氧合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂和胆固醇酯转移蛋白抑制剂(例如 CP-529414)。

可使用动物模型评价用于本发明中提出的治疗方法的给药方案。例如，可评价由肾切除术造成的肾质量减少(RMR)的大鼠的肾小球硬化程度、肾小球系膜扩张和增殖程度以及肾小管间质变化程度，作为治疗方案中化合物、剂量或所用的组合的函数。

萎缩或恶病质与 SARM 治疗

在另一个实施方案中，本发明提供治疗、预防、抑制、减少或压制或缓解个体中的与恶病质或非意愿性体重丧失有关的症状的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、不纯物、晶体或它们的任意组合的步骤。

在另一个实施方案中，本发明提供治疗、预防、抑制、减少或压制患有肾脏疾病或病症的个体中的肌肉萎缩的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、不纯物、晶体或它们的任意组合的步骤。

在另一个实施方案中，本发明提供治疗、预防、抑制、减少或压制患有肾脏疾病或病症的个体中的蛋白质分解代谢的方法，其包括向所述个体给药选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、不纯物、晶体或它们的任意组合的步骤。

如本文所考虑，本发明的 SARM 化合物可用于治疗、预防、压制、抑制或降低与本文所述治疗的病症有关的肌肉萎缩的发病率。

完整的雄激素受体(AR)信号转导途径是关键性的，特别是对于骨骼肌的适宜发育。此外，完整的 AR 信号转导途径增加瘦肌肉量、肌肉强度和肌肉蛋白质合成，该增加可用于治疗与本文所述可使用本发明的方法治疗的病状、疾病或病症有关的症状。

萎缩病状或病症在本文中定义为至少部分特征为机体、器官或组织重量的异常、进行性丧失的病状或病症。如本领域即技术人员所理解的那样，萎缩病症可由例如癌症等病理状态导致，或者可以由例如某种生理或代谢

状态导致，例如由于长期卧床或肢体固定导致的废用性功能退化，例如发生在打石膏时或糖尿病或其它病症中发生多发性创伤包括例如截肢时的状态。萎缩病症还可能与年龄有关。萎缩病症中发生的体重丧失可能以总体重丧失或由于组织蛋白质减少而导致器官重量例如骨量或肌肉量丧失为特征。

在一个实施方案中，术语“肌肉萎缩”或“肌肉的萎缩”是指肌肉量的进行性丧失和/或肌肉的进行性衰弱和退化，所述肌肉包括控制运动的骨骼肌或随意肌、控制心脏的心肌以及平滑肌。在一个实施方案中，肌肉萎缩病症是一种慢性肌肉萎缩病状或病症。“慢性肌肉萎缩”在本文中定义为肌肉量的慢性(即持续一段时间)进行性丧失和/或肌肉的慢性进行性衰弱和退化。

肌肉萎缩中发生的肌肉量丧失以肌蛋白在肌蛋白分解代谢的作用下发生裂解或降解为特征。蛋白质发生分解代谢的原因是蛋白质降解速率异常加快或蛋白质合成速率异常减慢，或者两者的组合。无论是由于蛋白质降解程度增高还是由于蛋白质合成程度降低，蛋白质分解代谢或耗竭都导致肌肉量减少和肌肉萎缩。术语“分解代谢”具有本领域中的通常意义，特别是指消耗能量的代谢形式。

肌肉萎缩可能由病理状态、疾病、病状或病症包括通过本发明方法治疗的病症例如末期肾病导致。

恶病质是由疾病或疾病导致的衰弱和体重丧失或者是作为疾病的副作用。由于疾病或损伤导致长期住院，或者由于例如肢体固定而发生的废用性功能退化，都可能导致肌肉萎缩。研究表明在患有损伤、慢性疾病、烧伤、创伤或癌症并长期住院的患者中，存在长久的单侧肌肉萎缩问题，结果导致体重下降。如下文所述的神经系统损伤如脊髓损伤也可能是原因之一。如本文所述，无论要治疗的病症是原发性病症还是继发性病症，这些病状中的任何一种都可以通过给药至少一种 SARM 化合物来治疗，或者在另一个实施方案中通过给药一种或多种 SARM 与其它活性的组合来治疗以改善、预防、减少或治疗其病状和/或症状，并且代表被考虑的本发明方法的实施方案。

所述化合物可以与生长促进剂例如但不限于 TRH、己烯雌酚、茶碱、

脑啡肽、E系列前列腺素、美国专利 3,239,345 中所述化合物例如折仑诺以及美国专利 4,036,979 中所述化合物例如舒贝诺司或者美国专利 4,411,890 中公开的肽组合使用。

在其它实施方案中，所述方法可通过联合给药生长激素促分泌剂例如 GHRP-6、GHRP-1 (如美国专利 4,411,890 和公开 WO 89/07110 和 WO 89/07111 中所述)、GHRP-2 (如 WO 93/04081 中所述)、NN703 (Novo Nordisk)、LY444711 (Lilly)、MK-677 (Merck)、CP424391 (Pfizer)和 B-HT920 来实施，或者在其它实施方案中，与生长激素释放因子及其类似物或生长激素及其类似物或生长介素包括 IGF-1 和 IGF-2 联合给药，或者与 α 肾上腺素能激动剂例如可乐定或血清素 5-HTD 激动剂例如舒马曲坦或抑制生长抑素或其释放的活性剂例如毒扁豆碱和吡啶斯的明联合给药。在另一个实施方案中，该方法可以通过联合给药甲状旁腺激素、PTH(1-34)或二磷酸盐例如 MK-217 (阿伦膦酸盐)来实施。

在另一个实施方案中，该方法可以通过联合给药雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂例如他莫西芬或雷洛昔芬或其它雄激素受体调节剂例如 Edwards, J. P.等, Bio. Med. Chem. Let, 9, 1003-1008 (1999)和 Hamann, L. G.等, J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999)中公开的调节剂来实施。

在另一个实施方案中，该方法可以通过联合给药孕酮受体激动剂 ("PRA")例如左炔诺孕酮、醋酸甲羟孕酮(MPA)来实施。

在另一个实施方案中，该方法可以通过联合给药核激素受体或可用于治疗上述病症的其它合适的治疗剂来实施，所述其它活性剂包括：抗糖尿病剂；抗骨质疏松剂；抗肥胖剂；抗炎剂；抗焦虑剂；抗抑郁剂；抗高血压剂；抗血小板剂；抗血栓剂和溶栓剂；强心苷；降胆固醇/脂质剂、盐皮质激素受体拮抗剂；磷酸二酯酶抑制剂；蛋白质酪氨酸激酶抑制剂；甲状腺素拟似物(包括甲状腺素受体激动剂)；合成代谢剂；HIV 或 AIDS 治疗剂；可用于治疗阿尔茨海默病和其它认知病症的治疗剂；可用于治疗睡眠紊乱的治疗剂；抗增殖剂或抗肿瘤剂或它们的任意组合。

根据本发明的方法与 SARM 组合使用的合适的盐皮质激素受体拮抗剂的实例包括螺内酯和依普利酮(eplerinone)。

根据本发明的方法与 SARM 组合使用的合适的磷酸二酯酶(PDE)抑制

剂的实例包括 PDE-3 抑制剂例如西洛他唑和磷酸二酯酶-5 抑制剂(PDE-5 抑制剂)例如西地那非。

根据本发明的方法与 SARM 组合使用的合适的甲状腺素拟似物的实例包括促甲状腺激素、聚甲状腺素、KB-130015 和决奈达隆。

根据本发明的方法与 SARM 组合使用的合适的合成代谢活性剂包括睾酮、TRH 己烯雌酚、雌激素、 β 激动剂、茶碱、合成代谢甾族化合物、脱氢表雄酮、脑啡肽、E 系列前列腺素、视黄酸和美国专利 3,239,345 公开的化合物例如折仑诺®、美国专利 4,036,979 公开的化合物例如舒贝诺斯®或美国专利 4,411,890 中公开的肽。

在一些实施方案中，本发明的方法可进一步包括向个体给药营养增补剂，例如美国专利 5,179,080 中所述营养增补剂，在其它实施方案中，所述营养增补剂与乳清蛋白或酪蛋白、氨基酸(例如亮氨酸、支链氨基酸和羟甲基丁酸)、甘油三酯、维生素(例如 A、B6、B12、叶酸、C、D 和 E)、矿物质(例如硒、镁、锌、铬、钙和钾)、卡尼汀、硫辛酸、肌酐、B-羟基-B-甲基丁酸(Juven)和辅酶 Q。

在一些实施方案中，本发明的方法可进一步包括向个体给药抗再吸收剂、激素替代治疗剂、维生素 D 类似物、元素钙和钙增补剂、组织蛋白酶 K 抑制剂、MMP 抑制剂、玻璃粘连蛋白受体拮抗剂、Src SH2 拮抗剂、液泡膜-H⁺-ATP 酶抑制剂、依普黄酮、氟化物、替勃龙、类前列腺素、17- β 羟化类固醇脱氢酶抑制剂和 Src 激酶抑制剂。

神经系统损伤

中枢神经系统(CNS)的损伤或损害在一些实施方案中与肌肉萎缩病症有关。CNS 损伤或损害可以是例如由疾病、创伤或化学品引起。实例是中枢神经损伤或损害、外周神经损伤或损害以及脊髓损伤或损害。

涉及脊髓损伤(SCI)的患者的研究表明 SCI 后中枢神经递质可能发生变化引起下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍，这些破坏导致睾酮和其它激素水平大幅下降。SCI 或其它急性疾病或创伤特征性地包括分解代谢升高以及合成代谢下降，导致易于发生通常伴随营养利用紊乱的瘦体重丢失的病症。瘦体重丢失的影响包括创伤形成和愈合机制不良，使问题进一步复杂化。由

于差的营养和蛋白质加上制动，脊髓损伤的患者患褥疮的风险高。

在一个实施方案中，本发明提供治疗患有脊髓损伤的个体的方法，其包括向所述个体给药 SARM 和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、不纯物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合。

在一个实施方案中，治疗患有脊髓损伤的个体的方法包括治疗所述个体中的任何继发性病症，所述继发性病症由个体患有脊髓损伤引起，本文描述了其中一些病症例如褥疮、性腺功能减退、恶病质等。

在一个实施方案中，本发明的方法可治疗各种 CNS 损伤。CNS 损伤在一个实施方案中可指神经细胞膜降解，或者在另一个实施方案中可指神经无法产生并传导神经冲动，或者在另一个实施方案中可指细胞死亡。损伤包括直接或间接影响 CNS 正常功能的损伤。损伤可以是结构性损伤、物理损伤或机械损伤，可由物理冲击导致，例如压碎、压迫或拉伸神经纤维的情况。或者，疾病、化学失衡或生理功能障碍例如缺氧(例如中风)、动脉瘤或再灌注可导致细胞膜破坏或降解。CNS 损伤包括例如但不限于视网膜神经节细胞损伤、创伤性脑损伤、中风相关损伤、脑动脉瘤相关损伤、脊髓损伤，包括单瘫、双侧瘫痪、截瘫、偏瘫和四肢瘫痪，神经增殖性病症或神经性疼痛综合征。

哺乳动物脊髓损伤时，脊髓中神经的连接中断。这种损伤阻断了受损伤影响的神经束中神经冲动的流动，导致感觉功能和运动功能都受到损伤。脊髓损伤可能由脊髓压迫或脊髓的其它挫伤引起，或者可能由脊髓的压碎或切断引起。脊髓的切断，本文也称为“横断”，可以是脊髓的完全切断或不完全切断。

本发明的方法还可用于治疗 CNS 急性和慢性损伤，包括但不限于急性和慢性脊髓损伤。

在一些实施方案中治疗患有 CNS 损伤的个体，或者在其它实施方案中患有脊髓损伤的个体的方法可伴随用损伤位点电刺激治疗个体和给药嘌呤核苷酸或其类似物治疗个体，所述嘌呤核苷酸或其类似物例如美国专利公开 20040214790A1 中所述的那些。

在一些实施方案中，可能期望组合使用 SARM 和治疗阿尔茨海默病或

其它认知病症，可包括多奈哌齐、他克林、艾能斯、5HT₆、 γ 分泌酶抑制剂、 β 分泌酶抑制剂、SK 通道阻断剂、Maxi-K 阻断剂和 KCNQ 阻断剂、褪黑激素类似物、褪黑激素受体拮抗剂、ML1B 激动剂或 GABA/NMDA 受体拮抗剂。

烧伤和创伤愈合

在一个实施方案中，本发明提供治疗患有创伤的个体或降低个体中创伤发生率、减轻创伤严重程度或促进或加快创伤愈合的方法，所述方法包括向所述个体给药 SARM 的步骤。

在一个实施方案中，本发明提供治疗患有烧伤的个体或降低个体中烧伤发生率、减轻烧伤严重程度或促进或加快烧伤愈合的方法，所述方法包括向所述个体给药 SARM 的步骤。

创伤和/或溃疡通常见于皮肤或粘膜表面的突出或由器官梗塞导致。软组织缺陷或损伤或潜在病症可导致创伤。在一个实施方案中，术语“创伤”表示破坏组织结构的正常完整性的机体损伤。该术语还欲意包括术语“疮”、“损伤”、“坏死”和“溃疡”。在一个实施方案中，术语“疮”是指皮肤或粘膜的任何损伤，术语“溃疡”是指器官或组织表面的局部缺陷或陷凹，其由坏死组织的死肉形成而产生。损伤通常涉及任何组织缺陷。坏死涉及由感染、损伤、炎症或梗塞导致的死亡组织。所有这些都包含在术语“创伤”中，“创伤”表示处于愈合过程中任何特定阶段的任何创伤，包括愈合开始之前的阶段或甚至包括诸如手术切开之类的特定创伤(预防性治疗)。

可以根据本发明预防和/或治疗的创伤的实例是例如无菌创伤、挫伤、切伤、撕裂伤、非穿透性创伤(即皮肤未发生破裂但皮肤下面结构发生损伤的创伤)、开放性创伤、穿透性创伤、穿孔性创伤、刺伤、腐败性创伤、皮下创伤等。疮的实例是褥疮、口疮、铬毒性疮、冻疮、压疮等。溃疡的实例是例如消化性溃疡、十二指肠溃疡、胃溃疡、痛风性溃疡、糖尿病性溃疡、高血压性缺血性溃疡、淤滞溃疡、小腿溃疡(静脉性溃疡)、舌下溃疡、粘膜下溃疡、症状性溃疡、营养不良性溃疡、局部溃疡、性溃疡例如由淋病(包括尿道炎、子宫颈内膜炎和直肠炎)引起的溃疡。与可以根据本发明成功治疗的创伤或疮有关的病症为烧伤、炭疽、破伤风、气性坏疽、猩红热、

丹毒、寻常须疮、毛囊炎、传染性脓疱病、大疱性脓疱病等。通常在术语“创伤”与“溃疡”、“创伤”与“疮”之间的使用有某种程度的重叠，此外，这些术语通常随机使用。因此如上所述，在本文中，术语“创伤”包括术语“溃疡”、“损伤”、“疮”和“梗塞”，若非另外说明，这些术语的使用没有差别。

根据本发明要治疗的创伤种类还包括 i) 一般创伤，例如手术创伤、外伤、感染性创伤、缺血性创伤、烫伤、化学性创伤和大疱性创伤；ii) 口腔特有创伤，例如拔牙后创伤，特别是与治疗囊肿和脓肿、由细菌、病毒或自身免疫原因引起的溃疡和损伤有关的牙髓创伤，机械创伤、化学性创伤、烫伤、感染性创伤和苔藓样创伤；疱疹性溃疡、口疮性口炎、急性坏死性溃疡性齿龈炎和灼口综合征是特定的实例；和 iii) 皮肤创伤，例如赘生物、烧伤(例如化学性和烫伤)、损伤(细菌性、病毒性和自身免疫性)、咬伤和手术切开。创伤分类的另一种方式是 i) 由于手术切开、轻度摩擦和轻度咬伤造成的较小组织丧失，或者 ii) 严重组织丧失。后组包括缺血性溃疡、压疮、瘰、撕裂伤、严重咬伤、烫伤和(软组织和硬组织中)供体部位创伤和梗塞。

在本发明的其它方面中，要预防和/或治疗的创伤选自无菌创伤、梗塞、磋伤、切伤、撕裂伤、非穿透性创伤、开放性创伤、穿透性创伤、穿孔性创伤、刺伤、腐败性创伤和皮下创伤。

与本发明相关的重要的其它创伤是诸如缺血性创伤、压疮、瘰、严重咬伤、烫伤和供体部位创伤。

缺血性溃疡和压疮是通常愈合非常缓慢的创伤，通常在这些情况下，对于患者而言改善和加快愈合速度当然是非常重要的。此外，当改善和加快愈合，则治疗患有这些创伤的患者的成本显著下降。

供体部位创伤是例如与从机体的一部分向机体的另一部分转移硬组织相关例如与移植相关而发生的创伤。这种手术导致的创伤非常疼痛，因此改进愈合非常有价值。

术语“皮肤”被广义使用，包括皮肤的表皮层，在皮肤表面或多或少地受到损伤的情况下，也包括皮肤的真皮层。除了角质层之外，皮肤的表皮层是外(上皮)层，皮肤中较深的结缔组织层称为真皮。

由于皮肤是机体暴露最多的部分，因此皮肤对于各种损伤例如破裂、

切割、摩擦、烧伤和冻疮或各种疾病导致的损伤特别易感。但是，由于皮肤的重要屏障功能和生理功能，皮肤的完整性对于个体的健康特别重要，任何裂口或破裂都是机体为持续生存所必须面对的威胁。

除了皮肤上的损伤之外，损伤还可能存在于各种组织(即软组织和硬组织)中。包括粘膜和/或皮肤在内的软组织损伤与本发明特别相关。

皮肤上或粘膜上的损伤的愈合经历一系列的阶段，结果使皮肤或粘膜得以修复或再生。近年来，再生和修复被区分作可能发生愈合的两种类型。再生可定义为使已丧失组织的结构和功能完全得以重建的生物学过程。另一方面，修复是被破坏的组织的连续性被新组织恢复的生物学过程，所述新组织不复制已丧失组织的结构和功能。

大部分创伤通过修复愈合，意味着新形成的组织在结构上和化学性质上与原组织不同(瘢痕组织)。在组织修复的早期，几乎总是涉及的一个过程是在组织损伤区短暂的结缔组织的生成。这个过程通过成纤维细胞形成新的细胞外胶原基质开始。然后所述新的细胞外胶原基质是最终愈合过程中结缔组织的支持物。在多数组织中，最终的愈合是含有结缔组织的瘢痕的形成。在具有再生性质的组织例如皮肤和骨骼中，最终愈合包括原组织的再生。这种再生的组织通常也具有一些瘢痕特征，例如愈合骨折的增厚。

在正常情况下，机体为愈合损伤的皮肤或粘膜提供机制以恢复皮肤屏障或粘膜的完整性。甚至最微小的撕裂或创伤的修复过程都需要一段时间，从几小时到几天到几个星期。但是，在溃疡中，愈合可能非常缓慢，创伤可能持续存在较长时间，即数月甚至数年。

烧伤与睾酮水平下降有关，性腺功能减退与创伤愈合延迟有关。在一个实施方案中，本发明的方法提供通过给药 SARM 来治疗患有创伤或烧伤的个体。在一个实施方案中，SARM 促进烧伤或创伤的消退，或者在另一个实施方案中，SARM 参与烧伤或创伤的愈合过程，或者在另一个实施方案中，通过例如合成代谢活性来治疗烧伤或创伤的继发性并发症。

在一个实施方案中，治疗烧伤或创伤进一步包括使用另外的生长因子例如表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 α (TGF- α)、血小板衍生的生长因子(PDGF)、包括酸性成纤维细胞生长因子(α -FGF)和碱性成纤维细胞生长因子(β -FGF)在内的成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子 β (TGF- β)和胰

胰岛素样生长因子(IGF-1 和 IGF-2)或它们的任意组合, 它们都是创伤愈合的促进剂。

创伤愈合可以通过本领域已知的很多方法来衡量, 包括创伤抗拉强度、羟脯氨酸或胶原含量、前胶原表达和上皮再形成。例如, 本文描述的 SARM 以每日 0.1-1 mg 剂量经口服或局部给药。以促进创伤愈合的功效来衡量治疗的功效。可通过已知的技术例如愈合时间缩短、胶原密度增加、羟脯氨酸含量升高、并发症减少、抗拉强度增强和瘢痕组织的细胞质增加来判断创伤愈合的加快。

在一个实施方案中, 本发明涉及预防和治疗与非意愿性体重丧失和/或性腺功能减退有关的疾病、病症和/或病状, 所述非意愿性体重丧失和/或性腺功能减退进一步通过给药选择性雄激素受体调节剂来治疗。已表明 SARM 具有合成代谢活性和促雄性活性, 该活性具有组织选择性。在由于性腺功能减退而恶化或由性腺功能减退导致的疾病/病症/病状中, 选择用于治疗 SARM 在一个实施方案中将具有增强的促雄性活性, 在另一个实施方案中, 在由于非意愿性体重丧失/分解代谢/恶病质而恶化或由非意愿性体重丧失/分解代谢/恶病质导致的疾病/病症/病状中, 选择用于治疗 SARM 将具有显著的合成代谢活性。在一些实施方案中, 被治疗的疾病/病症/病状由于正常激素平衡紊乱和分解代谢作用而恶化, 期望获得合成代谢和促雄性活性之间的平衡, 其在一个实施方案中可由选择使用的 SARM 或其组合来反映。

应该理解, 在本文所述任何方法中, 也可引入可用于治疗这些病症的其它活性剂, 这些活性剂中的一些在本文中描述, 或者在本领域中是已知的。

提供以下的实施例以更充分地举例说明本发明的某些实施方案。但是这些实施例决不应该被理解为限制本发明的广泛范围。

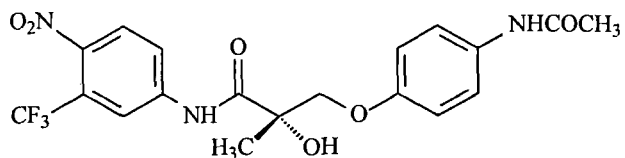
实验细节部分

实施例 1

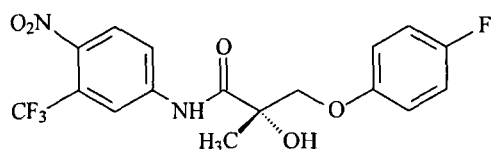
选择性雄激素受体调节剂(SARM)对患有末期肾病的个体的作用测试的化合物:

评价以下化合物对末期肾病(ESRD)的作用, 所述化合物是具有高度结合亲和力的 AR 配体, 表现出组织选择性雄激素作用和合成代谢作用以及口服生物利用度。

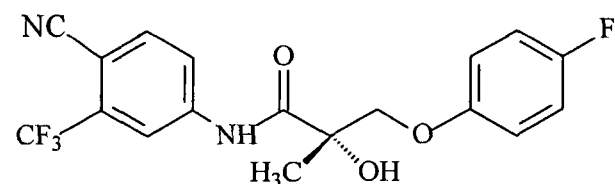
化合物 V:



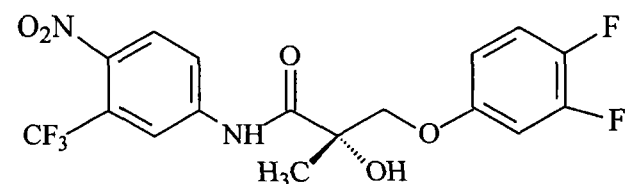
化合物 VI:



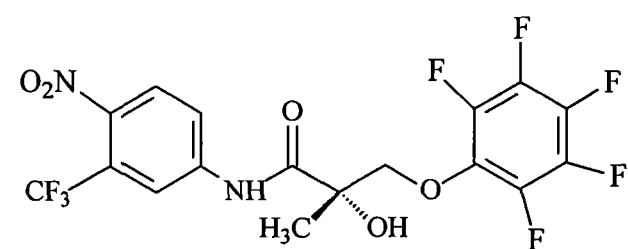
化合物 X:



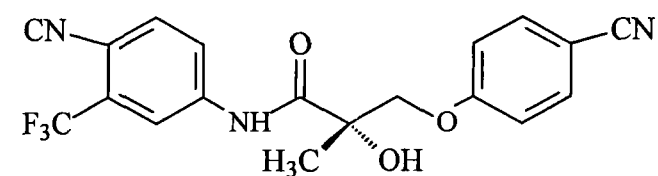
化合物 XI:



化合物 XII:

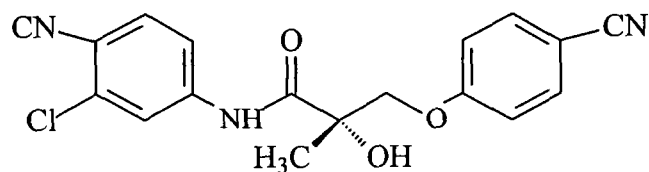


化合物 XVI:



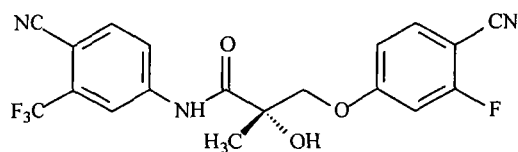
XVI

化合物 XVII:



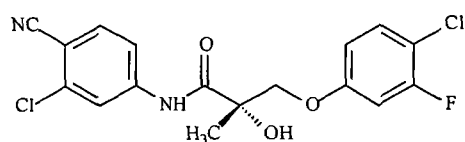
XVII

化合物 XVIII:



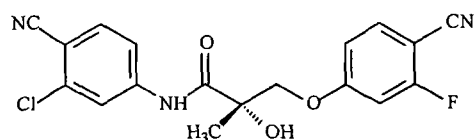
XVIII

化合物 XIX:



XIX

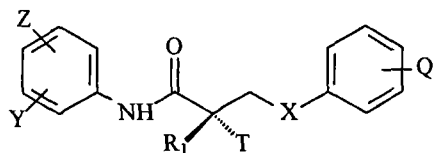
化合物 XX:



XX

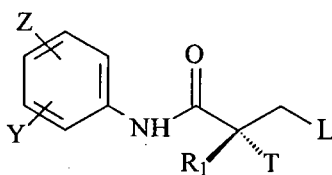
合成这些化合物并进行表征，如美国专利申请 10/277,108、10/270,732 和 10/371,155 中所述，所有这些文献引入本文作为参考。

例如，制备其中取代基如本文所述的式(I)的结构代表的 SARM 化合物的方法：



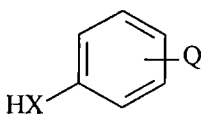
(I)

可以包括使式(XXII)的酰胺与式(XXIII)的化合物偶联的步骤



(XXII)

其中 Z、Y、R₁ 和 T 如以上所定义，而 L 是离去基团，

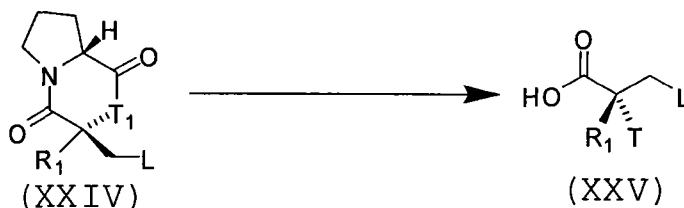


(XXIII)

其中 Q 和 X 如以上所定义。

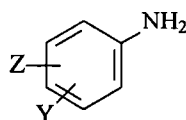
在一个实施方案中，式 XXII 的酰胺通过以下步骤制备：

a) 通过使式 XXIV 的环状化合物开环来制备式 XXV 的羧酸



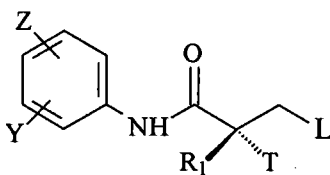
其中 L、R₁ 和 T 如以上所定义，而 T₁ 是 O 或 NH；和

b) 使式 XXVI 的胺与式 XXV 的羧酸在偶联剂存在下反应，生成式 XXII 的酰胺：



XXVI

其中 Z 和 Y 如以上所定义，

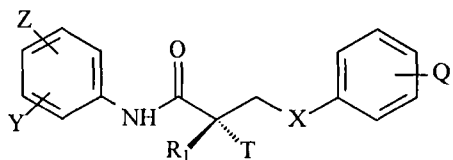


XXII

在一个实施方案中，步骤(a)在 HBr 存在下进行。

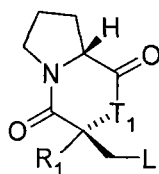
在一个实施方案中，其中步骤(a)的化合物 XXV 在步骤(b)之前与偶联剂反应。

在另一个实施方案中，制备 SARM 化合物的方法：

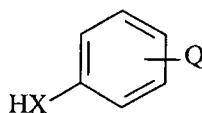


可包括以下步骤：

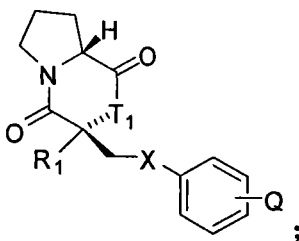
a) 使下式的环：



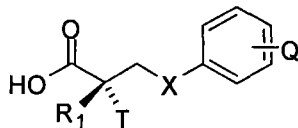
其中 L、R₁ 如以上所定义，而 T₁ 是 O 或 NH
与下式的化合物反应：



生成下式的化合物：

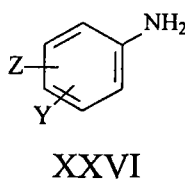


b) 使 a 中生成的化合物开环生成下式的化合物：



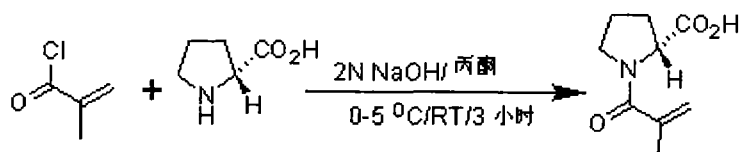
其中 R₁、T、X 和 Q 如以上所定义；和

c) 使(b)中的化合物的羧酸与下式的胺在偶联剂存在下偶联，生成期望的 SARM 化合物：



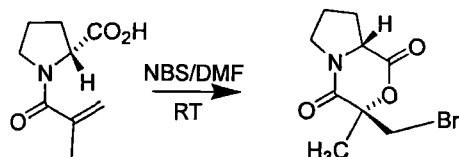
其中 Z 和 Y 如以上所定义。

例如化合物 XVI 如下制备:



(2R)-1-异丁烯酰基吡咯烷-2-甲酸.

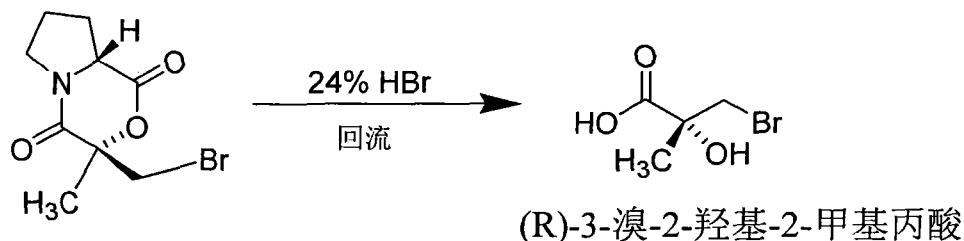
将 D-脯氨酸(14.93 g, 0.13 mol)溶于 71 mL 2N NaOH 中并在冰浴上冷却; 将所得的碱性溶液用丙酮(71 mL)稀释。在 40 分钟内, 向冰浴中的 D 脯氨酸水溶液中同时加入异丁烯酰氯(13.56 g, 0.13 mol)的丙酮溶液(71 mL)和 2N NaOH 溶液(71 mL)。在加入异丁烯酰氯时将混合物 pH 保持在 10-11 °C。搅拌(3 小时, 室温)后, 将混合物在 35-45°C 的温度下真空蒸发以除去丙酮。将所得溶液用乙醚洗涤, 用浓盐酸酸化至 pH 2。将酸性混合物用 NaCl 饱和, 用 EtOAc (100 mL x 3)萃取。将合并的萃取液用硫酸钠干燥, 滤过硅藻土(Celite), 真空蒸发得到粗产物, 为无色油状物。将所述油状物从乙醚和己烷中重结晶, 得到 16.2 (68%)的期望化合物, 为无色晶体: mp 102-103 °C (lit. [214] mp 102.5-103.5 °C); 该化合物的 NMR 谱表明存在标题化合物的两个旋转异构体。对于第一个旋转异构体 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.28 (s)和 5.15 (s), 对于第二个旋转异构体 5.15 (s)和 5.03 (s) (两个旋转异构体共 2H, 乙烯基 CH₂), 对于第一个旋转异构体 4.48-4.44, 对于第二个旋转异构体 4.24-4.20 (m) (两个旋转异构体共 1H, 手性中心 CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12 (1H, CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); 对于主要旋转异构体 ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 对于次要旋转异构体 174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶+80.8° (c = 1, MeOH); C₉H₁₃NO₃ 分析计算值: C 59.00, H 7.15, N 7.65。实测值: C 59.13, H 7.19, N 7.61。



(3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基-四氢-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-1,4-二酮.

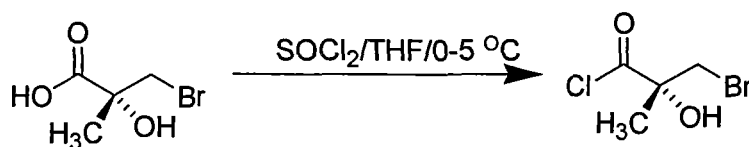
在室温和氩气氛下, 将 NBS (23.5g, 0.132 mol)在 100 mL DMF 中的溶液滴入搅拌的(甲基-丙烯酰基)-吡咯烷(16.1g, 88 mmol)在 70 mL DMF 中的

溶液中，并将所得混合物搅拌三天。真空除去溶剂，黄色固体沉淀出。将固体悬浮于水中，在室温下搅拌过夜，过滤并干燥，得到 18.6 (81%) (干燥后重量较轻 ~34%) 的标题化合物，为黄色固体：mp 152-154°C (S 异构体：lit. [214] mp 107-109°C)； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.69 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, 手性中心 CH), 4.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH_2), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH_2 和 CH), 1.56 (s, 2H, Me)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.3, 163.1, 83.9, 57.2, 45.4, 37.8, 29.0, 22.9, 21.6；IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm^{-1} ； $[\alpha]_D^{26} + 124.5^\circ$ (c = 1.3, 氯仿)； $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ 分析计算值：C 41.24, H 4.61, N 5.34。实测值：C 41.46, H 4.64, N 5.32。

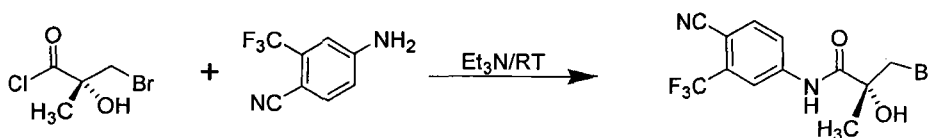


(2R)-3-溴-2-羟基-2-甲基丙酸

将溴内酯(18.5g, 71 mmol)在 300 mL 24% HBr 中的溶液中加热回流 1 小时。将所得溶液在盐水(200 mL)中稀释，用乙酸乙酯(100 mL x 4)萃取。将合并的萃取液用饱和碳酸氢钠(100 mL x 4)洗涤。将水溶液用浓盐酸酸化至 pH = 1，然后用乙酸乙酯(100 mL x 4)萃取。将合并的有机溶液用硫酸钠干燥，滤过硅藻土(Celite)，并真空蒸发至干。从甲苯中重结晶，得到 10.2 g (86%) 期望的化合物，为无色晶体：mp 107-109°C (S 异构体 lit. [214] mp 109-113 °C)； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.63 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me)；IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm^{-1} ； $[\alpha]_D^{26} + 10.5^\circ$ (c = 2.6, MeOH)； $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_3$ 分析计算值：C 26.25, H 3.86。实测值：C 26.28, H 3.75。

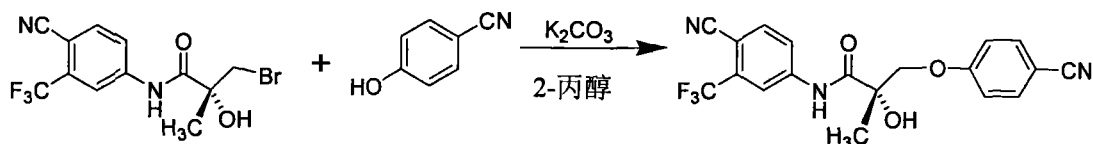


(R)-3-溴-2-羟基-2-甲基丙酸

**(2R)-3-溴-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺的合成**

在氩气氛下,将亚硫酸氯(46.02 g, 0.39 mol)滴入冷却的(低于 4°C) R-131 (51.13 g, 0.28 mol)在 300 mL THF 中的溶液中。将所得混合物在相同条件下搅拌 3 小时。向该混合物中加入 Et₃N (39.14 g, 0.39 mol)并在相同条件下搅拌 20 分钟。20 分钟后,加入 5-氨基-2-氰基三氟甲苯(40.0 g, 0.21 mol)、400 mL THF,然后在室温下将混合物搅拌过夜。减压下除去溶剂得到固体,用 300 mL 水处理,用 EtOAc 萃取(2 X 400 mL)。将合并的有机萃取液,用饱和碳酸氢钠溶液(2 X 300 mL)和盐水(300 mL)洗涤。有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,得到固体,经柱色谱法使用 CH₂Cl₂/EtOAc (80:20)纯化得到固体。该固体从 CH₂Cl₂/己烷中重结晶,得到 55.8 g (73.9%) (2R)-3-溴-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺,为淡黄色固体。

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, 7=10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J=10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J=2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH)。计算的质量: 349.99, [M-H]⁻ 349.0。熔点: 124-126°C。



(2R)-3-溴-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺

(S)-N-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺

(S)-N-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺的合成

将溴酰胺((2R)-3-溴-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺, 50 g, 0.14 mol)、无水 K_2CO_3 (59.04 g, 0.43 mol)、4-氰基酚(25.44 g, 0.21 mol)在 500 mL 2-丙醇中的混合物加热回流 3 小时, 然后减压浓缩, 得到固体。将所得残余物用 500 mL 水处理, 然后用 EtOAc (2 X 300 mL)萃取。将合并的 EtOAc 萃取液用 10% NaOH (4 X 200 mL)和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并减压浓缩, 得到油状物, 将该油状物用 300 mL 乙醇和活性炭处理。将反应混合物加热回流 1 小时, 然后将热的混合物滤过硅藻土。将滤液减压浓缩, 得到油状物。将该油状物经柱色谱法使用 CH_2Cl_2 /EtOAc (80:20)纯化, 得到油状物, 将其从 CH_2Cl_2 /己烷中结晶, 得到 33.2 g (59.9%) (S)-N-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺, 为无色固体(棉花型)。

1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 1.63 (s, 3H, CH_3), 3.35 (s, 1H, OH), 4.07 (d, J = 9.04 Hz, 1H, CH), 4.51 (d, J = 9.04 Hz, 1H, CH), 6.97-6.99 (m, 2H, ArH), 7.57-7.60 (m, 2H, ArH), 7.81 (d, J = 8.55 Hz, 1H, ArH), 7.97 (dd, J = 1.95, 8.55 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 1.95 Hz, 1H, ArH), 9.13 (bs, 1H, NH)。计算的质量: 389.10, $[M-H]^-$ 388.1。熔点: 92-94 $^{\circ}C$ 。

ESRD 模型

基本如所述(Vukicevic 等, (1987) J. Bone Mineral Res. 2:533), 使用大鼠部分肾切除模型和大鼠残余肾模型(RRKM)。

对雄性大鼠(2-3 月龄, 体重约 150-200 g)进行单侧肾切除(左肾或右肾)。约一周后, 将剩余肾的 2/3 手术切除。由于肾质量和功能的丧失, 手术后即刻血浆肌酐和 BUN 水平显著升高。在该“急性”衰竭期的接下来几个星期内, 存活动物的血浆肌酐和 BUN 水平多少趋于正常值但仍然高。然后, 在一段不定的时间内肾功能似乎保持相对恒定或稳定。此后, 动物进入慢性肾衰期, 期间肾功能基本呈线性下降, 最后死亡。

对其它大鼠进行“假”手术作为手术对照, 将其肾被膜去除而不切除任何肾组织。

对 ESRD 的治疗作用

将肾切除和假手术动物术后保留 5-6 个月, 此时, 动物进入慢性肾衰期。然后将大鼠分为几组, 包括不接受治疗或安慰剂的对照组, 接受化合物的

组、接受相应化合物和促红细胞生成素的组。

给予动物的所有药物都是在聚乙二醇 300 (PEG 300)中的新制溶液。化合物在渗透泵中递送，将渗透泵植入动物硬膜下。治疗 14 天后，将大鼠称重，麻醉并处死。也将渗透泵从动物中取出以检查泵的正常操作。

评价与对照相比的死亡率、血清肌酐和/或尿素水平，与死亡率下降和/或血清水平下降相关的治疗效果。

处理肾组织以进行组织学观察，测定治疗对肾小球组织学的影响。特别地，评价了肾小球硬化和袢塌陷、散发性硬化和微动脉瘤的发生率或其下降。

慢性肾衰的另一模型是使用部分肾切除的大鼠，手术后开始治疗之前恢复约两周。此时，存活动物已经渡过急性肾衰期但尚未进入慢性肾衰期。

类似地将大鼠分组，并如上所述进行治疗。类似地评价血清和尿肌酐水平，评价组织样品的肾小球和近端/远端肾小管结构的保存或保留。

实施例 2

用 SARM 治疗患有皮肤溃疡或烧伤的个体

为确定本发明的化合物是否可用于治疗皮肤创伤和/或烧伤，将代表性化合物例如实施例 1 中的那些化合物制备为局部制剂，在另一个实施方案中，制备为静脉内注射制剂。对表现有表皮溃疡或烧伤的患者进行评价。

在创伤的个体中，可以进行清创，然后局部施用 SARM，或向创伤部位给予包括消毒剂和化疗剂的标准治疗，然后口服或静脉内提供 SARM。

对表皮溃疡或烧伤的个体，如上所述，可以局部或静脉内单独施用 SARM，或者与其它已知的治疗剂例如抗菌素、生长因子等组合施用。

可随着时间反复进行 SARM 治疗，对创伤或烧伤进行大体评价，评估疼痛。

评价的其它参数可包括测定机体体重丧失百分比和肌肉量丧失百分比。另一组个体可包括给予可包含维生素和矿物质增补剂的高卡路里、高蛋白质饮食的动物。

在这方面还可以评价标准烧伤和/或创伤动物模型。例如，对给与标准接触烧伤(20% TBSA)的 Sprague-Dawley 大鼠进行评价。在第三天，切开伤

口，用 5.0×10^5 cfu/ml 的绿脓假单胞菌和金黄色葡萄球菌感染。然后将动物分为治疗组，并如上所述进行治疗。

实施例 3

用 SARM 治疗患有脊髓损伤的个体

对脊髓损伤动物模型的评价如下：在手术前根据常规方法(Borgens 等, (2002) J. Exp. Biol. 205, 1-12)用氯胺酮/甲苯噻嗪将完全成年(体重约 400 (g))雌性豚鼠(Hartley 种)麻醉，手术后用加热灯使之保持温暖，分别饲养于围栏中，自由进食。实验结束后用过量麻醉剂将动物进行安乐死处理，然后收集脊髓用于解剖学研究(参见 Borgens 等, (2002) J. Exp. Biol. 205, 1-12)。

对所有动物进行 T9 和 T11 之间的椎板切除术以暴露脊髓背侧面。施行右侧半切除，将尖针穿过被切割的组织证实切除“完全”(未留下多余的实质)。该手术在脊髓的整个右半进行，从中线至脊髓的最右侧边缘，形成吻段和尾段。脊髓的整个左半保持完好。横断后，立即向损伤处内插入由手术用不锈钢构成的标记装置，如前所述(Borgens 等, (1986) J. Comp. Neurol 250, 168-180 以及 Borgens 和 Bohnert (1997) Exp. Neurol. 145, 376-389, 在整个实验期间将该装置一直保留在原位，并在组织学处理之前取出。这一操作在组织中留下一个洞，即使在数月的慢性损伤中也能准确地标记确切的横断平面。

此外，脊髓损伤(SCI)的个体可以用 SARM 进行实验性治疗。人实验表明，SCI 之后中枢神经递质可能发生变化，从而引起下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍，导致睾酮和其它激素水平下降。

此外，SCI 或其它急性疾病或创伤的影响特征性地包括分解代谢加强，以及合成代谢活性减弱，导致易于丧失机体瘦组织的病症。只要分解过程持续进行，营养利用也会继续紊乱。瘦体重丧失的影响包括创伤恶化，愈合机制遭到破坏。由于差的营养和蛋白质供给加之制动，脊髓损伤的患者患褥疮的风险高。

如实施例 2 中所述，SARM 可用于治疗创伤，增加肌肉量，减轻恶病质，因此将对 SCI 个体的 SARM 治疗及其对这些病症的影响进行评价。

本领域技术人员将理解，本发明不受以上具体展示和描述的内容所限。

实际上，本发明的范围由所附的权利要求书定义。