

公告

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93,008,24

※ 申請日期：93.1.13

※IPC 分類：

C07C 233/07,

C07D 215/227,

A61K 31/167, 31/41

壹、發明名稱：(中文/英文)

選擇性雄性激素受體調節體之大規模合成

LARGE-SCALE SYNTHESIS OF SELECTIVE ANDROGEN  
RECEPTOR MODULATORS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商GTx有限公司

GTx, INC.

代表人：(中文/英文)

亨利 多魁爾

DOGGRELL, HENRY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國田納西州曼菲斯市北敦來普路凡弗利大廈3樓3號

3 NORTH DUNLAP, 3RD FLOOR CAN VLEET BLDG. MEMPHIS, TN  
38163, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

**參、發明人：(共 5 人)**

**姓 名：(中文/英文)**

1.詹姆士 T 達爾頓

DALTON, JAMES T.

2.唐恩 D 米勒

MILLER, DUANE D.

3.米契爾 S 史汀娜

STEINER, MITCHELL S.

4.凱倫 A 佛維卡

VEVERKA, KAREN A.

5.裘其望

CHUNG, KIWON

**住居所地址：(中文/英文)**

1.美國俄亥俄州上亞靈頓市威利斯萊街2706號

2706 WELLESLEY DRIVE, UPPER ARLINGTON, OH 43221, U.S.A.

2.美國田納西州傑曼頓市楓溪街8706號

8706 MAPLE CREEK COVE, GERMANTOWN, TN 38139, U.S.A.

3.美國田納西州傑曼頓市希爾佛巴克街8894號

8894 SILVER BARK DRIVE, GERMANTOWN, TN 38138, U.S.A.

4.美國田納西州科多伐市南菲瑟溫區669號

669 FEATHERWIND COVE S., CORDOVA, TN 38018, U.S.A.

5.美國田納西州柯里爾市華威克威洛街530號

530 WARWICK WILLOW LANE, COLLIERVILLE, TN 38017, U.S.A.

**國 籍：(中文/英文)**

1.-4.均美國 U.S.A.

5.韓國 KOREA

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2003年01月13日；60/439,416

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2003年01月13日；60/439,416

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一用以製備一新穎等級之雄性激素受體標的試劑(ARTA)的合成方法，並證實一用於雄性激素受體之非固醇類配位體的雄性激素活性及代謝合成活性。此試劑定義一新次級之化合物，此化合物為可用於下列情況之選擇性雄性激素受體調節體(SARMs)：a)男性避孕；b)多種激素相關情況之治療，例如與老年男性之雄性激素降低(Androgen Decline in Aging Male；ADAM)有關之情況，如疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、貧血、肥胖、肌肉萎縮症、骨質缺少症、骨質疏鬆症及情緒和認知改變；c)與女性雄性激素降低(Androgen Decline in Female；ADIF)有關之症狀的治療，如性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、認知和情緒改變、抑鬱、貧血、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位；d)慢性肌肉耗損之治療和/或預防；e)減輕因停止或引發退化性攝護腺癌時發生之症狀；f)口服雄性激素取代法；g)乾眼症之預防和/或治療；h)良性攝護腺肥大症(BPH)之預防和/或治療；i)引發癌細胞凋零；j)女性性器官癌症之預防和/或治療，如乳癌、子宮癌和卵巢癌；和/或其他臨床治療範圍和/或診斷範圍。

### 【先前技術】

雄性激素受體("AR")係為一配位體活化轉錄調節性蛋白

質，此蛋白質可藉由其活性與內生性雄性激素共同調節男性性徵發展和功能之誘發。雄性激素係為一般熟知之男性性激素，雄性激素為一種類固醇，在體內由睪丸和腎上腺皮質製造或可在實驗室中合成。雄性激素類固醇在很多生理過程中扮演重要的角色，包括男性性徵之發展與維持，如肌肉和骨質、攝護腺生長、精子生成、和男性頭髮生長型態(Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23:857-75 (1994))。內生性類固醇雄性激素包括睪固酮和二氫睪固酮("DHT")。睪固酮為最主要之睪丸分泌類固醇且為男性血漿中最主要之循環性雄性激素。睪固酮可在很多週邊組織中利用酵素 $5\alpha$ -還原酶轉化成DHT。DHT因此對大部分之雄性激素作用中當成細胞內調節體(Zhou, et al., *Molec. Endocrinol.* 9:208-18(1995))。其他固醇類雄性激素包括睪固酮之酯類，如環戊丙酸鹽(cypionate)、丙酸鹽、苯丙酸鹽、環苯丙酸鹽、isocarporate、庚酸和癸酸酯類，及其他合成雄性激素，如7-甲基-正睪固酮("MENT")及其醋酸酯(Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone("MENT"): The Optimal Androgen For Male Contraception," *Ann. Med.*, 25:199-205(1993))("Sundaram")。因為雄性激素受體(AR)和男性性發展和功能有關，因此雄性激素受體係為一可影響男性避孕或其他激素取代治療形式之標的。

全世界的人口成長和家庭計畫所受到的社會關注已經刺激大量有關避孕議題的研究。避孕在任何情況下都是難解的議題，其中充滿了文化和社會的污名、宗教暗示，以及

最特定的是，重要的健康問題。若是將此議題放在男性避孕上，情況只會更加惡化。不論適用的避孕裝置可獲量如何，在歷史上，社會仍指望婦女應擔負避孕決定權及其後續責任。儘管對於性傳染疾病的關心使得男性更加注意有必要發展安全且有責任感的性行為，在避孕對象的考量選擇上女性仍經常首當其衝。婦女有很多選擇，從暫時的機械裝置，如避孕海綿和隔膜，到暫時性化學裝置，如殺精劑。婦女還可隨個人意願擁有更多永久性避孕選擇，例如生理裝置包括子宮內避孕器IUDs和子宮頸帽，以及其他更多永久性化學治療，如避孕藥和皮下植入法。然而至今，男性僅有的避孕選擇包括使用保險套和結紮。然而很多男性不喜歡使用保險套，因為會降低性交敏感度、中斷性交自發，以及因為破裂或誤用還會造成懷孕的重要可能。也有人不喜歡結紮。如果男性有更方便的方法控制生育，特別是不須在性行為前先行準備的長期方法，即可顯著增加男性擔負起更多的避孕責任。

男性性類固醇(如睪固酮及其衍生物)的給藥特別顯示可達到此目的，因其組合了該等化合物之性腺刺激素抑制性質和雄性素取代性質(Steinberger et al., "Effect of Chronic Administration of Testosterone Enanthate on Sperm Production and Plasma Testosterone, Follicle Stimulating Hormone, and Luteinizing Hormone Levels: A Preliminary Evaluation of a Possible Male Contraceptive, Fertility and Sterility 28:1320-28(1977))。高劑量睪固酮的慢性給藥可完

全終止精子產生(無精子)或減少精子至極低量(精子過少)。用以產生不孕症所必須之抑制精子產生程度尚未知，然而世界衛生組織最近一項報導顯示每週於肌肉間注射睪固脂酮(testosterone enanthate)可造成無精子或嚴重精子過少(即每毫升少於3百萬個精子)並在接受治療的男性中造成98%不孕(World Health Organization Task Force on Methods and Regulation of Male Fertility, "Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia and Oligospermia in Normal Men," *Fertility and Sterility* 65:821-29(1996))。

目前已發展出多種睪固脂酮酯可在肌肉間注射後更為緩慢吸收，因此有較好之雄性素作用。睪固脂酮是該等酯類中最廣泛使用的。正當睪固脂酮受到高度評價為建立男性避孕激素藥劑之可行性時，它同時具有數項缺點，包括需要每週注射以及需要在肌肉間注射後立即產生睪固脂酮之超生理高峰量的出現(Wu, "Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study," *Fertility and Sterility* 65:626-36(1996))。

和AR結合且作為雄性激素(如睪固脂酮)或作為抗雄性激素(如醋酸氫羥甲烯孕酮)之類固醇配位體已知多年且用於臨床上(Wu, 1988)。儘管非固醇類抗雄性激素目前在臨床上用於治療激素依賴型攝護腺癌之治療，非固醇類雄性激素則未曾報導有此作用。基於此，將雄性激素用於男性避孕和激素取代上之研究目前完全僅專注在固醇類化合物上。

攝護腺癌是美國男性最常見之癌症之一，每年經診斷有上千上百個新案例。不幸地，超過百分之六十的攝護腺癌之新診斷案例經發現在病理上變得更嚴重，且無法治療並伴隨一可怕之預後情況。解決此問題之一種方法就是經由篩檢計畫早期發現攝護腺癌，並因此降低嚴重攝護腺癌症病人的罹患數。然而，另一種方法是發展出可預防攝護腺癌的藥物。所有年過50歲的男性中有三分之一的人具有潛伏形式之攝護腺癌，可能會被活化成在臨床上具有威脅生命之攝護腺癌形式。潛在攝護腺腫瘤之發生率從50歲(5.3-14%)至90歲(40-80%)之間每十年的生命中已經顯示有實質上增加之趨勢。帶有潛伏性攝護腺癌之人口數在所有文化、族群和種族中都是相同的，然而臨床進展性癌症之發生率則有顯著差異。該結果建議環境因素在激發潛伏性攝護腺癌上可能扮演著重要角色。因此，攝護腺癌之治療和預防之發展在醫學和經濟上對抗攝護腺癌具有最大的整體衝擊。

良性攝護腺肥大症(BPH)是一種攝護腺非癌性肥大症，也是任何內在器官中最常見之非癌性增殖性異常，並且是成年男性最主要的致病原因。BPH發生在超過75%年過50歲的男性身上，90歲以上則高達88%之流行率。BPH經常造成攝護腺(尿道攝護腺部)反側之尿道局部逐漸受到擠壓，此將造成病人經常尿急，因為膀胱無法完全排空並會緊急排尿。尿流阻塞亦可能引起一般性的無法控制排尿，包括有尿意時無法開始排尿，以及因為無能力排空膀胱中的尿液因此



無法預防尿液流出，此病症為已知的溢流性尿失禁，此可能引起尿道阻塞和尿道衰竭。

骨質疏鬆症是一種系統性骨骼疾病，症狀為低骨質和骨組織退化，以及後續增加骨骼脆裂和容易骨折之情況。在美國，此病症影響超過2,500萬人，並造成每年超過130萬的骨折病例，包括每年500,000脊椎骨骨折、250,000髖骨骨折和240,000腕骨折。髖骨骨折是骨質疏鬆嚴重的續發症，其中有5-20%病患於一年內死亡，且有超過50%的存活者成為無行為能力者。老年人為骨質疏鬆症之最高危險群，因此可預期此問題將會隨年齡增長而明顯增加。全世界骨折發生率預期將在未來60年內增加三倍，且有一研究估計在2050年全世界髖骨骨折人數將達450萬例。

婦女比男性具有更高的骨質疏鬆危險性。婦女在更年期後五年間會經歷到突然加速的骨質流失，其他增加此危險的因子包括吸菸、酗酒、久坐之生活型態和低鈣質攝取量。然而，骨質疏鬆亦經常發生在男性身上。已相當確立的是男性之骨礦物質密度會隨年齡而降低，骨礦物質含量和密度和降低的骨質強度有相互關聯，且容易造成骨折之發生。性激素在非生殖器官組織之基因多顯性效應(pleiotropic effects)中之分子機制才開始得到瞭解，但是清楚的是在整個生命期中，雄性激素和雌性激素的生理濃度在維持骨骼恆定上扮演一重要的角色。因此，當雄性激素或雌性激素損失發生時，骨骼重建速率將增加，亦即骨骼再吸收和形成之平衡傾向於有利整體骨質喪失之再吸收。

對男性而言，在成熟期性激素自然降低(雄性激素的直接降低以及衍生自雄性激素週邊芳化作用之較低量雌性激素)和骨骼之脆弱有關。該作用亦可在已閹割之男性身上觀察到。

老年男性之雄性激素降低(ADAM)係指雄性激素製造之漸進式減少，常見發生於中年之後的男性。此症候群之病徵為生理和智能特殊結構區之改變，此部分和雄性激素環境(milieu)之操控有交互關係且可受其修正。ADAM之生化特徵為不止血清雄性激素減少，而且其他激素如生長激素、褪黑激素和還原雄性激素也減少。臨床表現包括疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、肥胖、肌肉萎縮症、骨質稀少症、貧血以及情緒和認知改變。

女性之雄性激素缺乏症(ADIF)係指各種激素相關情況，包括女性中年之後常見之症狀。此症候群之病徵為性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、情緒和認知改變、貧血、抑鬱、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位，此外，女性性器官癌症如乳癌、子宮癌和卵巢癌皆和激素相關。

肌肉耗損係指肌肉質量之漸進式喪失和/或指肌肉之漸進式虛弱和變質。發生在肌肉損耗期間之肌肉質量喪失的特徵為肌肉蛋白質分解或退化、不尋常之低蛋白質合成率或兩者之結合。蛋白質退化，不論是由高度蛋白質退化或由低度蛋白質合成所造成，會引發肌肉質量之降低和肌肉

耗損。肌肉耗損與慢性、神經性、基因性或感染性病理、疾病、病症或情況有關，包括肌肉失養症 (Muscular Dystrophies)，如杜馨氏肌肉失養症和肌力失養症；肌肉萎縮，如小兒麻痺後肌肉萎縮 (Post-Polio Muscle Atrophy; PPMA)；惡病質，如心性惡病質、AIDS惡病質和癌症惡病質、營養不良、癱瘓、糖尿病、腎臟病、慢性阻塞性肺病、癌症、末期腎衰竭、肺氣腫、軟骨病、HIV感染、AIDS和心肌病。此外，其他和肌肉耗損有關且可能引發肌肉耗損之情況和症狀包括下背痛、老化 (advanced age)、中樞神經系統 (CNS) 損傷、週邊神經系統損傷、脊椎損傷、化學性損傷、中樞神經系統傷害、週邊神經系統傷害、脊椎傷害、化學性傷害、燒傷、發生於四肢無法移動之廢用性去適應作用 (disuse deconditioning)、因病症或損傷之長期住院，和酗酒。肌肉耗損 (如無法減輕) 將會有可怕之健康續發症，例如，發生在肌肉耗損期間之改變可能引發損害個人健康之虛弱生理狀態，因而增加易感染性、表現不良狀態和易損傷性。

在基礎科學和臨床上極需新的新穎方法以發展可用於下列情況之化合物：a) 雄性避孕；b) 多種激素相關情況之治療，例如與老年男性之雄性激素降低 (Androgen Decline in Aging Male; ADAM) 有關之情況，如疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、貧血、肥胖、肌肉萎縮症、骨質缺少症、骨質疏鬆症及情緒和認知改變；c) 與女性雄性激素降低

(Androgen Decline in Female ; ADIF)有關之症狀的治療方法，如性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、認知和情緒改變、抑鬱、貧血、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位；d)慢性肌肉耗損之治療和/或預防；e)減輕因停止或造成退化性攝護腺癌時發生之症狀；f)口服雄性激素取代法；g)乾眼症之預防和/或治療；h)良性攝護腺肥大症(BPH)之預防和/或治療；i)女性性器官癌症之預防和/或治療，如乳癌、子宮癌和卵巢癌；和/或其他臨床治療範圍和/或診斷範圍。

Tucker等人(J. Med Chem(1988), 31, 885-887; and J. Med Chem (1988), 31, 954-959)揭示一種可用於進行性攝護腺癌之治療之非固醇類抗雄性激素4'氟-3-[(4-氟苯基)磺基]-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯胺(比卡魯胺(bicalutamide))之合成和解析。Tucker(美國專利第4,636,505號)揭示N-(取代苯基)-3-烷基-，芳基和雜芳基磺基-2-羥基-2-烷基-和鹵烷基丙醯胺化合物之製備方法及其在惡性或良性攝護腺疾病或雄性激素依賴疾病情況之治療。Kirkovsky等人(J. Med Chem(2000), 43, 581-590)揭示chiral非固醇類親和力配位體，此為在B芳香環上帶有親電子基團的bicalutamide類似物。Miller等人(美國專利第6,160,011和6,071,957)揭示非固醇類促效劑化合物之製備及其在雄性激素治療和在攝護腺癌症治療上之用途。該等參考資料全都教導具有一含硫、亞砷或砷鍵結之非固醇類促效劑化合物的製備方法。此外，在該等參考資料中揭示之過程並不適用於大規模合

成，因為一或多個步驟造成產物之混合，且因此涉及到最終只能得到低產量之純化過程。

在技藝上有必要發展合成非固醇類促效劑化合物之合成方法，且可用於大規模合成上，並可提供高產量之高純化產物。

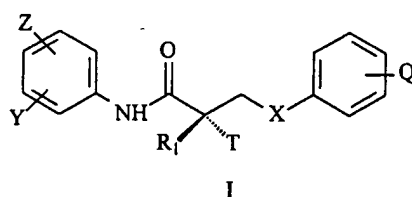
### 【發明內容】

在一具體實施例中，本發明係關於一用以製備一新穎等級之雄性激素受體標的試劑(ARTA)的合成方法，並證實一用於雄性激素受體之非固醇類配位體的雄性激素活性及代謝合成活性。此試劑定義一新次級之化合物，此化合物為可用於下列情況之選擇性雄性激素受體調節體(SARM)：a) 男性避孕；b) 多種激素相關情況之治療，例如與老年男性之雄性激素降低(Androgen Decline in Aging Male；ADAM)有關之情況，如疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、貧血、肥胖、肌肉萎縮症、骨質缺少症、骨質疏鬆症及情緒和認知改變；c) 與女性雄性激素降低(Androgen Decline in Female；ADIF)有關之症狀的治療方法，如性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、認知和情緒改變、抑鬱、貧血、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位；d) 慢性肌肉耗損之治療和/或預防；e) 減輕因停止或造成退化性攝護腺癌時發生之症狀；f) 口服雄性激素取代法；g) 乾眼症之預防和/或治療；h) 良性攝護腺肥大症(BPH)之預防和/或治療；i) 引發癌細胞凋零；j) 女性

性器官癌症之預防和/或治療，如乳癌、子宮癌和卵巢癌；和/或其他臨床治療範圍和/或診斷範圍。

本發明之方法適合大規模製備，因為所有步驟都能產生高純度化合物，避免了複雜純化過程最後所造成之降低產量問題。因此本發明提供非固醇類促效劑化合物之合成方法，此可用於工業上大規模合成，並提供高產量之高純度產物。

在一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素受體調節體(SARM)化合物之過程，此化合物如式I之結構所示：



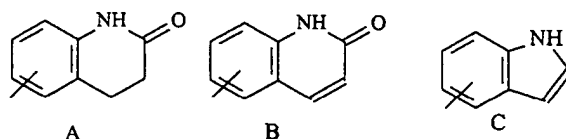
其中 X 為 O，NH，Se，PR 或 NR；

T 為 OH，OR，NHCOCH<sub>3</sub> 或 NHCOR；

Z 為 NO<sub>2</sub>，CN，COOH，COR，NHCOR 或 CONHR；

Y 為 CF<sub>3</sub>，F，I，Br，Cl，CN，CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>；

Q 為烷基，鹵素，CF<sub>3</sub>，CN CR<sub>3</sub>，SnR<sub>3</sub>，NR<sub>2</sub>，NHCOCH<sub>3</sub>，NHCOCF<sub>3</sub>，NHCOR，NHCONHR，NHCOOR，OCONHR，CONHR，NHCSCH<sub>3</sub>，NHCSCF<sub>3</sub>，NHCSR NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，NHSO<sub>2</sub>R，OR，COR，OCOR，OSO<sub>2</sub>R，SO<sub>2</sub>R，SR；或 Q 和其所貼附苯環一起成為一併環系統，以結構 A，B 或 C 表示：

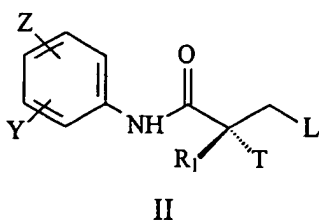


R為烷基，鹵烷基，二鹵烷基，三鹵烷基， $\text{CH}_2\text{F}$ ， $\text{CHF}_2$ ， $\text{CF}_3$ ， $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ，芳基，苯基，鹵素，烯基或OH；和

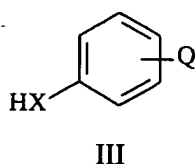
$R_1$ 為 $\text{CH}_3$ ， $\text{CH}_2\text{F}$ ， $\text{CHF}_2$ ， $\text{CF}_3$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ；

方法包含下列步驟：

與式II之醯胺偶合：



其中Z，Y， $R_1$ 和T如上之定義且L為一離去基，帶有一式III之化合物：



其中Q和X係如上之定義，因此產生式I之化合物；和

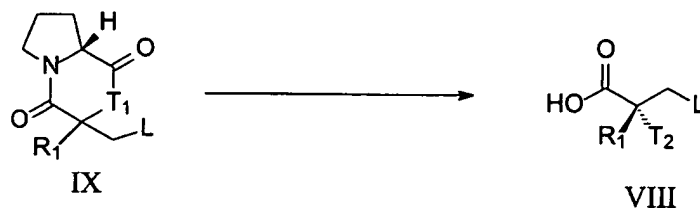
利用醇類和水之混合物純化式I之化合物。

在一具體實施例中，偶合步驟在一鹼存在時進行，在另一具體實施例中，離去基L為Br。

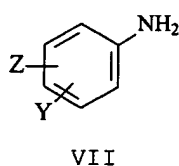
在一具體實施例中，醇類是乙醇。在另一具體實施例中，純化步驟包含從乙醇和水之混合物中結晶出式I之化合物。在另一具體實施例中，結晶步驟包含將含有化合物I之乙醇溶液和水混合，因此使式I之化合物結晶出來。在另一具體實施例中，此方法更包含利用過濾法收集式I之化合物。

在一具體實施例中，式II之醯胺由下列方法製備：

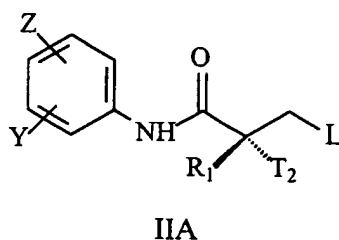
- a) 將式 IX 之環化合物，其中 L 和 R<sub>1</sub> 如上所定義且 T<sub>1</sub> 為 O 或 NH，轉化為式 VIII 之化合物，其中 L 和 R<sub>1</sub> 如上所定義和 T<sub>2</sub> 為 OH 或 NH<sub>2</sub>；



- b) 將式 VII 之胺：



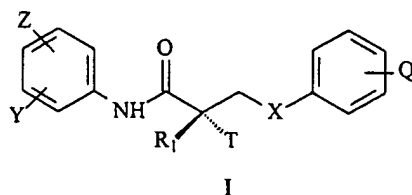
其中 Z 和 Y 如上所定義，在偶合劑存在下與式 VIII 之羧酸發生反應，以產生式 IIA 之醯胺；且



- c) 視情況將 T<sub>2</sub> 轉化為 T。

在一具體實施例中，步驟 (a) 在 HBr 存在時進行。

再者，在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素受體調節體 (SARM) 化合物之過程，此化合物如式 I 之結構所示：



其中 X 為 O，NH，Se，PR 或 NR；

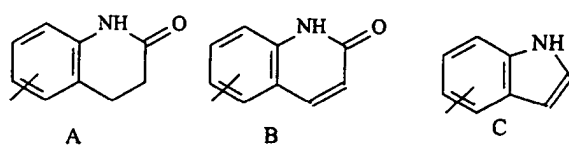
T 為 OH，OR，NHCOCH<sub>3</sub> 或 NHCOR；



Z 為  $\text{NO}_2$ ，CN，COOH，COR，NHCOR 或 CONHR；

Y 為  $\text{CF}_3$ ，F，I，Br，Cl，CN， $\text{CR}_3$  或  $\text{SnR}_3$ ；

Q 為 烷基，鹵素， $\text{CF}_3$ ，CN  $\text{CR}_3$ ， $\text{SnR}_3$ ， $\text{NR}_2$ ， $\text{NHCOCH}_3$ ， $\text{NHCOCF}_3$ ，NHCOR，NHCONHR，NHCOOR，OCONHR，CONHR，NHCSCH<sub>3</sub>，NHCSCF<sub>3</sub>，NHCSR， $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ， $\text{NHSO}_2\text{R}$ ，OR，COR，OCOR， $\text{OSO}_2\text{R}$ ， $\text{SO}_2\text{R}$ ，SR；或 Q 和其所貼附苯環一起成為一併環系統，以結構 A，B 或 C 表示：

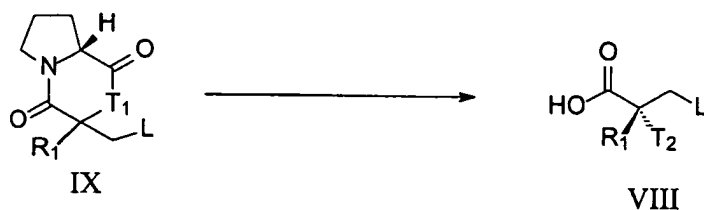


R 為 烷基，鹵烷基，二鹵烷基，三鹵烷基， $\text{CH}_2\text{F}$ ， $\text{CHF}_2$ ， $\text{CF}_3$ ， $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ，芳基，苯基，鹵素，烯基或 OH；和

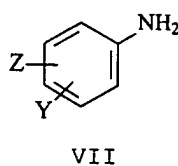
$\text{R}_1$  為  $\text{CH}_3$ ， $\text{CH}_2\text{F}$ ， $\text{CHF}_2$ ， $\text{CF}_3$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_3$  或  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ；

方法包含下列步驟：

- a) 將式 IX 之環化合物，其中  $\text{R}_1$  如上所定義、L 為一離去基，且  $\text{T}_1$  為 O 或 NH 轉化為式 VIII 之化合物，其中 L 和  $\text{R}_1$  如上所定義且  $\text{T}_2$  為 OH 或  $\text{NH}_2$ ；

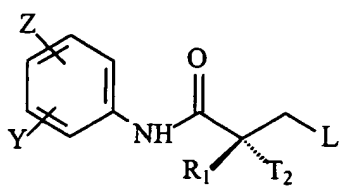


- b) 將式 VII 之胺：



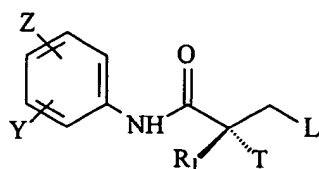
其中 Z 和 Y 如上所定義，在偶合劑存在下與式 VIII 之羧酸發

生反應，以產生式IIA之醯胺；且



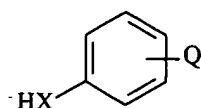
IIA

c) 視情況將 $T_2$ 轉化為 $T$ 以產生式II之化合物；



II

d) 將式II之醯胺和式III之化合物發生偶合：



III

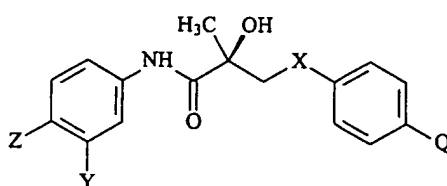
其中 $Q$ 和 $A$ 如上所定義，因此獲得式I之化合物；且

e) 利用乙醇和水之混合物純化已獲得之式I化合物。

在一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中 $X$ 為 $O$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中 $T$ 為 $OH$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中 $R_1$ 為 $CH_3$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中 $Z$ 為 $NO_2$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中 $Z$ 為 $CN$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中

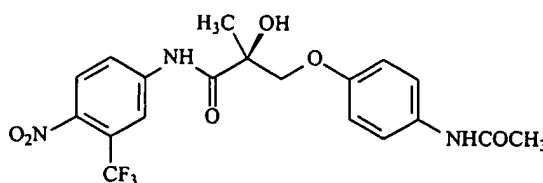
Y為CF<sub>3</sub>。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中Q為NHCOCH<sub>3</sub>。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中Q為F。

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體(SARM)化合物之方法，此化合物以式IV之結構表示：



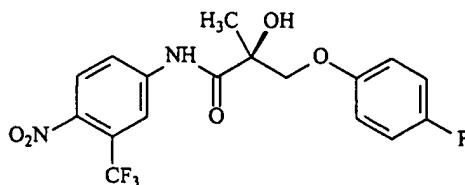
IV

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(1)之結構表示：



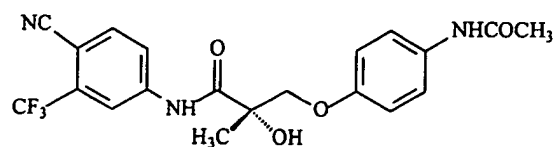
(1)

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(2)之結構表示：



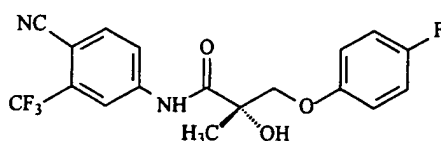
(2)

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(3)之結構表示：



(3)

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(4)之結構表示：



(4)

在另一具體實施例中，本方法更包含將選擇性雄性激素調節體(SARM)化合物轉化為其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物、N-氧化物、藥物原、多形物(polymorph)、結晶物或其任何組合物。在另一具體實施例中，SARM化合物具有可用於活體內雄性激素受體之固醇類配位體之雄性激素活性和合成代謝的活性。

本發明之新穎選擇性雄性激素受體調節體化合物可單獨或當成醫藥上組合物而使用於：a)男性避孕；b)多種激素相關情況之治療，例如與老年男性之雄性激素降低(Androgen Decline in Aging Male; ADAM)有關之情況，如疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、貧血、肥胖、肌肉萎縮症、骨質缺少症、骨質疏鬆症及情緒和認知改變；c)與女性雄性激素降低(Androgen Decline in Female; ADIF)有關之症狀的治療

方法，如性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、認知和情緒改變、抑鬱、貧血、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位；d)慢性肌肉耗損之治療和/或預防；e)減輕因停止或造成退化性攝護腺癌時發生之症狀；f)口服雄性激素取代法；g)乾眼症之預防和/或治療；h)良性攝護腺肥大症(BPH)之預防和/或治療；i)引發癌細胞凋零；j)女性性器官癌症之預防和/或治療，如乳癌、子宮癌和卵巢癌；和/或其他臨床治療範圍和/或診斷範圍。本發明之過程適合大規模製備，因為所有步驟都能產生高純度化合物，避免了複雜純化過程最後所造成之降低產量問題。

本發明之選擇性雄性激素受體調節體化合物對於固醇類雄性激素之治療提供一重要進展，因為本發明之選擇性雄性激素受體化合物已經顯示具有可用於雄性激素受體之固醇類配位體之雄性激素活性和合成代謝活性。因此，此選擇性雄性激素受體調節體化合物具有一可用於雄性激素受體之固醇類配位體之雄性激素和合成代謝的活性且將不會伴隨發生嚴重的副作用、不方便之給藥方式或高成本，且仍具有口服生物可獲性、部會與其他固醇類受體產生交叉反應性及長生物半生期之好處。

#### 【實施方式】

在一具體實施例中，本發明係關於用以製備一新穎等級之雄性激素受體標的試劑(ARTA)的合成方法，並證實一用於雄性激素受體之非固醇類配位體的雄性激素活性及代謝

合成活性。此試劑定義一新次級之化合物，此化合物為可用於下列情況之選擇性雄性激素受體調節體(SARM)：a) 男性避孕；b) 多種激素相關情況之治療，例如與老年男性之雄性激素降低(Androgen Decline in Aging Male；ADAM)有關之情況，如疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、貧血、肥胖、肌肉萎縮症、骨質缺少症、骨質疏鬆症及情緒和認知改變；c) 與女性雄性激素降低(Androgen Decline in Female；ADIF)有關之症狀的治療方法，如性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、認知和情緒改變、抑鬱、貧血、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位；d) 慢性肌肉耗損之治療和/或預防；e) 減輕因停止或造成退化性攝護腺癌時發生之症狀；f) 口服雄性激素取代法；g) 乾眼症之預防和/或治療；h) 良性攝護腺肥大症(BPH)之預防和/或治療；i) 引發癌細胞凋零；j) 女性性器官癌症之預防和/或治療，如乳癌、子宮癌和卵巢癌；和/或其他臨床治療範圍和/或診斷範圍。

正在申請中的美國申請案編號第10/277,108號(此歸屬於本發明之受讓人)中，申請人揭示製備選擇性雄性激素受體調節體(SARM)之方法。在此揭示方法中，SARM產物可利用己烷當成純化溶劑加以純化。然而，己烷已知具有神經毒性，因為它會快速代謝成2,5-己烷二酮。因此，任何於合成後留下之殘留溶劑可能在SARM化合物之給藥上造成不希望之毒性。

如文中所證明，申請人已經驚奇地且不預期地發現，當 SARM 化合物之純化步驟發生於一無毒有機溶劑和水(如乙醇和水)存在時，例如從乙醇和水之混合物中再結晶出來，可獲得高產量且具有優良結晶穩定性之高純度產物。此外，使用無毒有機溶劑/水進行純化是安全且價錢低廉，且可避免任何由於使用有毒溶劑(如己烷)可能產生之生物傷害。在一具體實施例中，此無毒有機溶劑是乙醇。

因此，在一具體實施例中，本發明提供用以製備文中描述之 SARM 化合物之合成方法，此係關於一包含利用無毒有機溶劑和水混合物得到之 SARM 產物的結晶作用。在一具體實施例中，無毒有機溶劑為乙醇。在一特別之具體實施例中，結晶步驟包含將一含有 SARM 化合物之乙醇溶液和水混合之結晶步驟，以便能結晶出 SARM 化合物。在另一具體實施例中，此方法更包含利用過濾收集 SARM 之步驟。

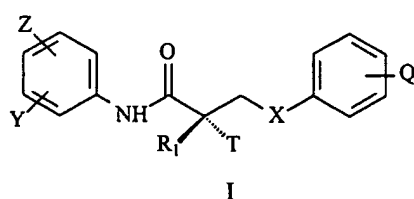
本發明之方法可用於大規模製備，因為所有步驟都能產生高純度化合物，因而避免複雜純化過程最終造成之低產量。因此本發明提供非固醇類促效劑化合物之合成方法，此可用於工業上大規模合成，且可提供高產量之高純度產物。此外，本發明描述之方法利用的是安全、環境友善且價廉之試劑和純化步驟，因此可避免因為有毒、環境不友善或生物不穩定試劑之使用所可能產生之任何不希望之毒性問題。

對於熟習此項技藝者來說很明顯的是，任何無毒有機溶劑適用於本發明之方法，舉例而言，醇類(如甲醇或乙醇)、

芳族化合物(如甲苯和二甲苯)、DMSO、THF、乙基醋酸、甲基-t-丁基醚、庚烷、環己烷及其類似物。此外，任何，此溶劑之組合可用於本發明之方法，如乙基醋酸/庚烷、四氫呋喃(THF)/己烷、乙基醋酸/甲基-t-丁基醚(MTBE)、THF/MTBE及其類似物。

在一具體實施例中，無毒有機溶劑為乙醇。任何等級和純度之乙醇皆適用。在一具體實施例中，乙醇為純淨乙醇。在另一具體實施例中，乙醇為一含有變性劑(如甲苯、甲醇及其類似物)之乙醇溶液。例如，一適用之乙醇等級為乙醇中含有變性劑甲苯(5%)、甲醇(5%，10%)、異丙醇(5%)、乙基醋酸(1%，4%)、丙酮(7%)、汽油或任何此變性劑之組合。

因此，在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素受體調節體(SARM)化合物之方法，此化合物以式I之結構表示：



其中X為O，NH，Se，PR或NR；

T為OH，OR，NHCOCH<sub>3</sub>或NHCOR；

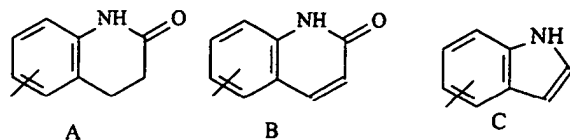
Z為NO<sub>2</sub>，CN，COOH，COR，NHCOR或CONHR；

Y為CF<sub>3</sub>，F，I，Br，Cl，CN，CR<sub>3</sub>或SnR<sub>3</sub>；

Q為烷基，鹵素，CF<sub>3</sub>，CN CR<sub>3</sub>，SnR<sub>3</sub>，NR<sub>2</sub>，NHCOCH<sub>3</sub>，NHCOCF<sub>3</sub>，NHCOR，NHCONHR，NHCOOR，OCONHR，



CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; 或 Q 和其所以貼附苯環一起成為一併環系統，以結構 A, B 或 C 表示：

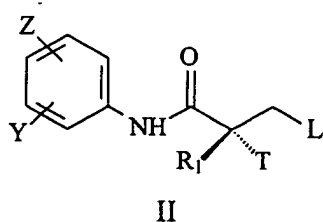


R 為烷基，鹵烷基，二鹵烷基，三鹵烷基，CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 芳基，苯基，鹵素，烯基或 OH；和

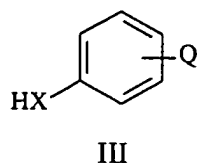
R<sub>1</sub> 為 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

方法包含下列步驟：

與式 II 之醯胺偶合：



其中 Z, Y, R<sub>1</sub> 和 T 如上之定義且 L 為一離去基，帶有一式 III 之化合物：



其中 Q 和 X 係如上之定義，因此產生式 I 之化合物；及

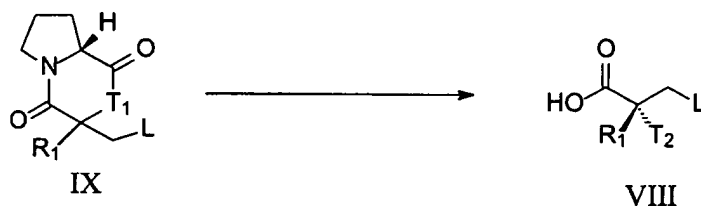
利用醇類和水之混合物純化式 I 之化合物。

在一具體實施例中，醇類是乙醇。在另一具體實施例中，純化步驟包含從乙醇和水之混合物中結晶出式 I 之化合物。在另一具體實施例中，結晶步驟包含將含有化合物 I 之乙醇溶液和水混合，因此使式 I 之化合物結晶出來。在另一

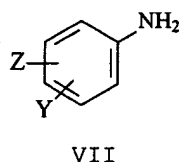
具體實施例中，此方法更包含利用過濾法收集式I之化合物。

在一具體實施例中，式II之醯胺由下列方法製備：

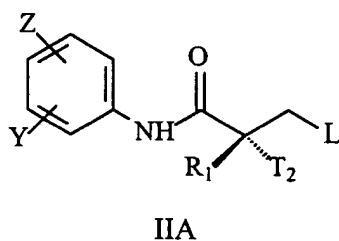
- a) 將式IX之環化合物，其中L和R<sub>1</sub>如上所定義且T<sub>1</sub>為O或NH轉化為式VIII之化合物，其中L和R<sub>1</sub>如上所定義和T<sub>2</sub>為OH或NH<sub>2</sub>；



- b) 將式VII之胺：



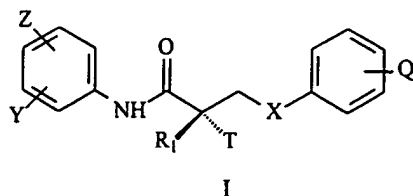
其中Z和Y如上所定義，在偶合劑存在下與式VIII之羧酸發生反應，以產生式IIA之醯胺；且



- c) 視情況將T<sub>2</sub>轉化為T。

在一具體實施例中，步驟(a)在HBr存在時進行。

再者，在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素受體調節體(SARM)化合物之過程，此化合物如式I之結構所示：



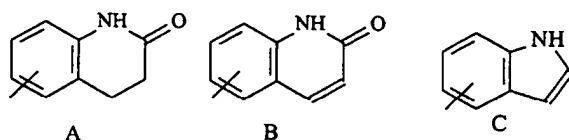
其中 X 為 O, NH, Se, PR 或 NR ;

T 為 OH, OR, NHCOCH<sub>3</sub> 或 NHCOR ;

Z 為 NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COR, NHCOR 或 CONHR ;

Y 為 CF<sub>3</sub>, F, I, Br, Cl, CN, CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub> ;

Q 為烷基, 鹵素, CF<sub>3</sub>, CN CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR ; 或 Q 和其所以貼附的苯環一起成為一併環系統, 以結構 A, B 或 C 表示 :



R 為烷基, 鹵烷基, 二鹵烷基, 三鹵烷基, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 芳基, 苯基, 鹵素, 烯基或 OH ; 和

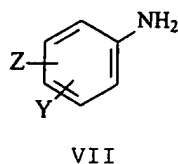
R<sub>1</sub> 為 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ;

方法包含下列步驟 :

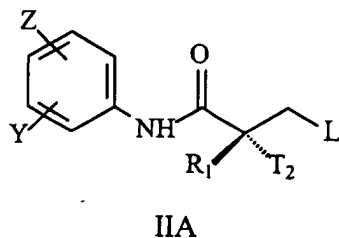
- a) 將式 IX 之環化合物, 其中 R<sub>1</sub> 如上所定義、L 為一離去基, 且 T<sub>1</sub> 為 O 或 NH 轉化為式 VIII 之化合物, 其中 L 和 R<sub>1</sub> 如上所定義且 T<sub>2</sub> 為 OH 或 NH<sub>2</sub> ;



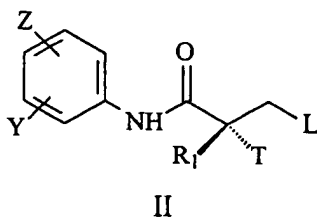
b) 將式 VII 之胺：



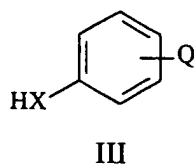
其中 Z 和 Y 如上所定義，在偶合劑存在下與式 VIII 之羧酸發生反應，以產生式 IIA 之醯胺；且



c) 視情況將 T<sub>2</sub> 轉化為 T 以產生式 II 之化合物；



d) 將式 II 之醯胺和式 III 之化合物發生偶合：



其中 Q 和 X 如上所定義，因此獲得式 I 之化合物；且

e) 利用乙醇和水之混合物純化已獲得之式 I 化合物。

對於熟習此項技藝之個人理所當然的是，當化合物 IX 中之 T<sub>1</sub> 為 O 或 NH，化合物 VIII 中之 T<sub>2</sub> 分別為 OH 或 NH<sub>2</sub>。因此，在 T 為 OR，NHCOCH<sub>3</sub> 或 NHCOCHR 之例中，反應將更關於

將 $T_2$ 轉化為該等基團。因此，當化合物I中之T為OR時，反應將涉及與烷基鹵化物R-X發生反應而將OH轉化為OR之步驟。當化合物I中之T為NHCOR，NHCOCH<sub>3</sub>，反應將涉及與對應之醯基氯化物ClCOR或ClCOCH<sub>3</sub>發生反應而將NH<sub>2</sub>轉化為NHCOR或NHCOCH<sub>3</sub>之另一步驟。

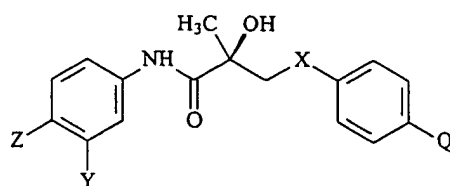
對於熟習此項技藝之個人理所當然的是，使用之水和乙醇量可得到最適化以產生最高產量之結晶化SARM產物，和/或具有最高結晶穩定性和品質之SARM產物。例如，在沒有和任何特定具體實施例結合情況下，乙醇和水之比例為20:1。在另一具體實施例中，此比例為15:1。在另一具體實施例中，此比例為10:1。在另一具體實施例中，此比例為8:1。在另一具體實施例中，此比例為5:1。在另一具體實施例中，此比例為3:1。在另一具體實施例中，此比例為2:1。在另一具體實施例中，此比例為1:1。在另一具體實施例中，此水和乙醇的比例為20:1。在另一具體實施例中，此比例為15:1。在另一具體實施例中，此比例為10:1。在另一具體實施例中，此比例為8:1。在另一具體實施例中，此比例為5:1。在另一具體實施例中，此比例為3:1。在另一具體實施例中，此比例為2:1。

此外，乙醇和水之混合順序可得到最適化以生產最高產量和/或品質之SARM化合物。例如，在一具體實施例中，可將包含SARM化合物之乙醇溶液倒入水中，或可緩慢地加入水中。在另一具體實施例中，可將水以整份之方式或以一份之方式，緩慢加入一包含SARM化合物之乙醇溶液中。

此外，其他參數，例如結晶時間、溫度等，可加以改變，以生產最適結果。例如，結晶溫度可為 $0^{\circ}\text{C}$ ， $(-10-0^{\circ}\text{C}$ ， $0-5^{\circ}\text{C}$ ， $5-10^{\circ}\text{C}$ ， $10-20^{\circ}\text{C}$ 或於室溫下( $20-25^{\circ}\text{C}$ )。結晶時間視使用之特定情況而定，可從數分鐘至數小時至數天之範圍。

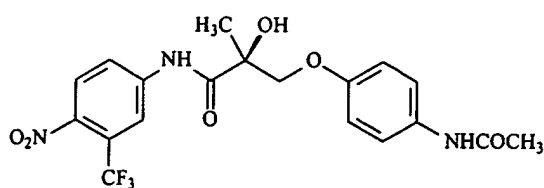
在一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中X為O。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中T為OH。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中 $R_1$ 為 $\text{CH}_3$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中Z為 $\text{NO}_2$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中Z為CN。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中Y為 $\text{CF}_3$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中Q為 $\text{NHCOCH}_3$ 。在另一具體實施例中，本發明提供式I之選擇性雄性激素調節體化合物之製備方法，其中Q為F。

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體(SARM)化合物之方法，此化合物以式IV之結構表示：



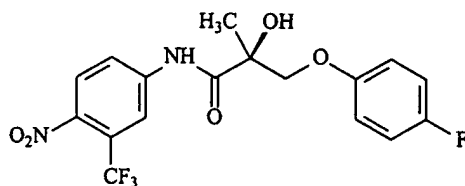
IV

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(1)之結構表示：



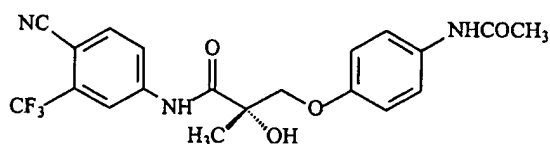
(1)

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(2)之結構表示：



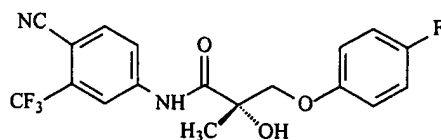
(2)

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(3)之結構表示：



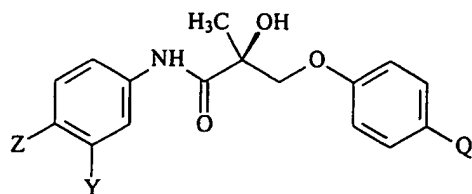
(3)

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物由式(4)之結構表示：



(4)

在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素調節體化合物之方法，此化合物以式XV之結構表示：



XV

在一具體實施例中，化合物II和III之偶合作用發生在一鹼存在時，任何適用之鹼都將deprotonate-XH這一部分之氫（例如，當X為O時，即指酚這一部分）可能發生偶合作用。鹼之無限制範例為碳酸鹽，如鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )、碳酸鉀( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )和碳酸銫( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ )；碳酸氫鹽( $\text{NaHCO}_3$ )，如鹼金屬碳酸氫鹽，例如碳酸氫鈉( $\text{NaHCO}_3$ )、碳酸氫鉀( $\text{KHCO}_3$ )，鹼土金屬氫化物，如氫化鈉( $\text{NaH}$ )、氫化鉀( $\text{KH}$ )和氫化鋰( $\text{LiH}$ )及其類似物。

離去基在本文中定義為習慣上用於化學反應的任何可除去基，如熟習此項技藝的人所已知。適用之離去基為鹵素，如F、Cl、Br和I；烷基磺酸鹽酯類( $-\text{OSO}_2\text{R}$ )其中R為一烷基，例如甲烷磺酸鹽(mesylate)、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、2,2,2-三氟乙烷磺酸鹽、十氟丁烷磺酸鹽；芳基磺酸酯類( $-\text{SO}_2\text{Ar}$ )，其中Ar為一芳基，例如：對-甲苯甲磺基磺酸鹽(甲苯磺基鹽)、苯磺酸鹽，其可不被取代或可以甲基、氯、溴、硝基及其類似物取代； $\text{NO}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 或硫酸鹽、亞硫酸鹽、磷酸鹽、亞磷酸鹽、碳酸鹽、亞胺酯、 $\text{N}_2$ 或胺甲酸鹽(carbamate)。

此反應可在一適用之鈍氣溶劑或稀釋劑而便利地發生，例如：四氫呋喃、二乙基醚、芳胺，如吡啶；脂族和芳族

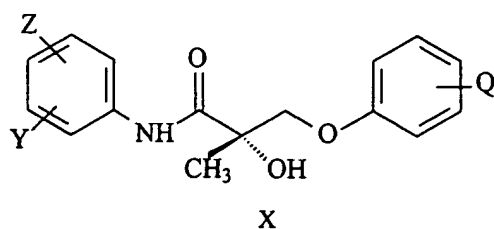


烴類，如：苯、甲苯和二甲苯；二甲基亞砜(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)和二甲基乙醯胺(DMAC)。此反應可在溫度範圍如-20至120°C下適當地進行，例如在或近周圍溫度。

偶合試劑為一可將羧酸VIII轉化為其反應性衍生物之試劑，因此可和亞胺(VII)偶合形成醯胺鍵。羧酸之適用反應性衍生物為例如醯基鹵化物，如氯化醯，由此酸和一無機酸鹵化物(如氯化氧硫)反應形成；一混合酐，例如由該酸和一氣甲酸鹽(如異丁基氣甲酸鹽)反應形成之酐；一活性酯，例如由該酸和一酚(如五氟酚)反應形成之酯，一酯類如五氟苯基三氟醋酸或一醇類如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇或N-羥苯三唑；一醯基疊氮化合物，例如，為由該酸和疊氮化合物(如二苯基磷酸基疊氮化合物)反應形成之疊氮化合物；一醯基鹵化物，例如由一酸和一鹵化物(如鹵化二乙基磷酸)反應形成之鹵化物；或由該酸和一羧二醯亞胺(如二環己基羧二醯亞胺)反應之產物。

此反應可在一適用之鈍氣溶劑或稀釋劑而便利地發生，如上文中所述，適用於一鹼存在下，如三乙胺，且在一溫度範圍如上述時發生。

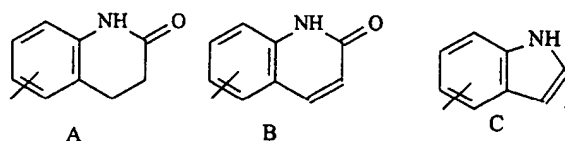
再者，在另一具體實施例中，本發明提供製備一選擇性雄性激素受體調節體(SARM)化合物之方法，SARM化合物具有可用於活體內雄性激素受體之固醇類配位體之雄性激素活性和合成代謝活性，此化合物以式X之結構表示：



其中 Z 為  $\text{NO}_2$ ， $\text{CN}$ ， $\text{COOH}$ ， $\text{COR}$ ， $\text{NHCOR}$  或  $\text{CONHR}$ ；

Y 為  $\text{CF}_3$ ， $\text{F}$ ， $\text{I}$ ， $\text{Br}$ ， $\text{Cl}$ ， $\text{CN}$ ， $\text{CR}_3$  或  $\text{SnR}_3$ ；

Q 為烷基，鹵素， $\text{CF}_3$ ， $\text{CN}$ ， $\text{CR}_3$ ， $\text{SnR}_3$ ， $\text{NR}_2$ ， $\text{NHCOCH}_3$ ， $\text{NHCOCF}_3$ ， $\text{NHCOR}$ ， $\text{NHCONHR}$ ， $\text{NHCOOR}$ ， $\text{OCONHR}$ ， $\text{CONHR}$ ， $\text{NHCSCH}_3$ ， $\text{NHCSCF}_3$ ， $\text{NHCSR}$ ， $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ， $\text{NHSO}_2\text{R}$ ， $\text{OR}$ ， $\text{COR}$ ， $\text{OCOR}$ ， $\text{OSO}_2\text{R}$ ， $\text{SO}_2\text{R}$ ， $\text{SR}$ ；或 Q 和其所貼附的苯環一起成為一併環系統，以結構 A，B 或 C 表示：



及

R 為烷基，鹵烷基，二鹵烷基，三鹵烷基， $\text{CH}_2\text{F}$ ， $\text{CHF}_2$ ， $\text{CF}_3$ ， $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ，芳基，苯基，鹵素，烯基或  $\text{OH}$ ；

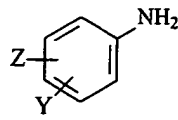
此方法包含下列步驟：

a) 利用一式 XI 之環化合物之開環製備一式 XII 之羧酸



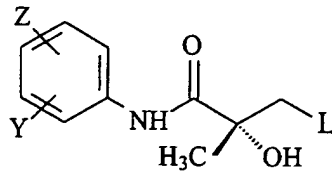
其中 L 如上所定義。

b) 將式 VII 之亞胺：



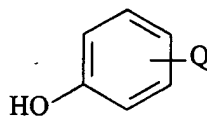
VII

其中 Z 和 Y 如上定義，與式 XII 之羧酸在一偶合劑存在下反應，以產生式 XIII 之醯胺：



XIII ; 及

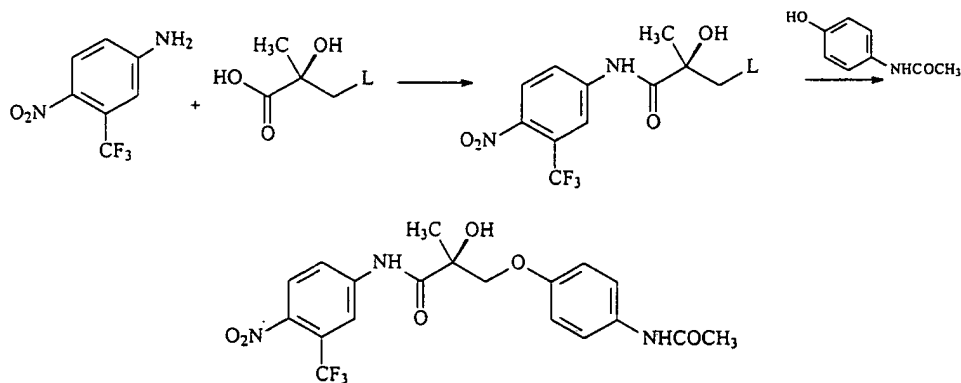
c) 將式 XIII 之醯胺和式 XIV 之酚類偶合



XIV

其中 Q 如上定義；和利用乙醇和水之混合物純化式 X 之化合物。在一具體實施例中，步驟 (a) 在 HBr 存在下發生。

根據該特別之具體實施例，此方法為依據下列原合成圖 (以 Q=醋醯胺基為例)：



在一具體實施例中，SARM 化合物具有可用於活體內雄性

激素受體之固醇類配位體之雄性激素活性和合成代謝活性。

取代基R在本文中定義為烷基，鹵烷基，二鹵烷基，三鹵烷基， $\text{CH}_2\text{F}$ ， $\text{CHF}_2$ ， $\text{CF}_3$ ， $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ，芳基，苯基，鹵素，烯基或羥基(OH)。

「烷基」基團係指一飽和脂族烴，包括直鏈、支鏈和環烷基基團。在一具體實施例中，烷基具有1-12個碳。在另一具體實施例中，烷基具有1-4個碳。烷基可不被取代或可由一或多個自下列選出之基團所取代：鹵素、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷醯胺基、二烷醯胺基、硝基、胺基、二烷胺基、羧基、硫基和硫烷基。

「鹵烷基」基團係指一如上定義之烷基，此可由一或多個鹵素原子，如F，Cl，Br和I取代。

「醯基」基團係指一具有至少一個羰環芳基團或雜環芳基團之芳基團，此基團可不被取代或可由一或多個自下列選出之基團所取代：鹵素、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷醯胺基、二烷醯胺基、硝基、胺基、二烷胺基、羧基、或硫基和硫烷基。醯基環之不限制範例為苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、硫苯基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基及其類似物。

「羥基」基團係指OH基。一「烯基」基團係指一具有至少一個碳碳雙鍵之基團。鹵素基係指F，Cl，Br或I。

「醯烷基」基團係指一鍵結有一醯基之烷基，其中烷基和醯基如上定義。一醯烷基之例子為苯甲基。

在另一具體實施例中，本方法更包含將選擇性雄性激素調節體(SARM)化合物轉化為其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物、N-氧化物、藥物原、多形物(polymorph)、結晶物或其任何組合物。因此，在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之類似物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之異構物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之代謝物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之衍生物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之醫藥可接受鹽類的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之醫藥產物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之水合物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之N-氧化物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之藥物原的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之多形物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激素調節體化合物之結晶物的方法。在另一具體實施例中，本發明提供一製備式(I)之選擇性雄性激

素調節體化合物之類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物、N-氧化物、藥物原、多形物(polymorph)和/或結晶物之組合物的方法。

再者，在一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的類似物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的異構物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的代謝物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的衍生物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的醫藥上可接受之鹽類，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的醫藥產物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的N-氧化物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的水合物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的藥物原，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的多形物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的結晶物，該化合物係根據本文中揭示之方法所製備。在另一具體實施例中，本發明提供式I之化合物的類似物、衍生

物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物、N-氧化物、藥物原、多形物(polymorph)和/或結晶物，該等化合物係根據本文中揭示之方法所製備。

如本文中所定義，術語「異構物」包括(但不限於)光學異構物及類似物、結構異構物及類似物、構型異構物及類似物，及其類似物。

在一具體實施例中，本發明涵蓋SARM化合物之各種光學異構物之使用。熟習此項技藝者應了解，本發明之SARM化合物至少含有一對掌中心。因此，用於本發明方法中之SARM可能以光學活性或消旋化形式存在或分離出。有些化合物可能也會表現出同質多形性。應了解的是，本發明涵蓋任何消旋化、光學活性、多形性或立體異構形式，或其混合物，此具有可用於本文中描述之方法中之性質。在一具體實施例中，SARM化合物是純的(R)-異構物。在另一具體實施例中，SARM化合物是純的(S)-異構物。在另一具體實施例中，SARM化合物是(R)和(S)異構物之混合物。在另一具體實施例中，SARM化合物為包含等量(R)和(S)異構物之消旋異構物。此項技藝中已為吾人所熟知的是如何製備光學活性之形式(例如：可利用消旋形式之解析、可利用結晶化技術、可利用光學活性起始物之合成方法、可利用對掌合成法或可利用一對掌穩定相之層析分離法)。

本發明包括胺取代化合物之醫藥上可接受之鹽類，此化合物含有有機酸和無機酸，例如檸檬酸和鹽酸。本發明亦包括本文中描述之化合物的胺取代物之N-氧化物。醫藥上

擇性雄性激素受體調節體(SARM)。數種適當取代之SARMS具有一未預期到之活體內活性，即可用於雄性激素受體之非固醇類配位體之雄性激素和合成代謝活性。再者，適當取代化合物能有效治療攝護腺癌症且可用於攝護腺癌之顯像。

如本文所涵蓋，本發明之適當取代SARM化合物可用於：

- a) 男性避孕；
- b) 多種激素相關情況之治療，例如與老年男性之雄性激素降低(Androgen Decline in Aging Male；ADAM)有關之情況，如疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、貧血、肥胖、肌肉萎縮症、骨質缺少症、骨質疏鬆症及情緒和認知改變；
- c) 與女性雄性激素降低(Androgen Decline in Female；ADIF)有關之症狀的治療方法，如性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、認知和情緒改變、抑鬱、貧血、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位；
- d) 慢性肌肉耗損之治療及/或預防；
- e) 減輕因停止或造成退化性攝護腺癌時發生之症狀；
- f) 口服雄性激素取代法；
- g) 乾眼症之預防和/或治療；
- h) 良性攝護腺肥大症(BPH)之預防和/或治療；
- i) 引發癌細胞凋零；
- j) 女性性器官癌症之預防和/或治療，如乳癌、子宮癌和卵巢癌；

和/或其他臨床治療範圍和/或診斷範圍。

如本文所使用，用於細胞外信號分子之受體共同地係指「細胞信號受體」。很多細胞信號受體為細胞表面之穿透膜蛋白質；當它們結合一分子外信號分子(如一配位體)，它們



可被激活而產生一串級細胞內信號以改變該細胞之行為。相對而言，在某些案例中，受體位在細胞內，信號配位體必須進入細胞內以便活化該細胞；該等細胞分子因此必須夠小且具疏水性以擴散通過該細胞之細胞膜。如本文中所使用，該等受體同時稱為「細胞內細胞信號受體」。

固醇類激素為可以直接擴散通過標的細胞細胞膜並結合到細胞內細胞信號受體內之小疏水分子之範例。該等受體在結構上相關且構成細胞內受體超科superfamily（或固醇類激素受體超科）。固醇類激素受體包括黃體脂酮受體、雌性激素受體、雄性激素受體、腎上腺促糖皮質激素O型受體及礦物質皮質激素受體。本發明特定指的是雄性激素受體。

除了結合至受體之配位體，該受體可被阻斷以防配位體結合。當一物質結合至一受體，該物質之三維結構適合一由此受體之三維結構以球和插座構型創造出的空間。

球越是適合此插座，它就能被抓得越緊，此現象稱為親和力。如果一物質之親和力大於原始激素，它將會和此激素競爭並且更頻繁地結合至結合位置上。一旦結合，信號可經由受體傳送至細胞內，造成細胞以某些形式反應，此稱為活化。在活化過程中，被活化之受體之後直接調節特定基因之轉錄作用，但是此物質和此受體可能具有特定之貢獻，不是親和力，而是活化細胞。此物質之原子和此受體之原子之間可能形成化學鍵。在某些案例中，此將引起受體構型之改變，因而足以啟動活化過程（稱為信號性狀引入）。結果，能製造出一可和受體結合並活化它們之物質（稱

為促效劑)或使它們失去活性(稱為受體拮抗劑)。非固醇類促效劑之範例描述在PCT國際專利申請案第PCT/US98/11020，國際歸檔日為1998年5月28日。

在一具體實施例中，本發明指的是製備選擇性雄性激素受體調節體化合物之方法，該化合物為一促效劑化合物。因此，在一具體實施例中，本發明之SARM化合物可用於結合並活化固醇類激素受體。在一具體實施例中，本發明之促效劑化合物為一結合雄性激素受體之促效劑。在另一具體實施例中，此化合物對雄性激素受體具有高度親和力。在另一具體實施例中，促效劑化合物也具有合成代謝活性。在另一具體實施例中，本發明提供選擇性雄性激素調節體化合物，此化合物對於雄性激素受體具有一非固醇類化合物之促效性和合成代謝性活性。

在一具體實施例中，本發明指的是製備選擇性雄性受體激素調節體化合物，此化合物為拮抗劑化合物。因此，在一具體實施例中，本發明之SARM化合物可用於結合至固醇類激素受體並使之失活。在一具體實施例中，本發明之拮抗劑化合物為一結合至雄性激素受體之拮抗劑。在另一具體實施例中，此化合物對於雄性激素受體具有高親和力。在另一具體實施例中，拮抗劑化合物亦具有合成代謝活性。在另一具體實施例中，SARM化合物不可逆地結合至雄性激素受體上。在另一具體實施例中，SARM化合物為烷基化劑。

然而在另一具體實施例中，本發明之SARM化合物可分類

為部分AR促效劑/拮抗劑。SARM在某些組織中為AR促效劑，並造成AR-反應性基因轉錄作用之增加(即肌肉合成代謝作用)。在另一組織中，該等化合物可在AR上當成抑制劑，以預防天然雄性激素之促效性作用。

用以決定本發明之化合物是否為AR促效劑還是拮抗劑之試驗已為熟習此項技藝者所熟知。例如，AR促效性活性可利用偵測SARM化合物用以維持和/或刺激AR成長之能力(測量其重量比)而決定，此AR含有例如攝護腺和輸精管之組織。AR拮抗劑活性可利用偵測SARM化合物用以抑制含有組織之AR成長之能力而決定。

本發明之化合物可以可逆或不可逆地結合至雄性激素受體上。在一具體實施例中，雄性激素受體為哺乳動物之雄性激素受體。在另一具體實施例中，雄性激素受體為人類之雄性激素受體。在一具體實施例中，雄性激素為人類之雄性激素。在一具體實施例中，SARM化合物可逆地結合至哺乳動物之雄性激素受體上，如人類。一化合物可逆地結合至一受體上意指結合之後化合物可從受體上脫離。

在另一具體實施例中，SARM化合物不可逆地結合至哺乳動物之雄性激素受體上，如人類。因此，在另一具體實施例中，本發明之化合物可能含有一官能基(如親和力標籤)，可讓雄性激素受體進行烷化作用(即形成共價鍵)。因此，在此例中，化合物為烷基化試劑，不可逆地結合至受體，且共同地不被類固醇取代，如內生性配位體DHT和睪固酮。在本文中「烷基化試劑」定義為可與細胞化合物(如DNA，

RNA或蛋白質)進行烷基化(形成共價鍵)之試劑。具有高度反應性化學的是，將烷基自由基帶入具有生物活性分子並因此預防它們適當的作用。烷基化部份為一親電性基團，此將和親和性部分在細胞成分中產生交互作用。

根據本發明之一具體實施例，本發明提供一方法，用以將本發明之SARM化合物結合至一雄性激素受體上，利用的方法為使該受體和SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，在任何有效地造成選擇性雄性激素受體調節體化合物結合至雄性激素受體之情況下，進行接觸。雄性激素受體結合至雄性激素受體使得本發明之化合物可用於當成一雄性避孕藥且可用於很多激素治療上。促效劑化合物可結合至並活化雄性激素受體。拮抗劑化合物可結合至雄性激素受體並使之失去活性。促效劑或拮抗劑之結合為可逆或不可逆。

根據本發明之一具體實施例，本發明提供一用以壓抑受試者之精子生成作用之方法，使受試者之雄性激素受體與本發明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，在任何能夠造成選擇性雄性激素受體調節體化合物有效地結合至雄性激素受體並能壓抑精子生成作用之數量下，進行接觸。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供一男性受試者避孕之方法，包含給藥予受試者之步驟，此藥物為本發

明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，並給予一有效量以便在受試者身上壓抑精子之生成，進而在受試者身上達到有效之避孕。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供一用以在病人身上進行激素治療之方法(即使病人承受雄性激素依賴情況)，方法包括使病人之雄性激素受體與SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，在任何能夠造成選擇性雄性激素受體調節體化合物有效地結合至雄性激素受體並能有效改變其雄性激素依賴情況之數量下進行接觸。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供一用以在病人身上進行激素取代治療之方法(即使病人承受雄性激素依賴情況)，方法包括使病人之雄性激素受體與SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，在任何能夠造成SARM化合物有效地結合至雄性激素受體並能有效改變其雄性激素依賴情況之數量下進行接觸。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供用以治療具有激素相關疾病之受試者之方法，此方法包括給藥予受試者，藥物為本發明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，在任何能夠造成SARM調節

體化合物有效結合至雄性激素受體並能有效改變其雄性激素依賴情況之數量下進行接觸。

根據本發明，可加以治療之雄性激素依賴情況包括該等與老化有關之情況，例如性腺機能不足、肌肉萎縮症、紅血球生成(erythropoiesis)、骨質疏鬆症，及其他任何稍後經決定為依賴低雄性激素(如睪固酮)量而發生之情況。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供用以治療患有攝護腺癌受試者之方法，包含給藥予一受試者之步驟，藥物為本發明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物、或其任何組合物，並給予一有效量以治療和預防受試者之攝護腺癌。

根據本發明另一具體實施例，本發明提供預防受試者之攝護腺癌的方法，包含給藥予一受試者之步驟，藥物為本發明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物、或其任何組合物，並給予一有效量以治療和預防受試者之攝護腺癌。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供罹患攝護腺癌之受試者延遲病情進展之方法，此方法包含給藥予一受試者之步驟，藥物為本發明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，並給予一有

效量以延遲受試者攝護腺癌之進展。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供罹患攝護腺癌之受試者預防病情復發之方法，此方法包含給藥予一受試者之步驟，藥物為本發明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，並給予一有效量以延遲受試者攝護腺癌之復發。

根據本發明之另一具體實施例，本發明提供罹患攝護腺癌之受試者治療病情復發之方法，此方法包含給藥予一受試者之步驟，藥物為本發明之SARM化合物和/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物或N-氧化物或其任何組合物，並給予一有效量以治療受試者攝護腺癌之復發。

如本文中所定義，「接觸」意指將本發明之SARM化合物帶入試管、燒杯、組織培養基、晶片、陣列、測定板、微量盤、毛細管或其類似物中一含有酵素之樣品，並在一足以讓SARM結合至酵素之溫度和時間下培養。使樣品和SARM或其他特定結合成分接觸之方法已為熟習此項技藝者所熟知，並可依將進行之試驗協定類型而加以選擇。培養方法亦為標準方法並為熟習此項技藝者所熟知。

在另一具體實施例中，術語「接觸」意指將本發明之SARM化合物帶入一接受治療之受試者身上，並讓SARM化合物能和雄性激素受體在活體內進行接觸。

如本文中所使用，術語「治療」包括預防性及疾病減輕

治療。如本文中所使用，術語「減輕」、「壓抑」和「抑制」具有它們一般的紓解或減少之意義。如本文中所使用，術語「進展」意指在範圍和嚴重度上增加、加重、成長或惡化。如本文中所使用，術語「復發」意指一疾病在減輕之後再度發生。

術語「性慾」，如本文中所使用，意指性慾望。

術語「勃起」，如本文中所使用，意指勃起能力。勃起組織為能夠因為其所含之無數血管之膨脹而大大擴張且變硬之組織。

「性腺機能不足」為性腺功能不正常降低功能性活性所造成或具此特性之情況，並伴隨成長和性發展延遲之情況。「骨質缺少症」係指改化或骨質密度之減少。此為一涵蓋所有骨骼系統中受到注意之情況中所使用之術語。

「骨質疏鬆症」係指因鈣和骨蛋白流失所造成之骨質減少和骨骼變細。骨質疏鬆使人易於發生骨折，且經常緩慢且難以治癒。未經檢查出來骨質疏鬆可能引發姿勢、生理異常之改變並降低活動力。

「認知」意指瞭解之過程，特定而言係指察覺、知道、思考、學習和評斷之過程。認知係關於心理學、語言學、電腦科學、神經科學、數學、動物行動學和哲學之範疇。術語「情緒」係指脾氣或心靈之狀態。如本文所涵蓋，交替變化意指在認知和/或情緒上之任何正面或負面的改變。

術語「抑鬱」係指一涉及身體、情緒和思考之疾病，影響人們飲食、睡眠之方式以及對自己的感覺方式和對事情



之思考方式。抑鬱之徵兆和症狀包括失去參與活動之興趣、失去食慾或過食、失去感情表達、空洞之情緒、無望感、消極感、罪惡感或無助感、社交退縮、疲勞、睡眠障礙、無法集中精神，無法記憶或無法做出決策、無法休息、躁動不安、頭痛、消化性異常或慢性疼痛。

術語「掉髮」為醫學上已知之禿髮，意指禿頭，如極為常見之男性型式禿頭。禿頭典型開始於整片之頭髮掉落在頭皮上，有時會進展為禿頭且甚至失去體毛。掉髮會發生在男性和女性身上。

「貧血」係指血液中之紅血球數目少於正常數目或血紅素低於正常量之情況。血液攜帶氧的能力因此降低。患有貧血的人可能很容易感到疲倦和疲勞、臉色蒼白、出現心悸且通常變得呼吸短促。貧血可由下列四項基本原因造成：a)出血(流血)；b)溶血(紅血球過度破壞)；c)紅血球製造不足；和d)正常血紅素不足。貧血有多種形式，包括成形不全性貧血、苯中毒、范康尼氏貧血(先天再生不良性貧血)、新生兒之溶血性貧血、先天性原球狀紅血球性貧血、缺鐵性貧血、骨質疏鬆症、惡性貧血、鐮狀細胞貧血症、地中海型貧血、脊髓發育不良之症狀，及多種骨髓疾病。如本文所涵蓋，本發明之SARM化合物可用於預防和/或治療任何一種或多種上列之貧血形式。

「肥胖」係指體重高於正常體重之狀態。傳統而言，肥胖是指體重高於理想體重20%。國家健康協會(NIH)更簡潔地將肥胖定義為身體質量指數(BMI)為30或以上。肥胖之發

生經常是多重因素的，基於遺傳和行為兩種因素。因肥胖造成之體重過重對健康問題為一重要貢獻因素，可增加發展出下列多種疾病之危險性：第2型(成人型)糖尿病；高血壓；中風(心血管意外或)；心臟病發作(心肌梗塞)；心臟衰竭(充血性心臟衰竭)；癌症(特定形式如攝護腺癌和大腸直腸癌)；膽結石和膽囊疾病(膽囊炎)；痛風和痛風性關節炎；膝蓋、臀部和下背部之骨性關節炎(退化性關節炎)；睡眠窒息(睡眠時無法正常呼吸，降低血氧)；及畢克維克氏症候群(肥胖、紅臉、換氣不足、困倦嗜睡)。如本文所涵蓋，術語「肥胖」包括任何一種上列肥胖相關之症狀和疾病，因此本發明之SARM化合物可用於預防和/或治療肥胖和任何一種或多種上列肥胖相關之症狀和疾病。

「攝護腺癌」為美國男性最常發生之癌症之一，每年診斷出上千上百個新病例，其中有超過60%會在病理上變得更為嚴重，且無法治癒並伴隨一可怕之預後情況。所有年過50歲的男性中有三分之一的人具有潛伏形式之攝護腺癌，可能會被活化成在臨床上具有威脅生命之攝護腺癌形式。潛在攝護腺腫瘤之發生率從50歲(5.3-14%)至90歲(40-80%)之間每十年的生命中已經顯示有實質上之增加趨勢。帶有潛伏性攝護腺癌之人口數在所有文化、族群和種族中都是相同的，然而臨床進展性癌症之發生率則有顯著差異。該結果建議環境因素在激發潛伏性攝護腺癌上可能扮演著重要角色。

在一具體實施例中，本發明之SARM化合物被當成唯一的

活性成分而給藥。然而，用以治療攝護腺癌、延遲攝護腺癌進展以及預防和/或治療攝護腺癌復發之激素治療方法，亦涵蓋在本發明之領域，包含結合一或多種治療藥劑之SARM化合物之給藥。該等藥劑包括但不限於：LHRH類似物、可逆之抗雄性激素、抗雌性激素、抗癌藥劑、5- $\alpha$ 還原酶抑制劑、aromatase抑制劑、黃體素(progestins)、藉由其他核激素受體作用之藥劑、選擇性雌性激素受體調節體(SERM)、黃體脂酮(progesterone)、雌性激素、PDE5抑制劑、阿朴普啡(apomorphine)、雙磷酸鹽，以及一或多種其他SARMS，例如另一種帶有AR促效活性之SARM。

因此，在一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一LHRH組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一可逆抗雄性激素結合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一抗癌藥劑組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一5- $\alpha$ 還原酶抑制劑組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一芳香環酶(aromatase)抑制劑組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一黃體素(progestin)組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含

一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一藉由其他核激素受體作用之藥劑組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一選擇性雌性激素受體調節體(SERM)組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一黃體脂酮(progesterone)組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一雌性激素組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一PDE5抑制劑組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一阿朴普啡(apomorphine)組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一雙磷酸鹽組合之組合物和醫藥組合物。在另一具體實施例中，本發明提供包含一選擇性雄性激素受體調節體化合物與一或多種其他SARMS組合之組合物和醫藥組合物。

#### 醫藥組合物

根據本發明所製備之SARM化合物可併入醫藥組合物中。如本文所使用，「醫藥組合物」意指該活性成分(即SARM化合物和一醫藥上可接受之載劑或稀釋劑)之「醫藥上有效劑量」。如本文中使用的「醫藥上有效劑量」係指可為一給定之情況和給藥配方提供治療作用之劑量。

如本文中所使用，術語「給藥」係指使受試者與本發明之SARM化合物接觸。如本文中所使用，給藥可在活體外完成，即可在試管中或在活體內，即在活有機體(如人類)的細胞中或組織中。在一具體實施例中，本發明涵蓋給予一受試者本發明之化合物。

可用熟習此技藝者所熟知之任何方法給予受試者一含有SARM藥劑之醫藥組合物，如口服、非腸道內、paracancerally、經膜、經皮、肌內、靜脈內、陰道內、皮下、腹膜內、心室內、顱內、陰道內、吸入法或腫瘤內。

在一具體實施例中，醫藥組合物以口服方式給藥，並因此以適用口服給藥之形式加以配方，即當成一固體或一液體來製備。適用之固體口服形式包括錠劑、膠囊、藥丸、顆粒、小丸、粉末及其類似物。適用之液體口服形式包括溶液、懸浮液、膠溶液(dispersion)、乳劑、油劑及其類似物。在本發明之一具體實施例中，SARM化合物以膠囊形式給藥，根據該具體實施例，本發明之組合物包含SARM活性化合物和惰性載劑或稀釋劑，此為一硬膠質膠囊。

再者，在另一具體實施例中，醫藥組合物以液體製備形式經由靜脈內、動脈內或肌肉內注射之方式給藥。適用之液體配方形式包括溶液、懸浮液、膠溶液(dispersion)、乳劑、油劑及其類似物。在一具體實施例中，醫藥組合物以靜脈內之方式給藥，並因此以適合靜脈內給藥之形式加以配方。在另一具體實施例中，醫藥組合物以動脈內之方式給藥，並因此以適合動脈內給藥之形式加以配方。在另一

具體實施例中，醫藥組合物以肌肉內之方式給藥，並因此以適合肌肉內給藥之形式加以配方。

再者，在另一具體實施例中，醫藥組合物以體表局部給藥之方式給藥，並因此以適合局部給藥之形式加以配方。適合局部給藥形式包括膠質、軟膏、乳液、藥水、滴劑及其類似物。為了局部給藥，SARM藥劑或其生理可容忍之衍生物，如鹽類、酯類、N-氧化物及其類似物，皆在一生理可接受之稀釋劑加上或未加上醫藥載劑而製備成溶液、懸浮液或乳劑並加以應用。

再者，在另一具體實施例中，醫藥組合物係以一栓劑形式給藥，例如肛門栓劑或尿道栓劑。再者，在另一具體實施例中，醫藥組合物係利用一小藥丸之皮下植入方式給藥。在另一具體實施例中，小藥丸提供一段期間內控制SARM藥劑之釋放。在另一具體實施例中，醫藥組合物係利用陰道內之方式給藥。

在另一具體實施例中，活性成分可在一小泡內傳送，特定而言為脂粒(見 Langer, *Science* 249:1527-1533(1990); Treat et al., in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler(eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; see generally *ibid.*)。

如本文中所使用，「醫藥可接受載劑或稀釋劑」已為熟習此技藝者所熟知。載劑或稀釋劑可為用於固體配方之固體

載劑或稀釋劑、用於液體配方之液體載劑或稀釋劑，或其混合物。

固體載劑/稀釋劑包括，但不限於，膠質、澱粉(如玉米澱粉、預膠化澱粉)、一糖類(如乳糖、甘露糖、蔗糖、右旋糖葡萄糖)、一纖維素物質(如微晶性纖維素)、一丙烯酸酯(如聚甲基丙烯酸酯)、碳酸鈣、氧化鎂、滑石或其混合物。

對於液體配方而言，醫藥可接受之載劑可為水溶液或非水溶液液體、懸浮液、乳劑或油劑。非水溶液溶劑為丙烯甘油、聚乙烯甘油和可注射之有機酯類如乙基油酸。水溶液載劑包括水、酒精性/水溶性溶液、環糊精、乳劑或懸浮液，包括鹽水和緩衝介質。油劑之範例為那些來自石化、動物、植物或合成起源之油類，例如花生油、大豆油、礦物油、橄欖油、葵花油和魚肝油。

非經腸道媒劑(用於皮下、靜脈內、動脈內或肌肉內注射)包括、氯化鈉溶液、林格氏右旋糖、右旋糖和氯化鈉、乳糖化林格氏和混合油劑。靜脈內媒劑包括液體和營養素補充劑、電解質補充劑，如該等以林格氏右旋糖為基質之補充劑及其類似物。範例為無菌液體，例如水和油，具有或不具有其他界面活性劑和其他醫藥可接受之佐藥。一般而言，水、鹽水、水溶性右旋糖及相關糖類溶液，及甘油如丙烯甘油或聚乙烯甘油為較佳之液體載劑，特定言之可用於可注射溶液。油劑之範例為那些來自石化、動物、植物或合成起源之油類，例如花生油、大豆油、礦物油、橄欖油、葵花油和魚肝油。

此外，組合物可能更包含黏合劑(如阿拉伯膠、玉米澱粉、明膠、卡波姆(carbomer)、乙基纖維素、瓜爾豆膠(guar gum)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮(providone))、蛻變劑(如玉米澱粉、番薯澱粉、海藻酸、二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium、crospovidone)、瓜爾豆膠、甘醇酸鹽)、各種pH值之緩衝劑(如Tris-HCl、醋酸鹽、磷酸鹽)以及離子強度、添加劑如白蛋白或明膠以避免吸收至表面上、清潔劑(如Tween 20, Tween 80, Pluronic F86, 膽酸鹽)、蛋白質酶抑制劑、界面活性劑(如月桂基硫酸鈉)、滲散強化劑、溶劑(如聚氧乙烯化蓖麻油(cremophor)、甘油、聚乙烯甘油、氯化苯可寧(benzalkonium chloride)、苯甲基苯甲酸酯、環糊精、sobitan酯、硬酯酸)、抗氧化劑(如抗壞血酸、重亞硫酸鈉、丁基羥基茴香醚(Butylated hydroxyanisole)、安定劑(如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、增黏劑(如卡波姆、膠體二氧化矽、乙基纖維素、guar膠)、填味劑(如阿斯巴甜、檸檬酸)、防腐劑(如硫柳汞(thimerosal)、苯甲基醇類、羥苯甲酸及其酯類(parabens))、潤滑劑(如硬酯酸、硬酯酸鎂、聚乙烯甘油、月桂基硫酸鈉)、流動輔助劑(如膠體二氧化矽)、塑化劑(如二乙基酞酸鹽、三乙基檸檬酸鹽)、乳化劑(如卡波姆、羥基丙基纖維素、鈉月桂基硫酸鹽)、聚合物塗佈劑(如泊洛沙姆(poloxamers)或泊洛沙敏(poloxamines))、塗佈劑和底片形成劑(如乙基纖維素、丙烯酸酯、聚甲烷丙烯酸酯)和/或佐藥。

在一具體實施例中，在文中提供之醫藥組合物為受控制



釋放之組合物，即會在給藥後一段時間後釋放出SARM化合物之組合物。受到控制或受到之釋放組合物包括在親脂性補出站(如脂肪酸、蠟、油)中之配方過程。在另一具體實施例中，該組合物為一立即釋放之組合物，亦即會在給藥後立即釋放出所有SARM化合物之組合物。

然而，在另一具體實施例中，可在一受控釋放系統中傳送該醫藥組合物。例如，可利用靜脈內浸劑、一可移植滲透幫浦、一經皮貼布(patch)、脂粒或其他給藥模式進行給藥。在一具體實施例中，可使用一幫浦(見Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201(1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507(1980); Saudek et al., *N. Eng. J. Med.* 321:574(1989))。在另一具體實施例中，可使用聚合性物質。然而在另一具體實施例中，可將受控釋放系統放置在靠近治療標的處，即腦部，因此只需一部分之系統劑量(見例如Goodson, in *Medical Application of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984)*)。在Langer的回顧論文中討論了其他受控釋放系統(*Science* 249:1527-1533 (1990))。

組合物可能亦包括將活性物質併入聚合性物質(如聚乳酸、聚羥乙酸、水凝膠等)或在脂粒、微乳化、微膠粒、單層或多層泡、紅血球影(erythrocyte ghosts)或球質體(spheroplasts)上之特定製備中。該組合物將影響物理狀態、溶解度、安定性、在活體內之釋放速率，以及在活體內之清除速率。

亦包括在本發明的是，以聚合物塗佈之特定組合物(如泊洛沙姆(poloxamers)或泊洛沙敏(poloxamines))以及與組織特異性受體、配位體或抗原反向之抗體偶合之化合物，或和具有組織特異性受體之配位體偶合之化合物。

亦包括在本發明的是，經由水溶性聚合物(如聚乙炔甘油、聚乙炔甘油和聚丙炔甘油之共聚物、羥甲基纖維素、右旋糖酐(dextran)、聚乙炔醇類、聚乙炔吡咯啶或聚脯氨酸)之共價貼附所修飾之化合物。此經修飾化合物已知可在靜脈注射之後在血液中實質上表現出比對應的未修飾化合物還要長之半生期(Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; and Katre et al., 1987)。此修飾亦可增加化合物在水溶液中之溶解度、消除凝集、加強化合物之物理和化學穩定性，以及大大地減輕化合物之致免疫性和反應性。結果，期望的活體內生物活性可藉由給予此聚合物化合物藥物而達成，該化合物之給藥比未經修飾之化合物較不會上癮 abduct 或使用劑量較低。

在本技藝中已熟知含有活性成分之醫藥組合物之製備，例如可利用混合、顆粒化或錠劑形成過程。活性治療成分常和賦形劑混合，此賦形劑為醫藥可接受且可和活性成分配伍。對於口服給藥，SARM藥劑或其生理可容忍衍生物，如鹽類、酯類、N-氧化物及其類似物，慣常和添加物混合已達該目的，例如媒劑、安定劑或無作用稀釋劑，並利用慣用之方法轉化成用以給藥之穩定形式，如錠劑、糖衣錠、硬或軟膠囊、水溶液、酒精性溶液或油性溶液。對於非腸

道內給藥，SARM藥劑或其生理可容忍衍生物，如鹽類、酯類、N-氧化物及其類似物，會被轉化成一溶液、懸浮抑或乳劑，如有必要並含有常用且是用此目的之物質，如安定劑或其他。

一活性成分可調配成中和性醫藥可接受鹽類形式之組合物。醫藥可接受鹽類包括(和聚肽之自由胺基團或抗體分子一起形成之)酸添加鹽類，其形成包含無機酸，例如鹽酸或磷酸，或包含有機酸，如醋酸、草酸、酒石酸、mandelic acid及其類似物之。由自由羧基基團形成之鹽類也可衍生自無機鹼，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵，及有機鹼，如異丙基胺、三甲基胺、2-乙基胺乙醇、組織胺、普魯卡因(procaine)及其類似物。

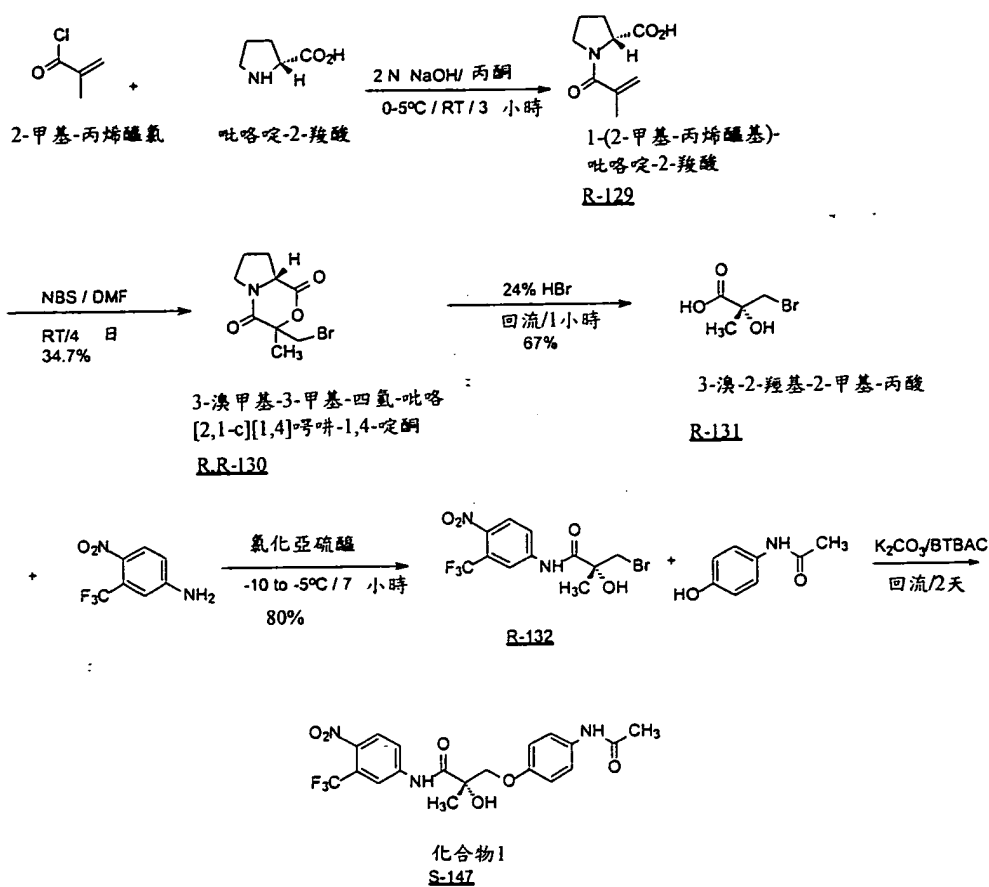
為了作為醫藥用途，SARM之鹽類將為醫藥可接受鹽類，然而在根據本發明或其醫藥可接受鹽類之化合物之製備上，亦可使用其他鹽類。本發明之化合物適用之醫藥可接受鹽類包括酸添加鹽，此鹽類之形成可利用將一根據本發明之化合物之溶液與一醫藥可接受鹽類(如鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、延胡索酸、順丁烯二酸、琥珀酸、醋酸、苯甲酸、草酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸)之溶液混合而形成。

下列實例主要用來更完整地說明本發明之較佳具體實例。然而，決不應將它們解釋為是要用來限制本發明廣泛之涵蓋範圍。

#### 詳細實驗內容

##### 實例1：化合物(1)之合成

化合物(1)以如下之方式合成，並以流程1描述出來。



### 流程 1

(2R)-1-甲基丙烯醯基吡咯啉-2-羧酸 (R-129)。將 D-脯胺酸 (R-128, 14.93 g, 0.13 mol) 溶解在 71 mL 之 2N NaOH 中並以冰浴冷卻；得到之鹼性溶液用丙酮 (71 mL) 稀釋。同時將氯化甲基丙烯醯基 127 (13.56 g, 0.13 mol) 之丙酮溶液 (71 mL) 和 2N NaOH 溶液 (71 mL) 以超過 40 分鐘的時間加入冰浴之 D-脯胺酸水溶液中。氯化甲基丙烯醯基加入期間，混合物之 pH 值保持在 10-11°C。攪拌 (3 h, 室溫) 之後，讓混合物於溫度 35-45°C、真空中蒸發，以除去丙酮。以乙基醚清洗溶液並用濃縮之 HCl 使溶液酸化至 pH 2。用 NaCl 使此酸性混合物飽和並用 EtOAc (100 mL x 3) 加以萃取。讓混合之萃取物放在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，經過 Celite 過濾，並在真空中蒸發以得到

一粗產物，此為一無色之油脂。來自乙基醚和己烷之油脂之再結晶作用產生16.2(68%)之期望化合物，此為一無色結晶：mp 102-103°C (lit. [214] mp 102.5-103.5°C)；該化合物之NMR光譜證實此標題化合物有兩個旋轉異構體(rotamer)存在。第一個旋轉異構體之<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ為5.28(s)和5.15(s)，第二個旋轉異構體為5.15(s)和5.03(s)(兩個異構體總共有2H，乙烯基CH<sub>2</sub>)，第一個旋轉異構體為4.48-4.44，第二個旋轉異構體為4.24-4.20(m)(兩個異構體總共有1H，CH為對掌中心)，3.57-3.38(m, 2H, CH<sub>2</sub>)，2.27-2.12(1H, CH)，1.97-1.72(m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH, Me)；主要旋轉異構體之<sup>13</sup>C NMR(75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ為173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5；次要旋轉異構體為174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7；其IR(KBr)為3437(OH), 1737(C=O), 1647(CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm<sup>-1</sup>；[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>為+80.8°(c=1, MeOH)；C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>之Anal. Calcd.為：C 59.00, H 7.15, N 7.65。經發現：C 59.13, H 7.19, N 7.61。

(3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基-四氫-吡咯[2,1-c][1,4]噁吡-1,4-啟酮(R,R-130)。將一在100 mL DMF中之NBS(23.5 g, 0.132 mol)溶液，於氫氣和室溫下，滴加入化合物R-129(16.1 g, 88 mmol)在70 mL DMF之攪拌溶液中，並將得到之混合物攪拌3天。在真空中除去溶劑，且有黃色固體沉澱出來。將此固體懸浮在水中，在室溫下攪拌隔夜、過濾、乾燥，得到黃色固體之標題化合物18.6(81%)(當乾燥至~34%時得

到較少重量) : mp 152-154 °C (S-異構物為 lit. [214] mp 107-109 °C) ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.69(dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=6.7$  Hz, 1H, CH在對掌中心), 4.02(d,  $J=11.4$  Hz, 1H, CCH<sub>a</sub>), 3.86(d,  $J=11.4$  Hz, 1H, CHH<sub>b</sub>), 3.53-3.24(m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.30-2.20(m, 1H, CH), 2.04-1.72(m, 3H, CH<sub>2</sub>和CH), 1.56(s, 2H, Me) ;  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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, 1308, 1227, 1159, 1062  $\text{cm}^{-1}$  ;  $[\alpha]_D^{26} +124.5^\circ$  (c=1.3, 氯仿) ; C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub>之 Anal. Calcd. 為 : C 41.24, H 4.16, N 5.34。經發現 : C 41.46, H 4.64, N 5.32。

(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙酸 (R-131)。將溴內酯 R-130(18.5 g, 71 mmol)在 300 mL 24% HBr中之混合物於回流下加熱 1 h。得到之溶液以鹽水(200 mL)稀釋並用乙基醋酸萃取(100 mL x 4)。結合萃取物以飽和 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL x 4)清洗。水溶液以濃縮 HCl酸化至 pH=1, 接著以乙基醋酸(100 mL x 4)萃取。將結合有機溶液用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 經 Celite 過濾, 在真空中蒸發至乾燥為止。來自甲苯之油脂之再結晶作用產生 10.2 g(86%)之期望化合物, 此為一無色結晶 : mp 107-109 °C (S異構物為 lit. [214] mp 109-113 °C) ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.63(d,  $J=10.1$  Hz, 1H, CHH<sub>a</sub>), 3.52(d,  $J=10.1$  Hz, 1H, CHH<sub>b</sub>), 1.35(s, 3H, Me) ; IR(KBr) 3434 (OH), 3300-2500(COOH), 1730(C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085  $\text{cm}^{-1}$  ;  $[\alpha]_D^{26} +10.5^\circ$  (c=2.6, MeOH) ; C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>3</sub>之

Anal. Calcd. 為：C 26.25, H 3.86。經發現：C 26.28, H 3.75。

N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙醯胺(R-132)。將亞硫醯氯(8.6 g, 72 mmol)在氫氣及5至-10°C下,滴加入70 mL DMA中之溴酸R-131(11.0 g, 60 mmol)溶液中。得到之混合物在相同條件下攪拌2 h。將80 mL DMA中之4-硝基-3-三氟甲基-苯胺(12.4 g, 60 mmol)溶液滴加入上述溶液中,得到之混合物在室溫下攪拌隔夜。在Rotavapor中利用高真空油壓幫浦除去溶劑;以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀釋,並以乙基醚(100 mL x 3)萃取。以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>將結合之萃取物乾燥,經Celite過濾,並用急驟層析法以矽膠純化,利用氯化乙烯當成溶析液得到18.0 g(80%)之期望化合物: mp 98-100°C (R<sub>f</sub>=0.2, 矽膠, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.54(s, 1H, NH), 8.54(d, J=2.1 Hz, 1H, ArH), 8.34(dd, J=9.0 Hz, J=2.1 Hz, 1H, ArH), 8.18(d, J=9.0 Hz, 1H, ArH), 6.37(s, 1H, OH), 3.82(d, J=10.4 Hz, 1H, CHH<sub>a</sub>), 3.58(d, J=10.4 Hz, 1H, CHH<sub>b</sub>), 1.48(s, 3H, Me); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.6(C=O), 143.0, 127.2, 123.2, 122.6(q, J=33.0 Hz), 122.0(q, J=271.5 Hz), 118.3(q, J=6.0 Hz), 74.4, 41.4, 24.9; IR(KBr) 3344(OH), 1680(C=O), 1599, 1548(C=C, Ar), 1427, 1363, 1161 cm<sup>-1</sup>; MS(ESI): m/z 370.8(M)<sup>+</sup>; C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>之 Anal. Calcd. 為: C 35.60, H 2.72, N 2.72。經發現: C 35.68, H 7.55, N 7.49。

N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2S)-3-[4-(乙醯胺)苯氧基]-2-羥基-2-甲基丙醯胺(S-147)。此標題化合物由化合物

R-132(0.37 g, 1.0 mmol)製備，4-乙醯胺酚(0.23 g, 1.5 mmol)， $K_2CO_3$ (0.28 g, 2.0 mmol)和當成相變化觸媒之10%氯化苯甲基三丁基銨在20 mL甲基乙基酮中於氫氣中回流加熱隔夜。反應接著進行TLC，得到之混合物經Celite過濾，並在真空中濃縮至乾燥。利用急驟管柱層析法以矽膠(己烷-乙基醋酸，3:1)純化產生0.38 g(86%)( $R_f=0.18$ 己烷-乙基醋酸，3:1)之期望化合物，為淡黃色粉末：mp 70-74°C(固體可從乙基醋酸和己烷再結晶)； $^1H$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.62(s, 1H, NH), 9.75(s, 1H, NH), 8.56(d,  $J=1.9$  Hz, 1H, ArH), 8.36(dd,  $J=9.1$  Hz,  $J=1.9$  Hz, 1H, ArH), 8.18(d,  $J=9.1$  Hz, 1H, ArH), 7.45-7.42(m, 2H, ArH), 6.85-6.82(m, 2H, ArH), 6.25(s, 1H, OH), 4.17(d,  $J=9.5$  Hz, 1H,  $CHH_a$ ), 3.94(d,  $J=9.5$  Hz, 1H,  $CHH_b$ ), 1.98(s, 3H, Me), 1.43(s, 3H, Me)； $^{13}C$  NMR(75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.6(C=O), 167.7, 154.2, 143.3, 141.6, 132.8, 127.4, 123.0, 122.7(q,  $J=33.0$  Hz), 122.1(q,  $J=271.5$  Hz), 120.1, 118.3(q,  $J=6.0$  Hz), 114.6, 74.9, 73.8, 23.8, 23.0；IR(KBr) 3364(OH), 1668(C=O), 1599, 1512(C=C, Ar), 1457, 1415, 1351, 1323, 1239, 1150, 1046  $cm^{-1}$ ；MS(ESI):  $m/z$  464.1( $M+Na$ ) $^+$ ； $C_{19}H_{18}F_3N_3O_6$ 之Anal. Calcd.為：C 51.71, H 4.11, N 9.52。經發現：C 52.33, H 4.40, N 9.01。

使用常用之中間物來合成化合物(1)之各種乙醚類似物，此為反應之最終步驟。可使用溴中間物，讓各種酚類化合物取代溴化物，得到期望之乙醚產物。可將溴醇



(bromohydrin)轉化為環氧化物，並打開環氧以得到相同之期望乙醚產物。

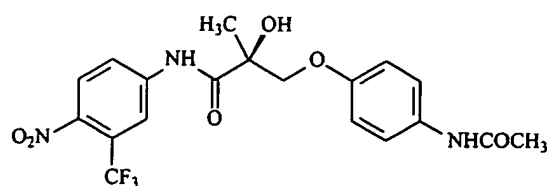
熔點可由 Thomas-Hoover 毛細管熔點裝置來測定並未被修正。紅外線光譜經由 Autopol<sup>®</sup> III Perkin Elmer System 2000 FT-IR 記錄。旋光性由 Autopol<sup>®</sup> III Automatic Polarimeter (Rudolph Research Model III-589-10, Fairfield, New Jersey) 決定。質子和碳-13核磁共振光譜資料經由 Bruker AX 300 光譜儀測得 (<sup>1</sup>H 和 <sup>13</sup>C 分別為 300 和 75 MHz)。化學轉化值以相對於四甲基矽烷(TMS)之百萬分之一 ( $\delta$ ) 加以記錄。光譜數據和指定結構一致。質譜資料以 Bruker-HP Esquire LC System 測定。元素分析由 Atlantic Microlab Inc.(Norcross, GA) 進行，並發現數值介於理論值 0.4% 內。慣用薄層層析儀(TLC)以矽膠和鋁板執行(矽膠 60 F 254, 20 x 20 cm, Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, WI)。急驟層析儀以矽膠進行(Merck, 60級, 230-400篩孔, 60)。四氫呋喃(THF)可在鈉金屬上利用之蒸餾加以乾燥。丙酮腈(MeCN)和氯化乙烯(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)可經蒸餾由 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 加以乾燥。

## 實例 2

### 化合物(1)之大規模合成

化合物(1)(3-[4-(乙醯胺)酚氧]-2-羥基-2-甲基-N-(3-三氟甲基-4-硝基-苯基-丙醯胺)為雄性激素受體促效劑 oxolutamide 族之一員，且為一非固醇類選擇性雄性激素受體調節體(SARM)。其可在活體外以高親和力與雄性激素受

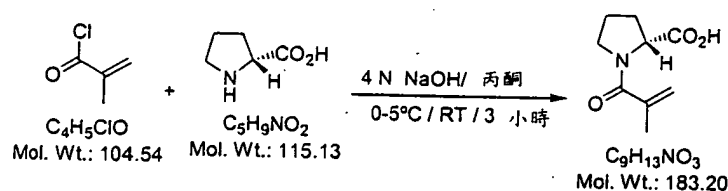
體之局部促效劑，並造成強合成代謝性及弱雄性激素作用。化合物(1)不具有其他已知之內分泌活性。



(1)

化合物(2)可根據下列合成步驟合成：

步驟1：(2R)-1-甲基丙烯醯基吡咯啉-2-羧酸(R-129)之合成



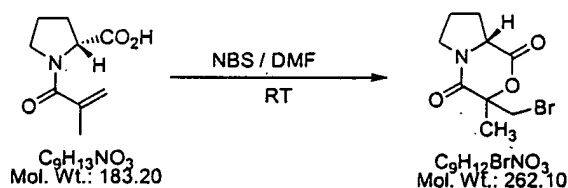
### 流程 2

將一帶有機械式攪拌器及鈍氣入口之72 L燒瓶裝置於冷水浴中。燒瓶放在氫氣中並放入5000 g(43.4 moles) D-脯胺酸 [ICN lot# 7150E,  $\geq 99\%$ ]、11.9 L之4N NaOH及12 L丙酮。將混合物於冰浴中冷卻至5°C。製備一4548.8 g(43.5 moles) 氯化甲基丙烯醯基 [Aldrich lot#12706HO, 98+%]之丙酮(12.0 L)溶液。氯化甲基丙烯醯基和11.9 L, 4N NaOH之溶液同時加入72 L燒瓶之反應混合物中。加入期間溫度維持在低於10°C且反應混合物之pH值維持在高於或等於10。利用4N NaOH加入速度之快慢維持溶液之pH值，加入速度視溶液之pH值而定。加入時間約2小時40分。加入之後即完成反應，將反應混合物攪拌隔夜並使之加溫至室溫。

在一旋轉式蒸發器中除去丙酮，並以t-丁基甲基醚(28.0 L)

萃取此水溶性混合物。之後以濃縮HCl(6568.1g)使此混合物酸化至pH低於2。利用萃取反應將產物分離至氯化乙烯(3 x 20 L)中。將此萃取物放置在一旋轉蒸發器中進行濃縮。在旋轉蒸發器中加入t-丁基甲基醚(10 L)並濃縮以進行溶劑交換。另外再加入t-丁基甲基醚(10 L)以便使產物沉澱出來。加入冰塊至旋轉蒸發器中並任產物結晶出來。收集結晶產物並以過濾分離出。在50°C真空烤箱中乾燥之後的重量為4422.2 g(55.6%產率)。

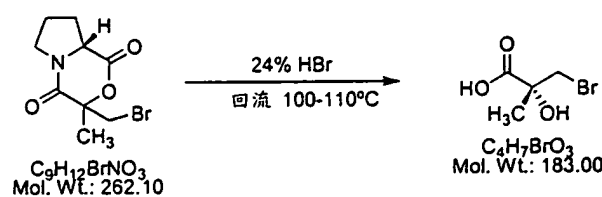
步驟2：(3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基-四氫-吡咯[2,1-c][1,4]喹啉-1,4-啞酮(R, R-130)之合成



### 流程3

在一50 L燒瓶中裝置一機械式攪拌器，通入鈍氣並使內容物冷卻。將燒瓶放置在氫氣中並加入4410.0 g(24.1 moles)之R-129和8.8 L之DMF。之後在2小時7分鐘期間緩慢加入NBS(6409.6 g, 36.0 moles)。將反應混合物攪拌至少8小時。加入水(20.0 L)以便使產物沉澱出來。攪拌產物至少4小時以便使產物結晶出來。收集結晶產物並以過濾分離出來。在50°C真空烤箱中乾燥之後的重量為5532.1 g(87.7%產率)。

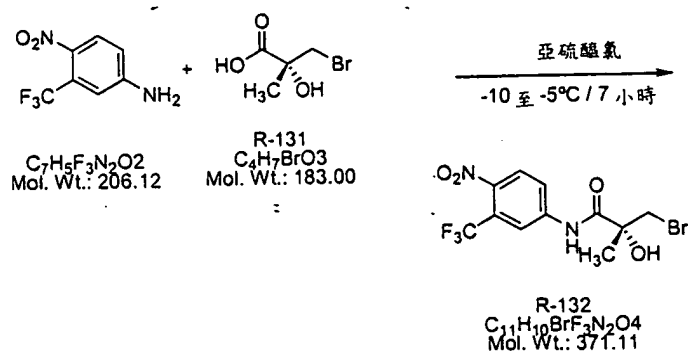
步驟3：(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙酸(R-131)之合成



#### 流程 4

在一 50L 燒瓶中裝置一機械式攪拌器，通入鈍氣並加熱內容物。將燒瓶放置在氫氣中並加入 5472.3 g (20.8 moles) 之 R，R-130 和 14.175 L 之去離子水和 14, 118.4 g, 48% 之 HBr。將反應混合物加熱至 120°C 約 6 小時，並使之冷卻至 31°C。加入鹽水 (20 L) 至反應混合物中並以 6x20.4 L 之 t-丁基甲基醚萃取產物。結合有機層並以旋轉蒸發器濃縮。將甲苯 (4.0 L) 加入旋轉蒸發器中。利用甲苯蒸餾使產物乾燥，利用旋轉蒸發器濃縮混合物，利用加熱至 100°C 以便溶解產物，產物從甲苯 (45.0 L) 中再結晶出來。在冰浴中冷卻燒瓶並讓產物結晶出來。利用過濾收集結晶產物並以甲苯 (3.4 L) 清洗。在 50°C 真空烤箱中乾燥之後的重量為 3107.0 g (81.3% 產率)。

步驟 4：N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙醯胺 (R-132) 之合成

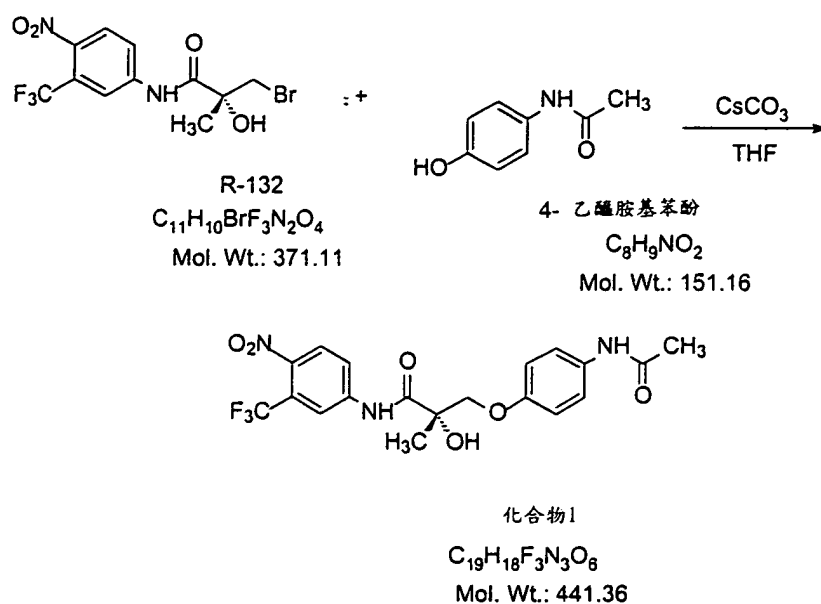


#### 流程 5

在一 50 L 燒瓶中裝置一機械式攪拌器，通入鈍氣並使內容物冷卻。將燒瓶放置在氫氣中並加入 2961.5 g (16.2 moles) 之 R-131 和 9.0 L 之 THF。之後在冰浴使燒瓶冷卻至低於 5°C。經由一漏斗將溶解在 6.0 L THF 中之亞硫醯氯 (1200 mL, 16.4 moles) 緩慢加入反應燒瓶中。將反應燒瓶之溫度維持在低於或等於 10°C。添加時間為 1 小時 10 分。接著攪拌反應混合物 2 小時 50 分。之後在 3 小時 5 分之時間內加入 2359.4 g (11.4 moles) 之 4-硝基-3-三氟甲基苯胺 (Aldrich, 98%) 和 3.83 L 之三乙基胺之 THF (6.0 L) 溶液。將反應燒瓶之溫度維持在低於或等於 10°C。除去冰浴，並攪拌反應混合物 30 分。利用一加熱罩，將反應混合物加熱至 50°C 達 15 小時 10 分鐘。在反應完成之後利用 TLC 分析時，將反應混合物冷卻至低於 30°C 並加入 7.5 L 之去離子水。除去水溶液層並以 7.5 L 水進行二次清洗。之後以 10% 二碳酸鹽 (8.1 L) 清洗有機層直到 pH 值高於 7。

在旋轉蒸發器中除去溶劑。加入甲苯 (3.0 L)，之後在旋轉蒸發器中除去以乾燥粗產物。將產物於 65°C 下溶解在 2.0 L 甲苯中。冷卻結晶的產物。收集結晶產物並以過濾分離。以 1.0 L 甲苯清洗濕濾餅。在 50°C 真空烤箱中乾燥之後的重量為 3751.0 g (70.3% 產率)。

步驟 5：化合物 1 之合成



### 流程 6

在一 22 L 燒瓶中裝置一機械式攪拌器，通入鈍氣並使內容物冷卻。將燒瓶放置在氫氣中並加入 1002.8 g (2.7 moles) 之 R-132，4.0 L THF 和 454.2 g (3.00 moles) 之 4-乙醯胺酚 (Aldrich, 98%)。攪拌之後，在稍瓶中加入 1769.9 g 碳酸鈉 (Aldrich, 99%)。將燒瓶加熱至少 8 小時，至產生回流，由 TLC [矽膠，二氯甲烷/己烷 3:1，環氧  $R_f=0.5$ ] 來偵測反應。當反應完成時，使燒瓶冷卻至室溫。

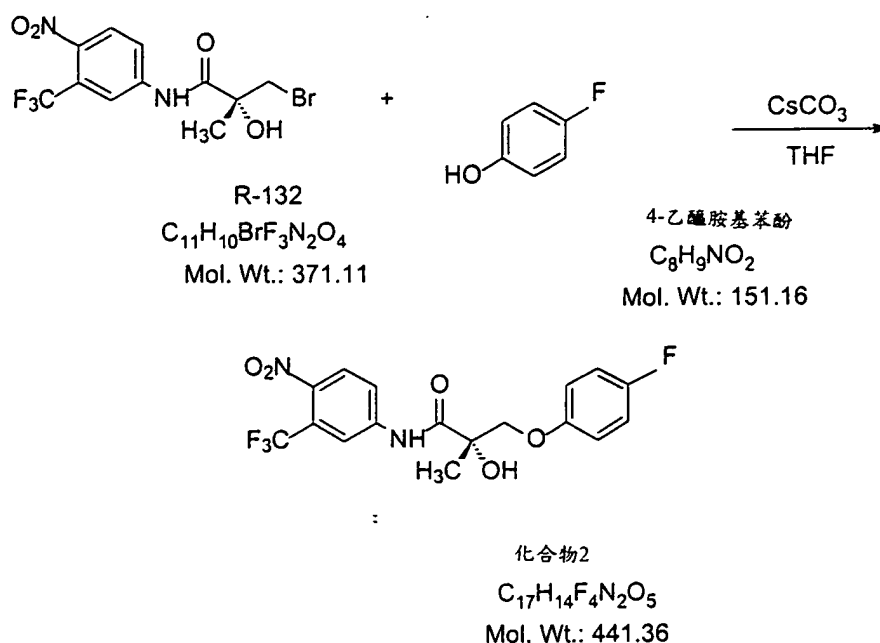
加入水以溶解碳酸鹽並加入乙基醋酸以便幫助相分離。將水相分離當成廢物。以第二部分的水清洗有機相。將有機層轉送至旋轉蒸發器並將溶劑除去。利用加入乙醇至旋轉蒸發器燒瓶中以便將溶劑與乙醇進行交換，並除去一些乙醇以除去所有乙基醋酸。加入乙醇溶液至水中以便使產物沉澱出來。利用過濾收集粗產物並以水清洗。將產物轉換回旋轉蒸發器中以便進行結晶。將乙基醋酸加入至旋轉

蒸發器燒瓶中以便將溶劑和乙基醋酸進行交換。在真空下乾燥產物以除去乙基醋酸。在60°C中加入少量之乙基醋酸以溶解產物。加入t-丁基甲基醚以便使產物結晶出來。冷卻之後，利用過濾收集產物並用t-丁基甲基醚清洗。將濕濾餅加回旋轉蒸發器中並加入乙醇。將該溶劑換成乙醇可除去殘留物t-丁基甲基醚。過濾乙醇溶液至水中以再結晶出產物。攪拌之後，利用過濾收集產物並以水清洗。在50°C真空烤箱中乾燥之後的重量為52%。

在本文範例2中描述之方法為先前方法(如以上例2描述之方法)提供了改善方法。特定而言，步驟1之改善包括用t-丁基甲基來萃取產物，而不是用乙基醋酸。此外，產物從t-丁基甲基酯結晶出來而不是從二甲基醚。步驟2之改善包括減少DMF的量。再者，將水加入DMF中使產物沉澱，之後用過濾法收集產物。在步驟3之改善包括減少反應中的水量，及來自苯中產物的結晶。此外，將t-丁基甲基醚使用在萃取反應中，因為此可以改善相分離作用。步驟4的改善包括利用甲苯使產物再結晶出來。此外，THF可用以當成一溶劑，最後，在步驟5之改善包括乙醇/水之使用以進行最終SARM化合物之純化。

### 實例3

#### 化合物(2)之大規模合成



### 流程 7

在一 12 L 燒瓶中裝置一機械式攪拌器，通入鈍氣並加以冷水浴。將燒瓶放置在氫氣中並加入 1250 g (3.37 moles) 之 R-132 和 5.0 L 之無水 THF。將 416.8 g (3.71 moles) 之 4-氟酚和 2008.9 g (6.17 moles) 之碳酸銫加入燒瓶中。將反應混合物以強力混合方式加熱至 50°C。利用 HPLC 偵測反應。當 HPLC 顯示出起始物質 (R-132) 在反應 3 小時之後 50°C 時少於 5% 時反應即完成。過濾反應混合物並以 THF (2.5 L) 清洗濕濾餅。使產物在旋轉蒸發器中濃縮，將 2.5 L 乙醇加入旋轉蒸發器中並除去溶劑以除去所有 THF。利用 6.25 L 乙醇使旋轉蒸發器中之物質轉化至一 22 L 燒瓶中。去離子水 (12 L) 緩慢加入燒瓶中，以便使產物沉澱出來。將混合物攪拌 16 小時，並用過濾以收集亮黃色產物。以水 (2.5 L) 清洗濕濾餅，將濕濾餅加入旋轉蒸發器中並加溫以溶解產物。利用一 0.2 微過濾器來過濾溶液至一乾淨之 22 公升之燒瓶。利用一 0.2 微過



濾器過濾去離子水(6.25 L)至燒瓶中以便使產物沉澱出來。攪拌混合物17小時並過濾以收集產物。用水(1.25 L)清洗濕濾餅。將濕濾餅取回至燒杯中，利用一0.2微過濾器來過濾6.25 L去離子水至燒杯中。攪拌混合物23小時並以過濾收集產物。在25°C真空烤箱中乾燥產物，產量為1128 g(83%產率)。

熟習此項技藝者應瞭解，本發明並不限於上文中特別顯示並描述之內容。反而，本發明之範疇可由下列之申請專利範圍來定義：

## 伍、中文發明摘要：

本發明係關於一用以製備一新穎等級之雄性激素受體標的試劑(ARTA)的合成方法，並證實一用於雄性激素受體之非固醇類配位體的雄性激素活性及代謝合成活性。此試劑定義一新次級(new subclass)之化合物，此化合物為可用於下列情況之選擇性雄性激素受體調節體(SARM)：a) 男性避孕；b) 多種激素(hormone)相關情況之治療，例如與老年男性之雄性激素降低(Androgen Decline in Aging Male; ADAM)有關之情況，如疲勞、抑鬱、性慾降低、性功能障礙、勃起功能障礙、性腺機能不足、骨質疏鬆症、掉髮、貧血、肥胖、肌肉萎縮症、骨質缺少症、骨質疏鬆症及情緒和認知改變；c) 與女性雄性激素降低(Androgen Decline in Female; ADIF)有關之症狀的治療，如性功能障礙、性慾降低、性腺機能不足、肌肉萎縮症、骨質稀少症、骨質疏鬆症、認知和情緒改變、抑鬱、貧血、掉髮、肥胖和子宮內膜組織異位；d) 慢性肌肉耗損之治療和/或預防；e) 減輕因停止或造成退化性攝護腺癌時發生之症狀；f) 口服雄性激素取代法；g) 乾眼症之預防和/或治療；h) 良性攝護腺肥大症(BPH)之預防和/或治療；i) 引發癌細胞凋零；j) 女性性器官癌症之預防和/或治療，如乳癌、子宮癌和卵巢癌；和/或其他臨床治療範圍和/或診斷範圍。本發明之過程適合大規模製備，因為所有步驟都能產生高純度化合物，避免了複雜純化過程最後所造成之降低產量問題。因此本發明提供非固醇類促效劑化合物之合成方法，此可用於工業上大規模合成，並提供高產量之高純度產物。

## 陸、英文發明摘要：

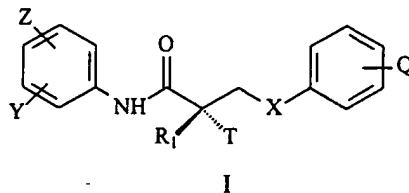
The present invention relates to a synthetic process for the preparation of a novel class of androgen receptor targeting agents (ARTA) which demonstrate androgenic and anabolic activity of a nonsteroidal ligand for the androgen receptor. The agents define a new subclass of compounds which are selective androgen receptor modulators (SARM) which are useful for a) male contraception; b) treatment of a variety of hormone-related conditions, for example conditions associated with Androgen Decline in Aging Male (ADAM), such as fatigue, depression, decreased libido, sexual dysfunction, erectile dysfunction, hypogonadism, osteoporosis, hair loss, anemia, obesity, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, and alterations in mood and cognition; c) treatment of conditions associated with Androgen Decline in Female (ADIF), such as sexual dysfunction, decreased sexual libido, hypogonadism, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alterations in cognition and mood, depression, anemia, hair loss, obesity and endometriosis, d) treatment and/or prevention of chronic muscular wasting; e) decreasing the incidence of, halting or causing a regression of prostate cancer; f) oral androgen replacement; g) preventing and/or treating dry eye conditions; h) treatment and/or prevention of benign prostate hyperplasia (BPH); i) inducing apoptosis in a cancer cell; j) treatment and/or prevention of cancers of female sexual organs such as breast cancer, uterine cancer and ovarian cancer; and/or other clinical therapeutic and/or diagnostic areas. The process of the present invention is suitable for large-scale preparation, since all of the steps give rise to highly pure compounds, thus avoiding complicated purification procedures which ultimately lower the yield. Thus the present invention provides methods for the synthesis of non-steroidal agonist compounds, that can be used for industrial large-scale synthesis, and that provide highly pure products in high yield.

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**



可接受之鹽類亦可利用無機鹼加以而處理由酚類化合物製備得到，例如氫氧化鈉。同時，酚類化合物之酯類可和脂族和芳族羧酸(如醋酸和苯甲酸酯)一起反應而製得。

本發明更包括 SARM 化合物之衍生物。術語「衍生物」包括但不限於醚衍生物、酸衍生物、醯胺衍生物、酯類衍生物及其類似物。此外，本發明更包括 SARM 化合物之水合物。術語「水合物」包括但不限於半水合物、單水合物、二水合物、三水合物及其類似物。

本發明更包括 SARM 化合物之代謝物。"代謝物"一辭表示藉新陳代謝作用或新陳代謝過程自另一物質生成之任何物質。

本發明更包括 SARM 化合物醫藥產物。術語「醫藥產物」意指一適用於醫藥用途之組合物(醫藥組合物)，如本文所定義。

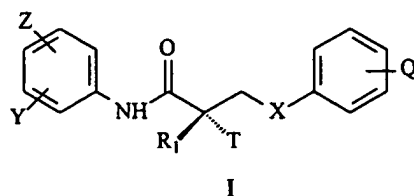
本發明更包括 SARM 之藥物原。術語「藥物原」意指可利用諸如水解反應、酯化反應、去酯化反應(esterification)、活化反應、鹽類形成及其類似方法，在活體內轉化成一生物活性劑之物質。

本發明更包括 SARM 化合物之結晶物，再者，本發明提供 SARM 化合物之多形物。術語「結晶物」係指一處於結晶狀態之物質。術語「多形物」係指一物質之特定結晶狀態，具有特別之物理性質，如 X-射線繞射、IR 光譜、熔點及其類似性質。

選擇性雄性激素調節體化合物之生物活性

本文中提供之方法可用於一新次級化合物之製備，即選

1. 一種製備選擇性雄性激素受體調節體(SARM)化合物之方法，此化合物之結構如式I所示：



其中 X 為 O ；

T 為 OH ；

Z 為 NO<sub>2</sub> 或 CN ；

Y 為 CF<sub>3</sub> ；

Q 為 鹵素 ， CN ， 或 NHCOCH<sub>3</sub> ； 和

R<sub>1</sub> 為 CH<sub>3</sub> ；

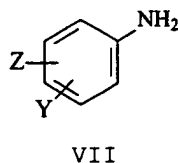
其中 Q 係在對位 ；

Z 係在對位 ； 且

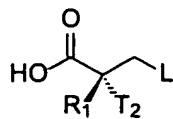
Y 係在間位 ；

該方法包含下列步驟 ；

(a) 將下式 VII 之胺

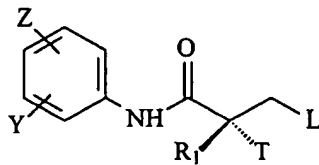


(其中 Z 及 Y 係如上文所定義) 與式 VIII 之羧酸反應 ；



VIII

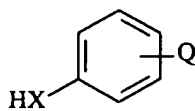
獲得式II之醯胺：



II

(其中Z, Y, R<sub>1</sub>和T如上文之定義且L為一離去基)及

(b)將式II之醯胺與式III化合物反應：



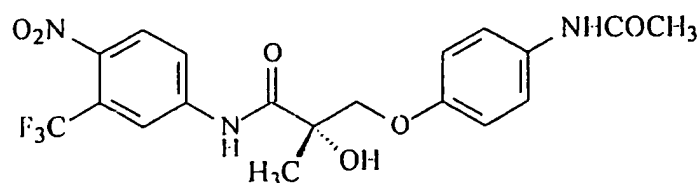
III

(其中Q和X係如上之定義)藉之產生該式I化合物；其中該式II化合物係藉由結晶作用而予純化；和

在單一步驟中藉由在僅為醇類和水之混合物中沈澱以純化該式I化合物。

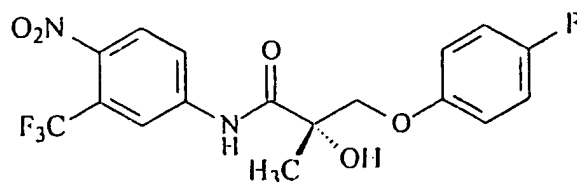
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該醇類為乙醇。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該純化步驟包含從醇類和水之該混合物中結晶出該化合物。
4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中該結晶步驟包含組合一含有化合物I之醇類溶液和水，以便結晶出該化合物。
5. 根據申請專利範圍第4項之方法，更包含利用過濾法收集該結晶化合物之步驟。

6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中Z為NO<sub>2</sub>。
7. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中Z為CN。
8. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中Q為NHCOCH<sub>3</sub>。
9. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中Q為F。
10. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該SARM化合物如式(1)之結構所示：



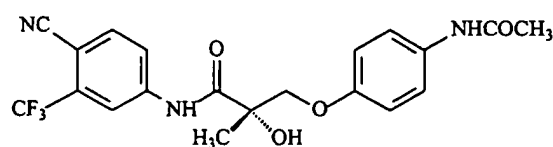
(1)

11. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該SARM化合物如式(2)之結構所示：



(2)

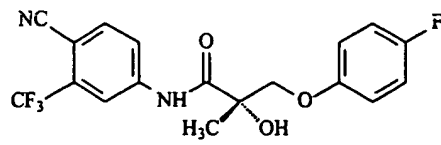
12. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該SARM化合物如式(3)之結構所示：



(3)

13. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該SARM化合物如式(4)之結構所示：

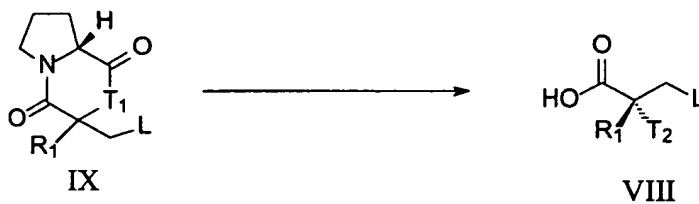




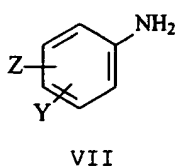
(4)

14. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該偶合步驟係在鹼存在下發生。
15. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中離去基L為Br。
16. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中式II之醯胺由下列方法製備：

- a) 將式IX之環化合物，其中L和R<sub>1</sub>如上所定義且T<sub>1</sub>為O或NH，轉化為式VIII之化合物，其中L和R<sub>1</sub>如上所定義和T<sub>2</sub>為OH或NH<sub>2</sub>；

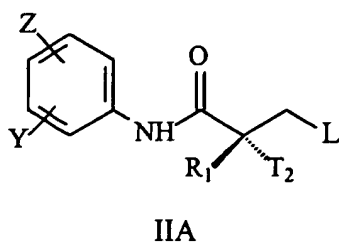


- b) 將式VII之胺：



VII

其中Z和Y如上所定義，在偶合劑存在下與式VIII之羧酸發生反應，以產生式IIA之醯胺；且



IIA

c)視情況將 $T_2$ 轉化為T。

17. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中步驟(a)係在HBr存在下發生。
18. 根據申請專利範圍第1項之方法，進一步包含將該選擇性雄性激素調節體(SARM)化合物轉化為其醫藥上可接受之鹽類、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合物之步驟。