

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380106307.X

[51] Int. Cl.

C07C 233/05 (2006.01)  
C07C 255/50 (2006.01)  
A61K 31/165 (2006.01)  
A61K 31/275 (2006.01)

[43] 公开日 2006年1月25日

[11] 公开号 CN 1726185A

[22] 申请日 2003.10.14

[21] 申请号 200380106307.X

[30] 优先权

[32] 2002.10.16 [33] US [31] 10/270,732

[32] 2003.2.24 [33] US [31] 10/371,213

[86] 国际申请 PCT/US2003/032507 2003.10.14

[87] 国际公布 WO2004/035736 英 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.16

[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 詹姆斯·T·多尔顿

杜安·D·米勒 尹东华 何亚利

米切尔·S·斯坦纳

卡伦·A·韦韦尔卡

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 18 页 说明书 62 页 附图 7 页

[54] 发明名称

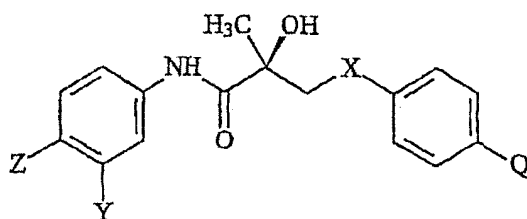
卤代选择性雄激素受体调节剂及其使用方法

[57] 摘要

本发明提供雄激素受体靶向剂 (ARTA)。该药物定义新一亚类化合物, 它们是选择性雄激素受体调节剂 (SARM)。已发现几种 SARM 化合物对雄激素受体具有意外的非甾族配体的促雄性和合成代谢活性。已发现其它 SARM 化合物对雄激素受体具有意外的非甾族配体的抗雄激素活性。SARM 化合物单独或作为组合物用于 a) 男性避孕; b) 治疗多种与激素有关的病症, 例如与年老男性雄激素减少 (AD-AM) 有关的病症, 如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变以及前列腺癌; c) 治疗与女性雄激素减少 (ADIF) 有关的病症, 如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、情绪和认知改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内

膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌; d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症; e) 预防和/或治疗干眼病; f) 口服雄激素替代治疗; g) 降低前列腺癌的发病率, 阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退; 和/或 h) 诱导癌细胞中的凋亡。

1、式 (IIa) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物:



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、或 NHCOR;

Z 是 CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

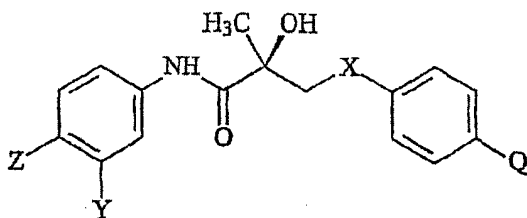
Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 F;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

2、式 (IIa) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物或其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合:



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

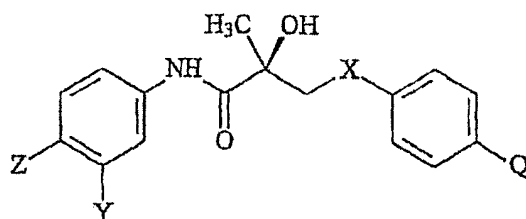
Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 F;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

3、式 (IIa) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物:



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

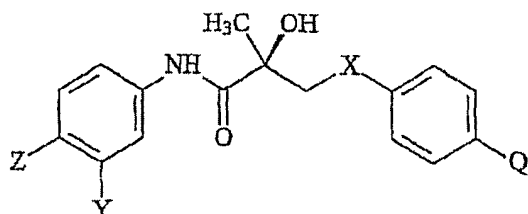
Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 Cl;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

4、式 (IIa) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物或其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合：



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

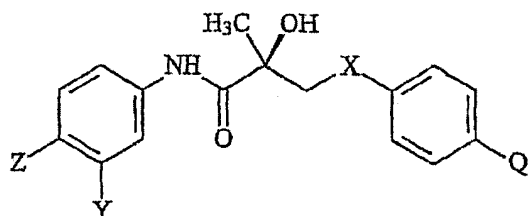
Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 Cl;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

5、式 (IIa) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物:



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

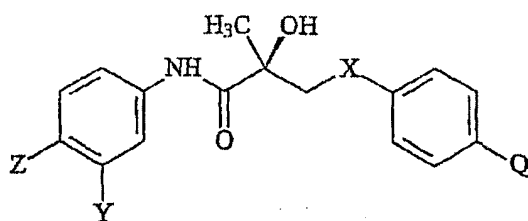
Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 Br;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

6、式 (IIa) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物或其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合:



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

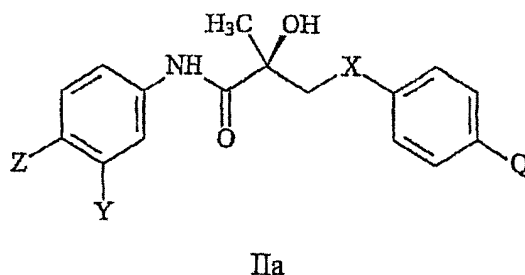
Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 Br;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或OH；以及  
R<sub>1</sub>是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>。

7、式(IIa)的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物:



其中

X是O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO或NR；

T是OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或NHCOR；

Z是NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y是CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub>或SnR<sub>3</sub>；或

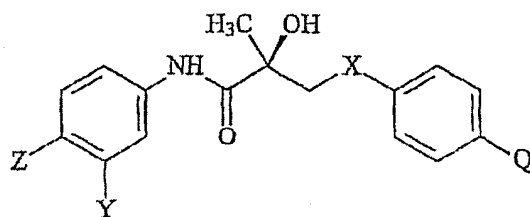
Z和Y与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系；

Q是I；

R是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或OH；以及

R<sub>1</sub>是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>。

8、式(IIa)的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物或其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合：



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 I;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

9、如权利要求 1—8 之一所述的化合物，其中 X 是 O。

10、如权利要求 1—8 之一所述的化合物，其中 T 是 OH。

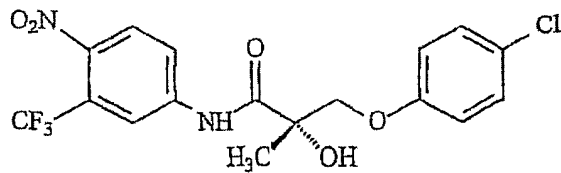
11、如权利要求 1—8 之一所述的化合物，其中 R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>。

12、如权利要求 3—8 之一所述的化合物，其中 Z 是 NO<sub>2</sub>。

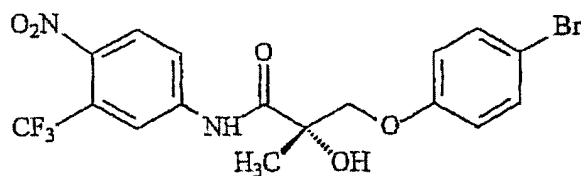
13、如权利要求 1—8 之一所述的化合物，其中 Z 是 CN。

14、如权利要求 1—8 之一所述的化合物，其中 Y 是 CF<sub>3</sub>。

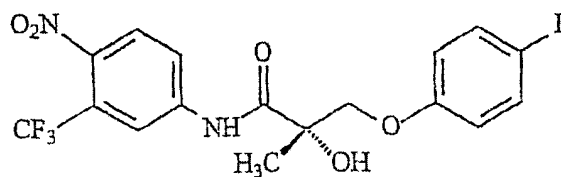
15、如权利要求 3 或 4 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



16、如权利要求 5 或 6 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：

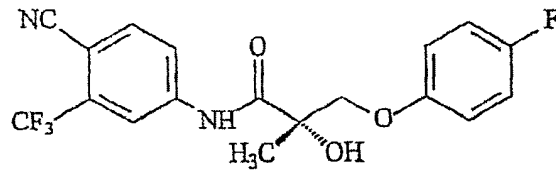


17、如权利要求 7 或 8 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：

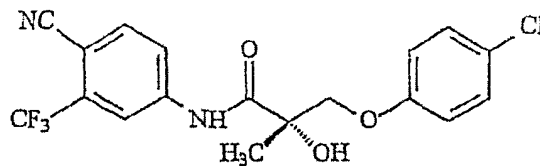


18、如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：

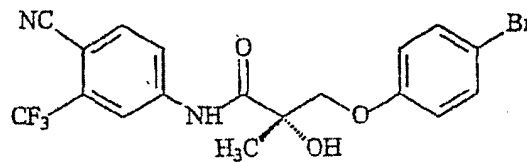




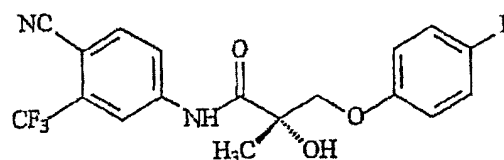
19、如权利要求 3 或 4 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



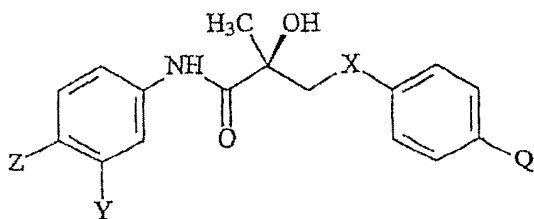
20、如权利要求 5 或 6 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



21、如权利要求 7 或 8 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



22、式 IIb 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物：



IIb

其中

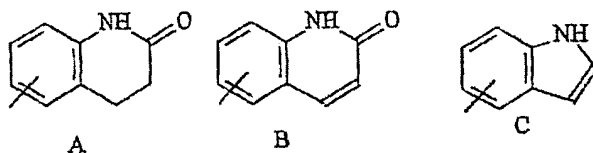
X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR；

Z 是 H、F、Cl、Br 或 I；

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>；

Q 是烷基、F、I、Br、Cl、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、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHR、NHCONR<sub>2</sub>、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH<sub>3</sub>、NHCSCF<sub>3</sub>、NHCSR、NHCSNH<sub>2</sub>、NHCSNHR、NHCSNR<sub>2</sub>、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；或者 Q 与其所连接的苯环一起形成以下结构 A、B 或 C 表示的稠合环系：

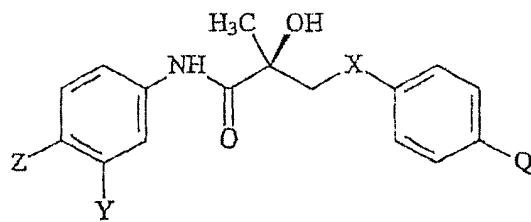


；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

23、式 IIb 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物或其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合：



IIb

其中

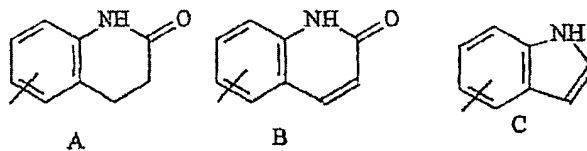
X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR；

Z 是 H、F、Cl、Br 或 I；

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>；

Q 是烷基、F、I、Br、Cl、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、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHR、NHCONR<sub>2</sub>、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH<sub>3</sub>、NHCSCF<sub>3</sub>、NHCSR、NHCSNH<sub>2</sub>、NHCSNHR、NHCSNR<sub>2</sub>、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；或者 Q 与其所连接的苯环一起形成以下结构 A、B 或 C 表示的稠合环系：



；

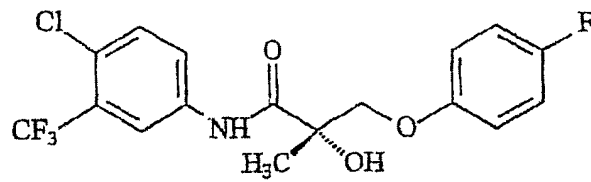
R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

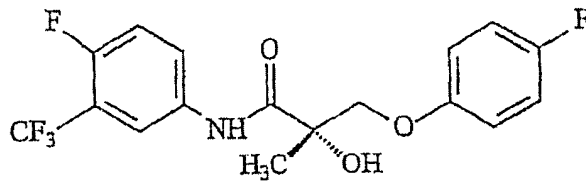
24、如权利要求 22 所述的化合物，其中 X 是 O。

25、如权利要求 22 所述的化合物，其中 T 是 OH。

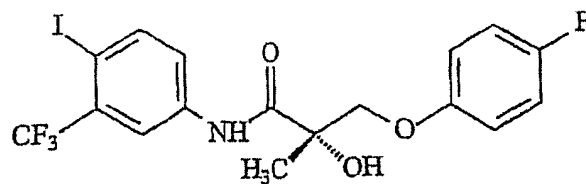
- 
- 26、如权利要求 22 所述的化合物，其中  $R_1$  是  $CH_3$ 。
  - 27、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Z 是 H。
  - 28、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Z 是 F。
  - 29、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Z 是 Cl。
  - 30、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Z 是 Br。
  - 31、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Z 是 I。
  - 32、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Y 是  $CF_3$ 。
  - 33、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Q 是 F。
  - 34、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Q 是 Cl。
  - 35、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Q 是 Br。
  - 36、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Q 是 I。
  - 37、如权利要求 22 所述的化合物，其中 Q 是  $NHCOCH_3$ 。
  - 38、如权利要求 22 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



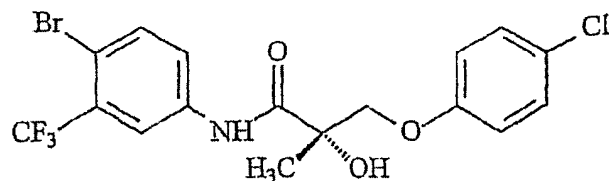
39、如权利要求 22 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



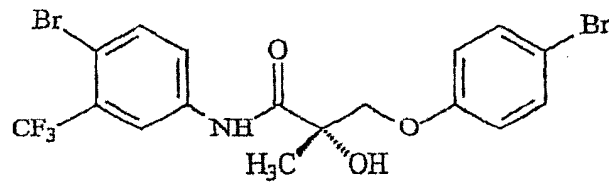
40、如权利要求 22 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



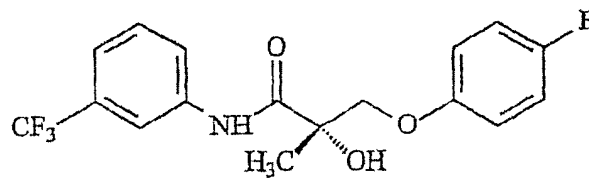
41、如权利要求 22 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



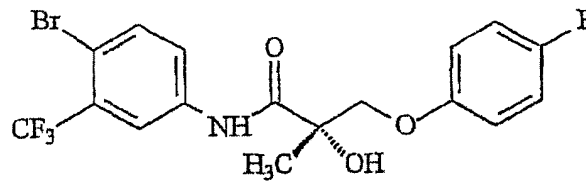
42、如权利要求 22 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



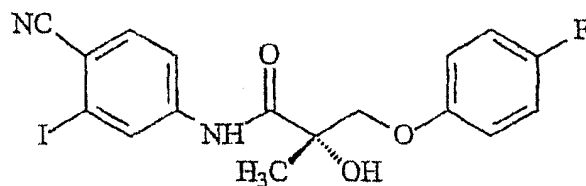
43、如权利要求 26 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



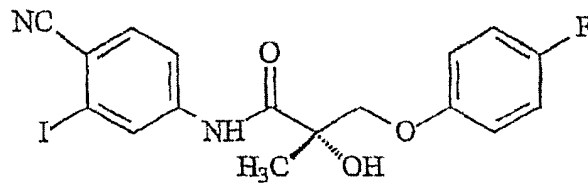
44、如权利要求 22 所述的化合物，其中所述化合物用以下结构表示：



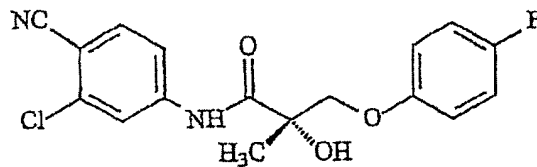
45、以下结构表示的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物：



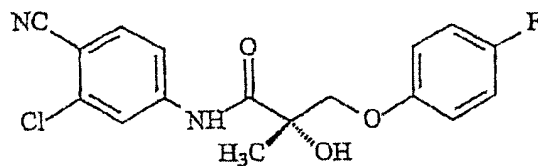
46、以下结构表示的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和/或其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合：



47、以下结构表示的选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物：



48、以下结构表示的选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物和/或其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或它们的任意组合：



49、如前述权利要求之一所述的化合物，其中所述化合物为雄激素受体激动剂。

50、一种组合物，其包含如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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-氧化物或它们的任意组合，以及合适的载体或稀释剂。

51、一种组合物，其包含如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合，以及合适的载体或稀释剂。

52、一种药物组合物，其包含有效量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合，以及合适的载体或稀释剂。

53、一种使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合的方法，其包括以下步骤：使雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合接触。

54、一种抑制个体中精子发生的方法，其包括以下步骤：使所述个体的雄激素受体与有效抑制精子产生的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合接触。

55、一种使男性个体避孕的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效抑制所述个体精子产生从而导致所述个体避孕的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。



56、一种激素治疗方法，其包括以下步骤：使个体的雄激素受体与有效导致雄激素依赖性病症改变的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合接触。

57、一种激素替代治疗方法，其包括以下步骤：使个体的雄激素受体与有效导致雄激素依赖性病症改变的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合接触。

58、一种治疗罹患与激素有关的病症的个体的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效导致雄激素依赖性病症改变的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

59、一种治疗罹患前列腺癌的个体的方法，其包括以下步骤向所述个体给药有效治疗所述个体前列腺癌的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

60 一种预防个体中前列腺癌的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效预防所述个体前列腺癌的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

61、一种延缓罹患前列腺癌的个体中前列腺癌发展的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效延缓所述个体中前列腺癌发展的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

62、一种防止罹患前列腺癌的个体中前列腺癌复发的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效防止所述个体中前列腺癌复发的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

63、一种治疗罹患前列腺癌的个体中前列腺癌复发的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效治疗所述个体中前列腺癌复发的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

64、一种治疗罹患干眼病的个体中干眼病的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效治疗该个体中干眼病的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

65、一种预防个体中干眼病的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效预防该个体中干眼病的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合。

66、一种诱导癌细胞中凋亡的方法，其包括以下步骤：使所述癌细胞与有效导致该细胞中的凋亡的量的如前述权利要求之一所述的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、晶体或它们的任意组合接触。

## 卤代选择性雄激素受体调节剂及其使用方法

### 技术领域

本发明涉及新类型的雄激素受体靶向剂(ARTA)，它们是选择性雄激素受体调节剂(SARM)。这些 SARM 化合物可用于 a) 男性避孕；b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变以及前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、情绪和认知改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼病；f) 口服雄激素替代治疗；g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞中的凋亡。

### 背景技术

雄激素受体(“AR”)是配体激活的转录调节蛋白，其通过其内源雄激素活性介导男性性发育和功能的诱导。雄激素通常被称为男性激素。雄激素是由睾丸和肾上腺皮质在体内产生，或者可以在实验室中合成的类固醇。雄激素类固醇在许多生理过程中起重要作用，包括男性性征如肌肉和骨量、前列腺生长、精子发生以及男性毛发分布的发育和维持(Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N Am. 23: 857-75 (1994))。内源类固醇雄激素包括睾酮和二氢睾酮(“DHT”)。睾酮是由睾丸分泌的主要类固醇，并且是在男性血浆中发现的主要循环雄激素。在许多外周组织中，睾酮

被酶 5 $\alpha$ -还原酶转化成 DHT。因此认为，对于大多数雄激素作用而言，DHT 起着胞内介质的作用(Zhou 等人, *Molec. Endocrinol.* 9: 208-18 (1995))。其它类固醇雄激素包括睾酮的酯，如环戊丙酸酯、丙酸酯、苯基丙酸酯、环戊基丙酸酯、isocarporate、庚酸酯和癸酸酯，及其它合成雄激素，如 7-甲基去甲睾酮(“MENT”)及其乙酸酯) (Sundaram 等人, “7 Alpha-甲基-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception,” *Ann. Med.*, 25: 199-205 (1993) (“Sundaram”)。由于在男性性发育与功能中涉及 AR, 所以 AR 很可能是实现男性避孕或其它形式的激素替代治疗的靶。

世界范围的人口增长和计划生育的社会意识已经激励人们在避孕方面开展大量研究。在任何情况下避孕都是个难题。它充满文化和社会烙印、宗教牵连，而最确定的是重大的健康影响。当主题集中在男性避孕时，这些情形只会更为加剧。尽管有适宜的避孕器具，但历史上，社会还是期望妇女担负起避孕决定和其后果的责任。虽然出于对性传播疾病的考虑使得男性更多地意识到需要养成安全和负责任的性习惯，但是妇女仍然常常承受避孕选择的压力。妇女有许多选择，从暂时机械器具如海绵和隔膜到暂时化学器具如杀精子剂。妇女还具有受她们支配的更持久的选择，如包括 IUD 和子宫帽在内的物理器具，以及诸如口服避孕药和皮下植入物的更持久的化学治疗。然而，迄今为止，男子仅有的选择包括使用避孕套和输精管切除术。可是，由于减少性敏感度、中断性自发性以及因破裂或误用而引起妊娠的明显可能性，所以许多男子不赞成使用避孕套。输精管切除术也未得到赞成。如果男子有更方便的避孕方法，特别是性行为前即刻无需预备活动的长效方法，此类方法可以显著地增加男子对避孕承担更多责任的可能性。

在此方面，给予男性类固醇(例如睾酮及其衍生物)已经显示出特别的希望，这是由于这些化合物具有抑制促性腺激素和替代雄激素的联合性质(Steinbeferger 等人, "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)。长期给予高剂量睾酮完全消除精子产生(无精子)或使精子减少至极低水平(精子减少)。对于产生不育所需的精子发生抑制的程度并不确切知道。然而,世界卫生组织的新近报告表明,每周肌肉注射睾酮庚酸酯在 98% 的接受治疗的男子中引起无精子或严重的精子减少(即每毫升小于三百万个精子)和不育(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))。

已经开发出肌肉注射后更慢地被吸收,因此,导致更强的促雄性作用的各种睾酮酯。在这些酯中,睾酮庚酸酯应用最为广泛。虽然睾酮庚酸酯在建立用于男性避孕的激素药的可行性方面有价值,但其具有若干缺陷,包括需要每周注射和肌肉注射后立即出现的睾酮的超生理峰水平的存在(Wu, "Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study, "Fertility and Sterility 65: 626-36 (1996))。

结合 AR 并充当雄激素的类固醇配体(例如睾酮庚酸酯)或充当抗雄激素的类固醇配体(例如醋酸环丙孕酮)已知多年,并在临床上使用(Wu 1988)。尽管非甾族抗雄激素在临床上用于激素依赖性前列腺癌,但是,尚没有非甾族雄激素的报道。因此,对男性避孕药的研究主要集中在甾族化合物上。

在美国人中,前列腺癌是最常发生的癌症之一,每年诊断出数十万新病例。不幸的是,新诊断的前列腺癌病例中有 60% 以上发现是病理上发展的,无法治愈且预后不佳。解决这一问题的一个途径是通过筛选程序早期发现前列腺癌,从而减少发展的前列腺癌患者的数目。然而,另

一方法是开发药物来预防前列腺癌。50 岁以上的男性中有 1/3 患有潜在形式的前列腺癌，其可能会被激活成威胁生命的临床前列腺癌形式。在 50 年代到 90 年代间，潜在前列腺肿瘤的发生频率每十年都显著增加，50 年代为 5.3-14%，而 90 年代为 40-80%。患有潜在前列腺癌的人的数目在所有文化、人种群和种族间相同，然而临床攻击性癌症的发生频率显著不同。这表明环境因素在激活潜在前列腺癌中起作用。因此，前列腺癌的治疗和预防方法的开发可能对前列腺癌的防治具有最大的整体医学和经济意义。

骨质疏松是一种全身性骨骼疾病，其特征在于低骨量和骨组织劣化，结果骨脆性增加并容易骨折。在美国，此病症影响大于 2500 万人，并导致每年大约 130 万例骨折，包括每年 500000 例脊柱骨折、250000 髌骨折和 240000 例腕骨折。髌骨折是骨质疏松的最严重后果，有 5-20% 的患者在一年内死亡，超过 50% 的生存者无行为能力。年老者一般有最大的骨质疏松危险，因此，预计此问题随人口老龄化而显著增加。预计世界范围内的骨折发病率在随后 60 年内增加三倍，且一项研究估计 2050 年全世界将有大约 450 万例髌骨折。

女性骨质疏松的风险大于男性。女性在绝经后 5 年内骨损失明显加速。其它增大风险的因素包括吸烟、酒精滥用、久坐的生活方式和低钙摄入。但是，男性也经常发生骨质疏松。已明确确定男性骨矿密度随年龄增加而降低。骨矿含量和密度的减少量与骨强度降低有关，并易骨折。性激素在非生殖组织中多效性作用的分子机理刚刚开始被认识，但雄激素和雌激素的生理浓度在整个生命周期中对骨稳态的保持起重要作用。因此，当雄激素或雌激素丧失发生时，其结果是骨重塑速度增加，使吸收和形成的平衡倾斜为有利于吸收，这导致整体骨量损失。在男性中，成熟性激素的自然减少(雄激素的直接减少和衍生自雄激素的外周芳构化的较低雌激素水平)与骨脆弱有关。这种作用也在阉割男性中观察到。

年老男性雄激素减少(ADAM)指雄激素产生的渐进减少，常见于中

年后的男性。该病症特征是身体和智力方面的改变，其与雄激素环境有关并可通过控制雄激素环境来纠正。ADAM 的生物化学特征是不仅血清雄激素减少，而且其它激素如生长激素、褪黑激素和脱氢反雄甾酮也减少。临床表现包括疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、肥胖、老年性肌肉萎缩(sarcopenia)、骨质减少、良性前列腺增生、贫血、情绪和认知改变和前列腺癌。

女性雄激素缺乏(ADIF)指多种与激素有关的病症，包括中年后女性中常见的病症。该病症的特征是性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、贫血、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌。

肌肉消瘦症指肌肉质量渐进损失和/或肌肉，包括控制运动的骨骼或随意肌、控制心脏的心肌(心肌病)，和平滑肌的渐进变弱和退化。慢性肌肉消瘦症是慢性病症(即持续一段长时间)，其特征是肌肉质量的渐进损失，肌肉的变弱和退化。在肌肉消瘦症期间发生的肌肉质量损失的特征是肌蛋白分解或降解。蛋白质降解发生的原因是异乎寻常地高的蛋白质降解速度、异乎寻常地低的蛋白质合成速度，或者二者的结合。蛋白质降解，不管是由高蛋白质降解度导致还是由低蛋白质合成度导致，都导致肌肉质量减少和肌肉消瘦症。肌肉消瘦症与慢性、神经性、生殖性或传染性病理、疾病、病痛或病症有关。这些包括肌肉营养不良，如杜兴氏病肌肉营养不良和肌强直性营养不良；肌萎缩症，如脊髓灰质炎后肌萎缩症(PPMA)；恶病质，如心脏恶病质、AIDS 恶病质和癌症恶病质、营养不良、麻风、糖尿病、肾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、癌症、末期肾衰、肺气肿、软骨病、HIV 感染、AIDS 和心肌病。此外，其它环境和病症与肌肉消瘦症有关，并可以导致肌肉消瘦症。这些包括慢性下背疼痛、高龄、中枢神经系统(CNS)损伤、外周神经损伤、脊髓损伤、化学损伤、中枢神经系统(CNS)损伤、外周神经损伤、脊髓损伤、化学损伤、烧伤、在由于病痛或损伤导致四肢固定、长期住院时发生的停止使用去适



应作用，以及酒精中毒。肌肉消瘦症如果不减弱的话，可能有可怕的后果。例如，在肌肉消瘦症期间发生的变化可能导致身体状况变弱，这对个体的健康有害，导致对感染的敏感性增加、行为状态不良和易损伤。

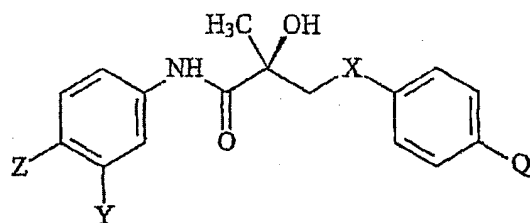
在基础科学和临床水平急切需要新的革新性方法来开发用于以下的化合物：a) 男性避孕；b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变以及前列腺癌；c) 治疗与 ADIF 有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、情绪和认知改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼病；f) 口服雄激素替代治疗；和/或 g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退。

## 发明内容

本发明提供雄激素受体靶向剂(ARTA)。该药物为一新的亚类化合物，它们是选择性雄激素受体调节剂(SARM)。已发现几种 SARM 化合物对雄激素受体具有意外的非甾族配体的促雄性和合成代谢活性。已发现其它 SARM 化合物对雄激素受体具有意外的非甾族配体的抗雄激素活性。SARM 化合物单独或作为组合物用于 a) 男性避孕；b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变以及前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、情绪和认知改变、抑郁、贫血、

脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼病；f) 口服雄激素替代治疗；g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞中的凋亡。

在一个实施方案中，本发明提供式 (IIa) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物：



IIa

其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR；

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>；或

Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系；

Q 是 F、Cl、Br 或 I；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；以及

R<sub>1</sub> 是 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>；

条件是：当 Q 是 F 时，Z 不是 NO<sub>2</sub>。

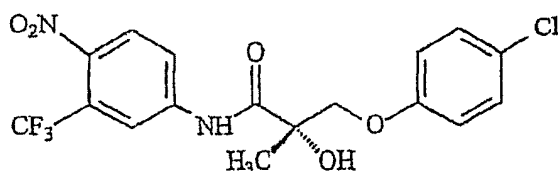
在另一个实施方案中，本发明提供式 (IIa) 化合物的类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在式(IIa)的一个实施方案中，Q 是 F。在式(IIa)的另一个实施方案中，Q 是 Cl。在式(IIa)的另一个实施方案中，Q 是 Br。在式(IIa)的另一个实

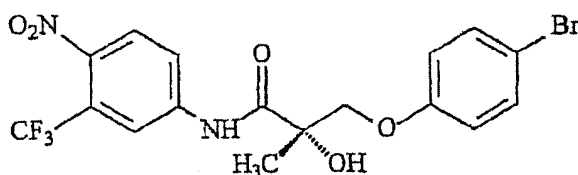
实施方案中，Q 是 I。

在一个实施方案中，化合物(IIa)中的 X 是 O。在另一个实施方案中，化合物(IIa)中的 Z 是 NO<sub>2</sub>。在另一个实施方案中，化合物(IIa)中的 Z 是 CN。在另一个实施方案中，化合物(IIa)中的 Z 是 NO<sub>2</sub>，其条件是 Q 不为 F。在另一个实施方案中，化合物(IIa)中的 Y 是 CF<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(IIa)中的 T 是 OH。在另一个实施方案中，化合物(IIa)中的 R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>。

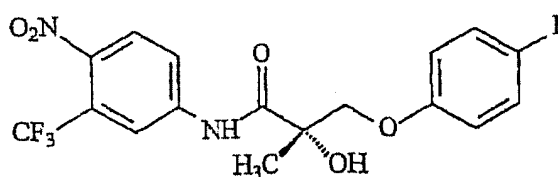
在另一个实施方案中，式 (IIa) 的化合物用以下结构表示：



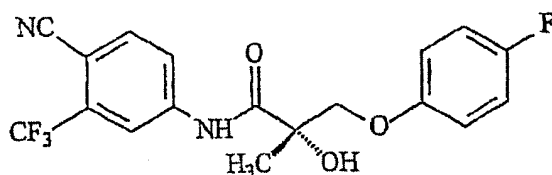
在另一个实施方案中，式 (IIa) 的化合物用以下结构表示：



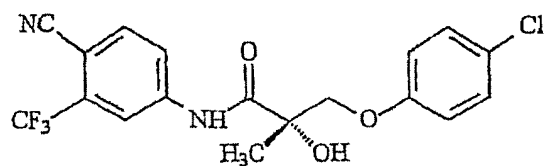
在另一个实施方案中，式 (IIa) 的化合物用以下结构表示：



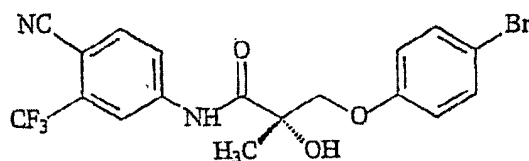
在另一个实施方案中，式 (IIa) 的化合物用以下结构表示：



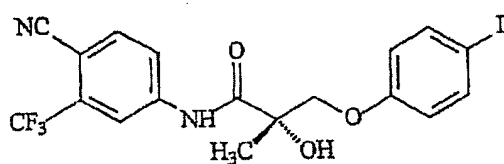
在另一个实施方案中，式 (IIa) 的化合物用以下结构表示：



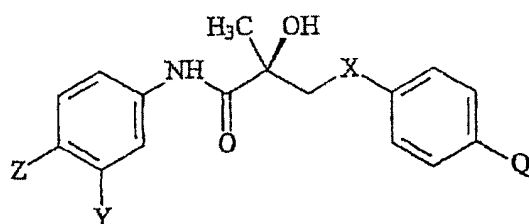
在另一个实施方案中，式 (IIa) 的化合物用以下结构表示：



在另一个实施方案中，式 (IIa) 的化合物用以下结构表示：



在另一个实施方案中，在一个实施方案中，本发明进一步提供式(IIb)的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物：



IIb

其中

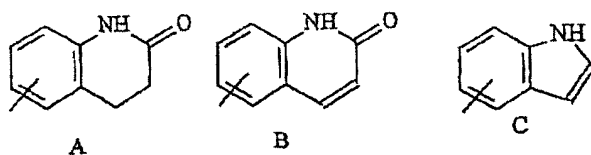
X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR；

Z 是 H、F、Cl、Br 或 I；

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>；

Q 是烷基、F、I、Br、Cl、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、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHR、NHCONR<sub>2</sub>、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH<sub>3</sub>、NHCSCF<sub>3</sub>、NHCSR、NHCSNH<sub>2</sub>、NHCSNHR、NHCSNR<sub>2</sub>、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；或者 Q 与其所连接的苯环一起形成以下结构 A、B 或 C 表示的稠合环系：



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；以及

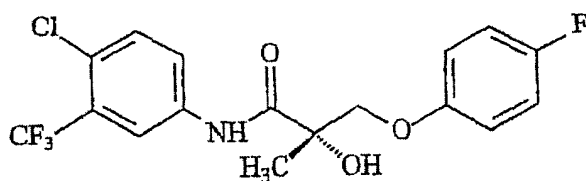
R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、或 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

在另一个实施方案中，本发明提供式 (IIb) 化合物的类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

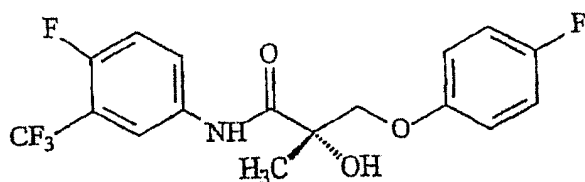
在式(IIb)的一个实施方案中，Q 是 F。在式(IIb)的另一个实施方案中，Q 是 Cl。在式(IIb)的另一个实施方案中，Q 是 Br。在式(IIb)的另一个实施方案中，Q 是 I。

在一个实施方案中，化合物(IIb)中的 X 是 O。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Y 是 CF<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 T 是 OH。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Q 是 F。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Q 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Q 是 Br。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Q 是 I。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Q 是在对位。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Z 是在对位。在另一个实施方案中，化合物(IIb)中的 Y 是在对位。

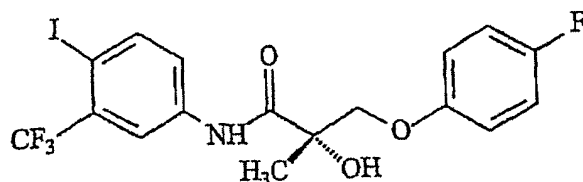
在另一个实施方案中，式 (IIb) 的化合物用以下结构表示：



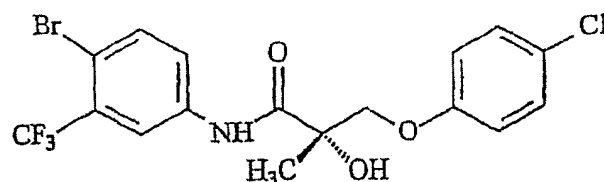
在另一个实施方案中，式 (IIb) 的化合物用以下结构表示：



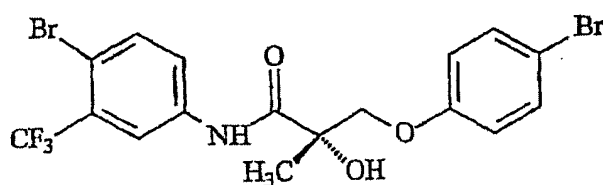
在另一个实施方案中，式 (IIb) 的化合物用以下结构表示：



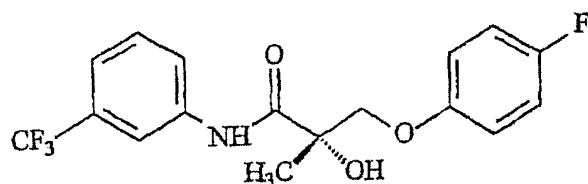
在另一个实施方案中，式 (IIb) 的化合物用以下结构表示：



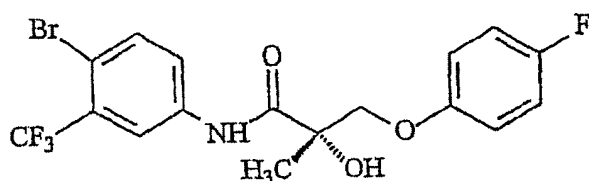
在另一个实施方案中，式 (IIb) 的化合物用以下结构表示：



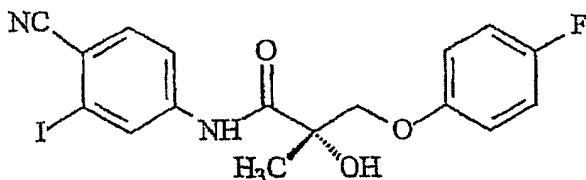
在另一个实施方案中，式 (IIb) 的化合物用以下结构表示：



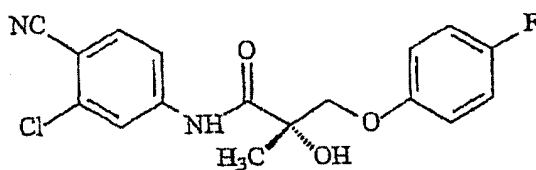
在另一个实施方案中，式 (Iib) 的化合物用以下结构表示：



在另一个实施方案中，本发明提供以下结构表示的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和/或类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体或它们的任意组合：



在另一个实施方案中，本发明提供以下结构表示的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和/或类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体或它们的任意组合：



在另一个实施方案中，任意以上式表示的 SARM 化合物是雄激素受体激动剂。

在一个实施方案中，本发明提供包含式本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合，以及合适的载体或稀释剂的组合物。

在另一个实施方案中，本发明提供包含本发明的选择性雄激素受体

调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合，以及合适的载体或稀释剂的药物组合物。

在另一个实施方案中，本发明提供一种使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合的方法，其包括以下步骤：使雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触

在另一个实施方案中，本发明提供一种抑制个体中精子发生的方法，其包括以下步骤：使所述个体的雄激素受体与有效抑制精子产生的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种使男性个体避孕的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效抑制所述个体精子产生从而导致所述个体避孕的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种激素治疗方法，其包括以下步骤：使个体的雄激素受体与有效导致雄激素依赖性病症改变的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种激素替代治疗方法，其包括以下步骤：使个体的雄激素受体与有效导致雄激素依赖性病症改变的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗罹患与激素有关的病症的个体的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效导致雄激素依赖性病症改变的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗罹患前列腺癌的个体的方法，其包括以下步骤向所述个体给药有效治疗所述个体前列腺癌的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种预防个体中前列腺癌的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效预防所述个体前列腺癌的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种延缓罹患前列腺癌的个体中前列腺癌发展的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效延缓所述个体中前列腺癌发展的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种防止罹患前列腺癌的个体中前列腺癌复发的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效防止所述个体中前列腺癌复发的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗罹患前列腺癌的个体中前列腺癌复发的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效治疗所述个体中前列腺癌复发的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗罹患干眼病的个体中干眼病的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效治疗该个体中干眼病的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种预防个体中干眼病的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效预防该个体中干眼病的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种诱导癌细胞中凋亡的方法，其包括以下步骤：使所述癌细胞与有效导致该细胞中的凋亡的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触。

本发明新的选择性雄激素受体调节剂单独或者以药物组合物的形式可用于 a) 男性避孕；b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变以及前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质

疏松、情绪和认知改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼病；f) 口服雄激素替代治疗；g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞中的凋亡。

本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物提供相对于类固醇雄激素治疗而言的显著进步。数种本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物对雄激素受体具有非甾族配体的促雄性和合成代谢活性。本发明其它的选择性雄激素受体调节剂化合物对雄激素受体具有意外的非甾族配体的抗雄激素活性。因此，用本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物进行的治疗将不伴随严重的副作用、不方便的给药方式或高成本，而仍具有口服生物利用度、不与其它甾族受体发生交叉反应以及长生物半衰期的优点。

## 附图说明

通过以下详细说明并结合附图，将更加全面地理解和评价本发明，其中：

图 1: 化合物 1-4 的促雄性和合成代谢活性。大鼠未经治疗(完整对照)，经阉割(0 mg/天对照)，或者用 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天化合物 1 (图 1A)、化合物 2 (图 1B)、化合物 3 (图 1C) 或化合物 4 (图 1D) 治疗，然后测定雄激素敏感组织(前列腺、精囊和肛提肌)的重量。

图 2: 化合物 5 的促雄性和合成代谢活性。大鼠未经治疗(完整对照)，经阉割(0 mg/天对照)，或者用 0.1、0.25、0.5、0.75 和 1.0 mg/天化合物 5 治疗，然后测定雄激素敏感组织(前列腺、精囊和肛提肌)的重量。

图 3: 化合物 6 在大鼠中的促雄性和合成代谢活性。大鼠未经治疗(完整对照)，经阉割(0 mg/天对照)，用 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天丙酸睾酮 (TP) 治疗，或者用 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天化合物 6 治疗，

然后测定雄激素敏感组织(前列腺、精囊和肛提肌)的重量。

图 4: 化合物 1 在大鼠中的促雄性和合成代谢活性。大鼠未经治疗(完整对照), 经阉割(0 mg/天对照), 用 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天丙酸睾酮 (TP) 治疗, 或者用 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天化合物 1 治疗, 然后测定雄激素敏感组织(前列腺、精囊和肛提肌)的重量。

图 5: 化合物 1 和化合物 21 对 LH 水平的影响。

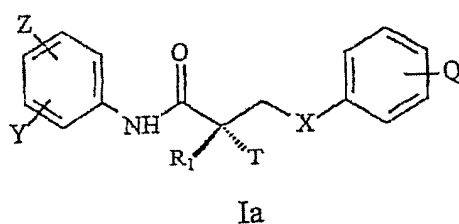
图 6: 化合物 1 和化合物 21 对 FSH 水平的影响。

图 7: 化合物 21 的合成路线。

## 具体实施方式

在一个实施方案中, 本发明提供雄激素受体靶向剂(ARTA)。该药物为一新的亚类化合物, 它们的选择性雄激素受体调节剂(SARM)。已发现几种 SARM 化合物对雄激素受体具有意外的非甾族配体的促雄性和合成代谢活性。已发现其它 SARM 化合物对雄激素受体具有意外的非甾族配体的抗雄激素活性。SARM 化合物单独或作为组合物用于 a) 男性避孕; b) 治疗多种与激素有关的病症, 例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症, 如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变以及前列腺癌; c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症, 如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、情绪和认知改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌; d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症; e) 预防和/或治疗干眼病; f) 口服雄激素替代治疗; g) 降低前列腺癌的发病率, 阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退; 和/或 h) 诱导癌细胞中的凋亡。

在一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物:



其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>; 或

Z 和 Y 与它们所连接的苯环一起形成稠合的二环碳环或杂环环系;

Q 是 F、Cl、Br 或 I;

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

R<sub>1</sub> 是 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>;

条件是: 当 Q 是 F 时, Z 不是 NO<sub>2</sub>。

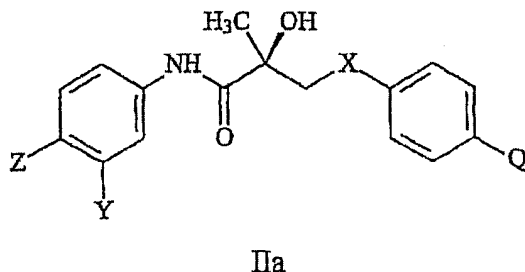
在一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的类似物。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的异构体。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的衍生物。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的药品。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的水合物。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的杂质。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的前药。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的多晶形物。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的晶体。在另一个实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物的类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、

药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体的任意组合。

在式(Ia)的一个实施方案中，Q是F。在式(Ia)的另一个实施方案中，Q是Cl。在式(Ia)的另一个实施方案中，Q是Br。在式(Ia)的另一个实施方案中，Q是I。

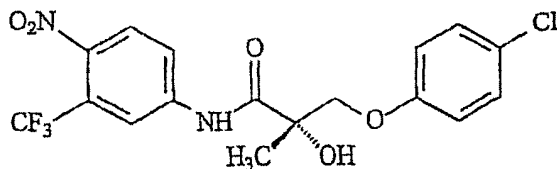
在一个实施方案中，化合物(Ia)中的X是O。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的Z是NO<sub>2</sub>。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的Z是CN。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的Z是NO<sub>2</sub>，其条件是Q不为F。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的Y是CF<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的T是OH。在另一个实施方案中，化合物(IIa)中的R<sub>1</sub>是CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的Q是在对位。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的Z是在对位。在另一个实施方案中，化合物(Ia)中的Y是在对位。

在另一个实施方案中，式(Ia)的化合物用以下式(IIa)的结构表示：

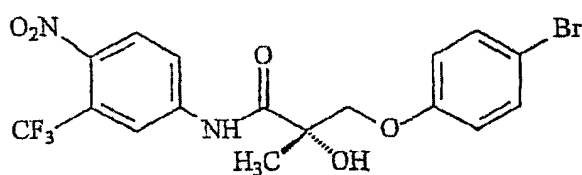


其中Z、Y和Q都如以上式(Ia)所定义。

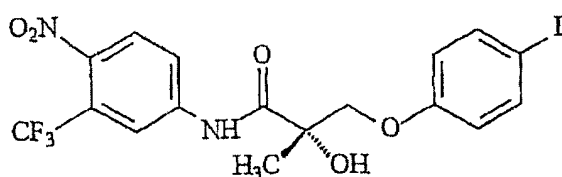
在另一个实施方案中，式(Ia)的化合物用以下结构表示：



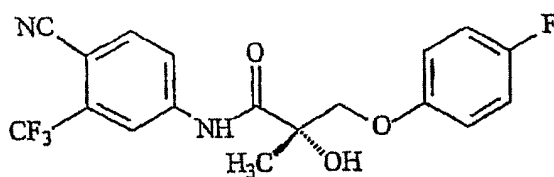
在另一个实施方案中，式(Ia)的化合物用以下结构表示：



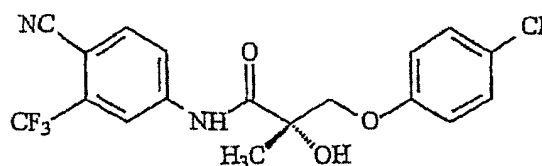
在另一个实施方案中，式 (Ia) 的化合物用以下结构表示：



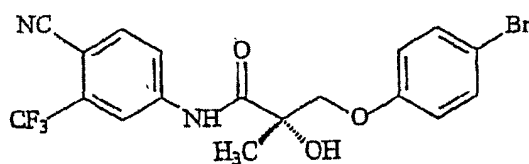
在另一个实施方案中，式 (Ia) 的化合物用以下结构表示：



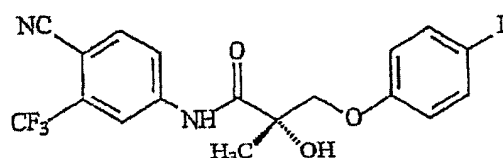
在另一个实施方案中，式 (Ia) 的化合物用以下结构表示：



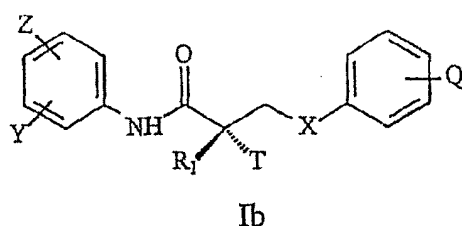
在另一个实施方案中，式 (Ia) 的化合物用以下结构表示：



在另一个实施方案中，式 (Ia) 的化合物用以下结构表示：



在另一个实施方案中,本发明进一步提供式(Ib)的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物:



其中

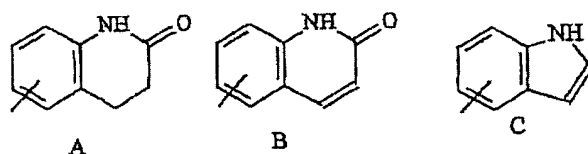
X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 H、F、Cl、Br 或 I;

Y 是 CF<sub>3</sub>、I、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>;

Q 是烷基、F、I、Br、Cl、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、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHR、NHCONR<sub>2</sub>、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH<sub>3</sub>、NHCSCF<sub>3</sub>、NHCSR、NHCSNH<sub>2</sub>、NHCSNHR、NHCSNR<sub>2</sub>、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; 或者 Q 与其所连接的苯环一起形成以下结构 A、B 或 C 表示的稠合环系:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及



$R_1$  是  $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、或  $CF_2CF_3$ 。

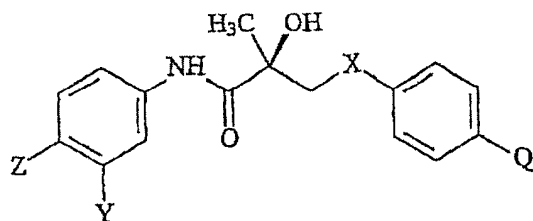
在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的类似物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的异构体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的代谢物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的衍生物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的药品。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的水合物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的杂质。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的前药。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的多晶形物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的晶体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ib) 化合物的类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在式(Ib)的一个实施方案中，Q 是 F。在式(Ib)的另一个实施方案中，Q 是 Cl。在式(Ib)的另一个实施方案中，Q 是 Br。在式(Ib)的另一个实施方案中，Q 是 I。

在一个实施方案中，化合物(Ib)中的 X 是 O。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Y 是  $CF_3$ 。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 T 是 OH。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的  $R_1$  是  $CH_3$ 。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Q 是 F。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Q 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Q 是 Br。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Q 是 I。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Q 是在对位。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Z 是在对位。在另一个实施方案中，化合物(Ib)中的 Y 是在对位。

在另一个实施方案中，式 (Ib) 的化合物用以下式 (IIb) 的结构表

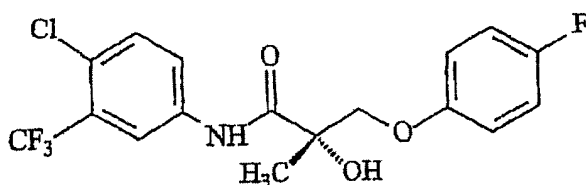
示:



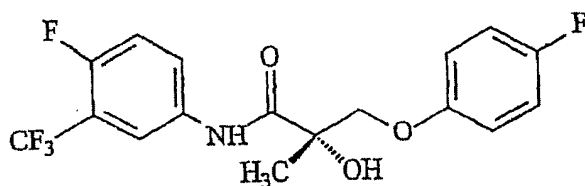
Ib

其中 Z、Y 和 Q 都如以上式 (Ib) 所定义。

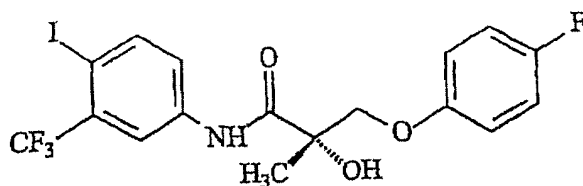
在另一个实施方案中, 式 (Ib) 的化合物用以下结构表示:



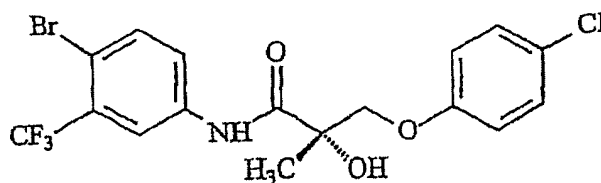
在另一个实施方案中, 式 (Ib) 的化合物用以下结构表示:



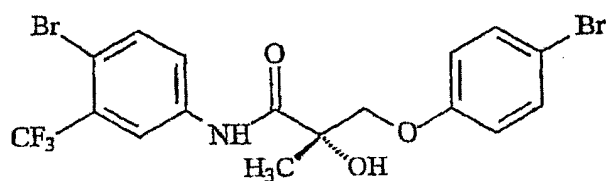
在另一个实施方案中, 式 (Ib) 的化合物用以下结构表示:



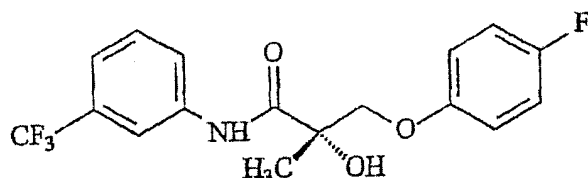
在另一个实施方案中, 式 (Ib) 的化合物用以下结构表示:



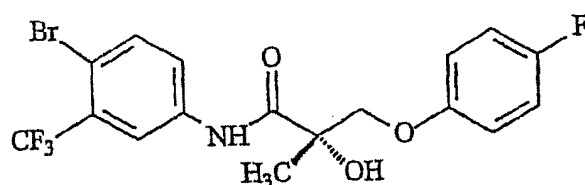
在另一个实施方案中, 式 (Ib) 的化合物用以下结构表示:



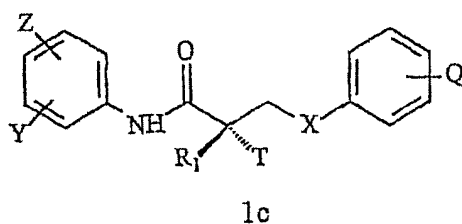
在另一个实施方案中，式 (Ib) 的化合物用以下结构表示：



在另一个实施方案中，式 (Ib) 的化合物用以下结构表示：



在一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物：



其中

X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR；

Z 是 NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 是 F、Cl、Br 或 I

Q 是 F、Cl、Br 或 I；

R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或OH；以及

R<sub>1</sub> 是 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>。

在一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的类似物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的异构体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的代谢物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的衍生物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的药品。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的水合物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的杂质。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的前药。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的多晶形物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的晶体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Ic) 化合物的类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体的任意组合。

在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 F。在式(Ic)的另一个实施方案中，Y 是 Cl。在式(Ic)的另一个实施方案中，Y 是 Br。在式(Ia)的另一个实施方案中，Y 是 I。在式(Ic)的另一个实施方案中，Q 是 F。在式(Ic)的另一个实施方案中，Q 是 Cl。在式(Ic)的另一个实施方案中，Q 是 Br。在式(Ia)的另一个实施方案中，Q 是 I。

在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 F 而 Z 是 F。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 F 而 Z 是 Cl。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 F 而 Z 是 Br。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 F 而 Z 是 I。

在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 Cl 而 Z 是 F。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 Cl 而 Z 是 Cl。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 Cl 而 Z 是 Br。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 Cl 而 Z 是 I。

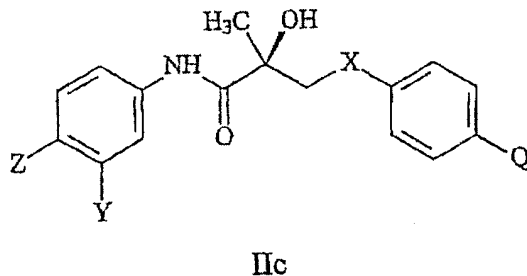
在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 Br 而 Z 是 F。在式(Ic)的一个实施

方案中，Y 是 Br 而 Z 是 Cl。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 Br 而 Z 是 Br。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 Br 而 Z 是 I。

在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 I 而 Z 是 F。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 I 而 Z 是 Cl。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 I 而 Z 是 Br。在式(Ic)的一个实施方案中，Y 是 I 而 Z 是 I。

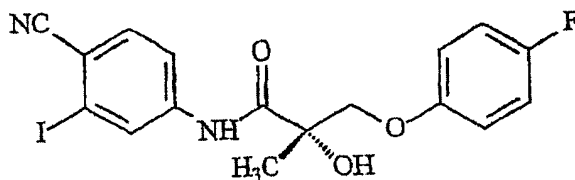
在一个实施方案中，化合物(Ic)中的 X 是 O。在另一个实施方案中，化合物(Ic)中的 Z 是 NO<sub>2</sub>。在另一个实施方案中，化合物(Ic)中的 Z 是 CN。在另一个实施方案中，化合物(Ic)中的 T 是 OH。在另一个实施方案中，化合物(Ic)中的 R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(Ic)中的 Q 是在对位。在另一个实施方案中，化合物(Ic)中的 Z 是在对位。在另一个实施方案中，化合物(Ic)中的 Y 是在对位。

在另一个实施方案中，式 (Ic) 的化合物用以下式 (IIc) 的结构表示：

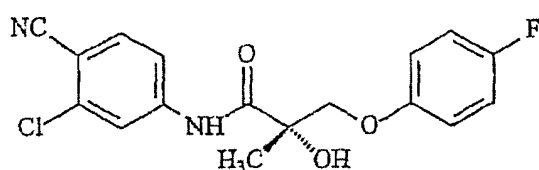


其中 Z、Y 和 Q 都如以上式 (Ic) 所定义。

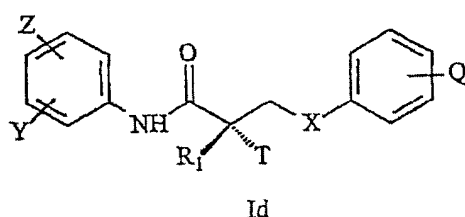
在另一个实施方案中，式 (Ic) 的化合物用以下结构表示：



在另一个实施方案中，式 (Ic) 的化合物用以下结构表示：



在一个实施方案中, 本发明进一步提供式(Id)的结构表示的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物:



其中

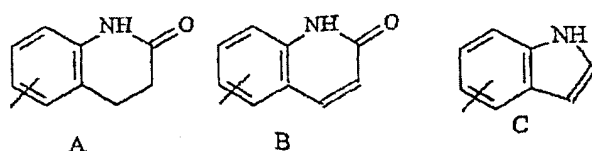
X 是 O、CH<sub>2</sub>、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 是 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、或 NHCOR;

Z 是 H、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 是 CF<sub>3</sub>、F、Br、Cl、CN、CR<sub>3</sub> 或 SnR<sub>3</sub>;

Q 是烷基、F、I、Br、Cl、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、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHR、NHCONR<sub>2</sub>、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH<sub>3</sub>、NHCSCF<sub>3</sub>、NHCSR、NHCSNH<sub>2</sub>、NHCSNHR、NHCSNR<sub>2</sub>、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; 或者 Q 与其所连接的苯环一起形成以下结构 A、B 或 C 表示的稠合环系:



R 是烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 以及

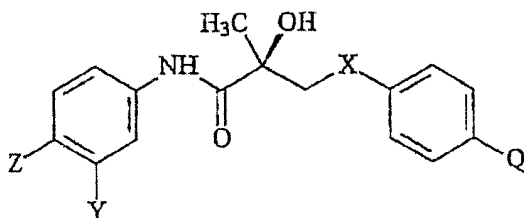
$R_1$  是  $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、或  $CF_2CF_3$ 。

在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的类似物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的异构体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的代谢物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的衍生物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的药品。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的水合物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的杂质。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的前药。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的多晶形物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的晶体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (Id) 化合物的类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在一个实施方案中，化合物(Id)中的 X 是 O。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Z 是  $NO_2$ 。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Z 是 CN。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Z 是 H。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Z 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Z 是 Br。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Z 是 F。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Z 是 I。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Y 是  $CF_3$ 。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Y 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Y 是 Br。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Y 是 F。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Y 是 I。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Q 是  $NHCOCH_3$ 。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Q 是 F。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Q 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Q 是 Br。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 Q 是 I。

在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 T 是 OH。在另一个实施方案中，化合物(Id)中的 R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>。

在另一个实施方案中，式 (Id) 的化合物用以下式 (IId) 的结构表示：



其中 Z、Y 和 Q 都如以上式 (Id) 所定义。

在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的类似物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的异构体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的代谢物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的衍生物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的药品。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的水合物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的杂质。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的前药。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的多晶形物。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的晶体。在另一个实施方案中，本发明提供式 (IId) 化合物的类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、杂质、前药、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在一个实施方案中，化合物(IId)中的 X 是 O。在另一个实施方案中，化合物(IId)中的 Z 是 NO<sub>2</sub>。在另一个实施方案中，化合物(IId)中的 Z 是 CN。在另一个实施方案中，化合物(IId)中的 Z 是 H。在另一个实施方案中，化合物(IId)中的 Z 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(IId)中的 Z



是 Br。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Z 是 F。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Z 是 I。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Y 是 CF<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Y 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Y 是 Br。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Y 是 F。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Y 是 I。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Q 是 NHCOCH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Q 是 F。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Q 是 Cl。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Q 是 Br。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 Q 是 I。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 T 是 OH。在另一个实施方案中，化合物(IIId)中的 R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>。

取代基 Z 和 Y 可在携带这些取代基的环（以下称为“A 环”）的任意位置上。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，而取代基 Y 在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Z 是 NO<sub>2</sub> 并在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Z 是 CN 并在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Z 是 F 并在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Z 是 Cl 并在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Z 是 Br 并在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Z 是 I 并在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Z 是 H。在另一个实施方案中，取代基 Y 是 CH<sub>3</sub> 并在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Y 是 F 并在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Y 是 Cl 并在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Y 是 Br 并在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Y 是 I 并在 A 环的间位。

在另一个实施方案中，Z 或 Y 与其所连接的苯环形成稠合的二环碳环或杂环环系，例如但不限于：萘基、喹啉基、嘧啶基等。

取代基 Q 可在携带这些取代基的环（以下称为“B 环”）的任意位置上。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 是 F 并在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 是 Cl 并在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 是 Br 并在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 是 I 并在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 是  $\text{NHCOCH}_3$  并在 B 环的对位。

取代基 R 在此定义为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基、或氰基 (OH)。

“烷基”基团是指饱和脂肪烃，包括直链烷基、支链烷基和环烷基。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。烷基可以未被取代或者被一个或多个选自以下的基团取代：卤素（如 F、Cl、Br 或 I）、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、硫代和硫代烷基。

“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子如 F、Cl、Br 或 I 取代的以上定义的烷基。卤素是指元素周期表第 VII 族中的元素，例如 F、Cl、Br 或 I。

“芳基”是指具有至少一个碳环芳香基团或杂环芳香基团的芳香基团，其可以未被取代或者被一个或多个选自以下的基团取代：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、羧基或硫代或硫代烷基。芳环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、吡啶基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基等。

“羟基”基团指 OH 基团。“烯基”基团指具有至少一个碳-碳双键的基团。

“芳基烷基”基团指与芳基连接的烷基，其中烷基和芳基如以上定义。芳基烷基的实例是苄基。

如本文考虑，本发明涉及 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 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 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 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 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 SARM 化合物的药学可接受的盐的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的药品的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及 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 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 SARM 化合物的前药的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的多晶形物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的晶体物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及本发明的 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、多晶形物或晶体的任意组合的应用。

如本文定义，术语“异构体”包括但不限于光学异构体和类似物、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 化合物的不同光学异构体的应用。本领域技术人员将认识到，本发明的 SARM 化合物含有至少一个手性中心。因此，用于本发明方法中的 SARM 化合物可以光学活性或外消旋形式存在或分离。一些化合物还可以表现同质多晶。应该理解，本发明包括任何外消旋、光学活性、多晶型物或立体异构形式或它们的混合物，这些形式具有用于治疗本文所述的与雄激素有关的病症的性质。在一个实施方案中，SARM 化合物是纯(R)-异构体。在另一个实施方案中，SARM 化合物是纯(S)-异构体。在另一个实施方案中，SARM 化合物是(R)和(S)异构体的混合物。在另一个实施方案中，SARM 化合物是包

含等量(R)和(S)异构体的外消旋混合物。本领域中已知如何制备光学活性形式(例如,通过重结晶技术拆分外消旋形式,通过由光学活性原料合成,通过手性合成,或者通过使用手性固定相进行色谱分离)。

本发明包括氨基取代的化合物与有机和无机酸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。药学可接受的盐还可以通过用无机碱如氢氧化钠处理酚化合物而从其制备。而且,用脂肪和芳香羧酸如乙酸和苯甲酸酯可以制备酚化合物的酯。

本发明还包括 SARM 化合物的衍生物。术语“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。术语“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 SARM 化合物的代谢物。术语“代谢物”是指由另一种物质通过代谢或代谢过程产生的任何物质。

本发明还包括 SARM 化合物的药品。术语“药品”是指适于药用的组合物(药物组合物),如本文定义。

本发明还包括 SARM 化合物的前药。术语“前药”是指通过诸如水解、酯化、脱酯化、活化、成盐等反应而能够在体内转化为生物活性剂的物质。

本发明还包括 SARM 化合物的晶体。本发明还包括 SARM 化合物的多晶型物。术语“晶体”是指晶体形态的物质。术语“多晶型物”是指一种特征晶体形态的物质,其具有特征的物理性质如 X 射线衍射、IR 光谱、熔点等。

### **选择性雄激素调节剂化合物的生物活性**

选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物是新的一类雄激素受体靶向剂(ARTA),如上所述它们可以用于 a) 男性避孕; b) 治疗多种与激

素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变以及前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、情绪和认知改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼病；f) 口服雄激素替代治疗；g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞中的凋亡。

如本文所用，细胞外信号分子受体统称为“细胞信号受体”。许多细胞信号受体是细胞表面上的跨膜蛋白；当它们结合细胞外信号分子(即配体)时，它们激活以产生改变细胞行为的细胞内信号级联。相反，在某些情况下，受体在细胞内，且信号配体必须进入细胞来激活它们；因此这些信号分子必须足够小和疏水，以扩散穿过细胞的质膜。

类固醇激素是小疏水分子的一个实例，其直接扩散穿过靶细胞的质膜并与细胞内细胞信号受体结合。这些受体在结构上相关，并构成细胞内受体超家族(或类固醇激素受体超家族)。类固醇激素受体包括孕酮受体、雌激素受体、雄激素受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体。本发明特别地涉及雄激素受体。

除了配体与受体结合之外，可以将受体阻断以阻止配体结合。当物质与受体结合时，物质的三维结构以球和槽的构型适合由受体三维结构形成的空间。球与槽适合得越好，其保持越紧密。这种现象称为亲合力。如果物质的亲合力大于原始的激素，它将与激素竞争并更频繁地与结合部位结合。一旦结合，信号可以通过受体送达细胞内，导致细胞以某种方式应答。这称为激活。一旦激活，则激活的受体直接调节特定基因的转录。但是该物质和受体可能具有某些除亲合力之外的属性，以激活细

胞。物质的原子和受体的原子之间的化学键可能形成。在某些情况下，这导致受体构型改变，从而足以启动激活过程(称为信号转导)。

在一个实施方案中，本发明涉及作为激动剂化合物的选择性雄激素受体调节剂化合物。受体激动剂是与受体结合并将其激活的物质。因此，在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物用于与甾族激素受体结合并激活之。在一个实施方案中，本发明的激动剂化合物是与雄激素受体结合的激动剂。在另一个实施方案中，该化合物对雄激素受体具有高亲和力。在另一个实施方案中，该激动剂化合物还具有合成代谢活性。在另一个实施方案中，本发明提供对雄激素受体具有非甾族化合物的激动和合成代谢活性的选择性雄激素调节剂化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及作为拮抗剂化合物的选择性雄激素受体调节剂化合物。受体拮抗剂是与受体结合并使其失活的物质。因此，在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物用于与类固醇激素受体结合并使其失活。在一个实施方案中，本发明的拮抗剂化合物是与雄激素受体结合的拮抗剂。在另一个实施方案中，该化合物对雄激素受体具有高亲和力。

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物可以被归类为部分 AR 激动剂/拮抗剂。SARM 化合物在某些组织中是 AR 激动剂，导致 AR-反应性基因转录增加(例如肌肉合成代谢作用)。在其它组织中，这些化合物用作 AR 抑制剂，以阻止天然雄激素的激动作用。

确定本发明的化合物是 AR 激动剂还是拮抗剂的测定法对本领域技术人员来说是已知的。例如，AR 激动活性可以通过采用重量测定而监测 SARM 化合物保持和/或刺激含有 AR 的组织如前列腺和精囊的生长的能力来确定。AR 拮抗活性可以通过监测 SARM 化合物抑制含 AR 组织的生长的能力来确定。

本发明的化合物可逆或不可逆地与雄激素受体结合。在一个实施方案中，雄激素受体是哺乳动物的雄激素受体。在另一个实施方案中，雄

激素受体是人的雄激素受体。在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物可逆地与哺乳动物，例如人的雄激素受体结合。化合物与受体可逆结合是指化合物在结合后可以从受体上分离。

在另一个实施方案中，SARM 化合物与哺乳动物（例如人）的雄激素受体不可逆地结合。因此，在一个实施方案中，本发明的化合物可以含有允许将雄激素受体烷基化(即共价键形成)的官能团(例如亲合力标记物)。因此，在这种情况下，该化合物是与受体不可逆结合的烷基化剂，因而不能被类固醇，如内源性配体 DHT 和睾酮取代。“烷基化剂”在本文中定义为将细胞组分，如 DNA、RNA 或酶烷基化(形成共价键)的试剂。它是一种高活性的化学物质，其将烷基引入生物活性分子，从而阻止它们正确的功能。烷基化部分是与细胞组分中的亲核部分相互作用的亲电子基团。

根据本发明的一个实施方案，提供了通过使受体与 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合在有效地导致选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合的条件下接触而使本发明的 SARM 化合物与雄激素受体结合的方法。选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体的结合能使本发明的化合物用作男性避孕药和用于许多激素治疗。激动剂化合物与雄激素受体结合并将其激活。拮抗剂化合物与雄激素受体结合并使其失活。激动剂或拮抗剂化合物的结合是可逆或不可逆的。

根据本发明的另一个实施方案，提供了通过使个体的雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合并抑制精子发生的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触而抑制个体中精子发生的方法。

根据本发明的另一个实施方案，提供了使男性个体避孕的方法，其

包括以下步骤：向该个体给药有效抑制该个体精子产生从而导致该个体避孕的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

根据本发明的另一个实施方案，提供了患者(即罹患雄激素依赖性病症的患者)的激素治疗方法，其包括使患者的雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合并改变雄激素依赖性病症的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触。

根据本发明的另一个实施方案，提供了患者的激素替代治疗方法，其包括使患者的雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合并改变雄激素依赖性病症的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触。

根据本发明的另一个实施方案，提供了治疗患有与激素有关的病症的个体的方法，其包括向该个体给药有效地使 SARM 化合物与雄激素受体结合并改变雄激素依赖性病症的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

可以根据本发明治疗的雄激素依赖性病症包括与衰老有关的病症，如性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、红细胞生成、骨质疏松和任何其它后来确定的依赖于低雄激素(例如睾酮)水平的病症。

根据另一个实施方案，本发明提供一种治疗罹患前列腺癌的个体的方法，其包括以下步骤向所述个体给药有效治疗所述个体前列腺癌的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它



们的任意组合。

根据另一个实施方案，本发明提供一种预防个体中前列腺癌的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效预防所述个体前列腺癌的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

根据另一个实施方案，本发明提供一种延缓罹患前列腺癌的个体中前列腺癌发展的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效延缓所述个体中前列腺癌发展的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

根据另一个实施方案，本发明提供一种防止罹患前列腺癌的个体中前列腺癌复发的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效防止所述个体中前列腺癌复发的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

根据另一个实施方案，本发明提供一种治疗罹患前列腺癌的个体中前列腺癌复发的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效治疗所述个体中前列腺癌复发的量的本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

而且，雄激素受体的刺激促进泪液产生，因此本发明的 SARM 化合物可以用于治疗干眼病。因此，根据另一个实施方案，本发明提供一种治疗罹患干眼病的个体中干眼病的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效治疗该个体中干眼病的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

根据另一个实施方案，本发明提供一种预防个体中干眼病的方法，其包括以下步骤：向所述个体给药有效预防该个体中干眼病的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合。

在另一个实施方案中，本发明提供一种诱导癌细胞中凋亡的方法，其包括以下步骤：使所述癌细胞与有效导致该细胞中的凋亡的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/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、多晶形物或晶体或它们的任意组合接触。

如本文定义，“接触”是指在试管、烧瓶、组织培养物、芯片、阵列、平板、微板、毛细管等中将本发明的 SARM 化合物引入含有酶的样品中，并在足以允许 SARM 与酶结合的温度和时间下温育。用于使样品与 SARM 或其它特异性结合组分接触的方法对本领域技术人员来说是已知的，并可以根据要进行的测定方案的类型来选择。温育方法也是标准的，且对本领域技术人员来说是已知的。

在另一个实施方案中，术语“接触”是指将本发明的 SARM 化合物引入接受治疗的个体中，并使该 SARM 化合物与雄激素受体在体内接触。

如本文所用，术语“性欲”是指性欲望。

如本文所用，术语“勃起”是指能够勃起。勃起组织是能够大幅扩大并通过其所含的大量血管的膨胀而变硬的组织。

“性腺机能减退”是由异常的性腺功能活性降低导致或以其为特征的病症，生长和性发育延迟。“骨质减少”指骨钙化或密度降低。这是包括所有可见这种病症的骨骼系统的术语。

“骨质疏松”指由于钙和骨蛋白丧失而导致的骨变细和骨量减小。骨质疏松使人易于骨折，并且骨折经常治愈缓慢或者难以治愈。未加抑制的骨质疏松可能导致姿势改变、身体异常和灵活性降低。

“BPH (良性前列腺增生)”是前列腺的非恶性增大，并且是在任何内部器官中所见的最常见的非恶性增生性异常，并且是成年男性病态的主要原因。年龄超过 50 岁的男性的 BPH 发病率超过 75%，到 80—90 岁时发病率达到 88%。BPH 通常导致横穿前列腺的尿道部分(前列腺尿道)的缓慢挤压。这导致患者经常急切地排尿，因为膀胱排空不完全和急切排尿。尿流的阻塞还可能导致一般缺乏排尿控制，包括希望时开始排尿的困难和阻止尿流的困难，因为不能从膀胱中排空尿液，该病症称为溢出性尿失禁，它可能导致尿路梗阻和排尿失败。

“认知”指认识的过程，特别是知道、认知、思考、学习和判断的过程。认知与心理学、语言学、计算机科学、神经科学、数学、行为学和哲学有关。术语“情绪”指脾气或精神状态。本文考虑的改变是指认知和/或情绪的任何积极或消极变化。

术语“抑郁”指涉及身体、心情和思想的疾病，它影响人的吃饭、睡眠的方式以及自我感觉和对于物体思考的方式。抑郁的征候和病症包括丧失活动兴趣、丧失食欲或吃得过多、丧失表情、空虚、感觉绝望、悲观、罪恶或无助、社会退缩、疲劳、睡眠失调、注意力集中困难、记忆困难或决定困难、坐立不安、易怒、头痛、消化疾病或慢性疼痛。

术语“脱发”在医学上称为秃头症，指非常常见形式的男性模式的秃顶。秃顶一般开始于头皮上的片秃，有时发展成完全秃顶，甚至丧失体毛。脱发影响男性和女性。

“贫血”指红细胞数小于正常值或血液中血红蛋白数小于正常值的病症。因此血液的负氧能力降低。患贫血的人可能感觉容易劳累和疲劳，面目苍白，产生心悸和通常变得呼吸短促。贫血由四个基本因素导致：  
a) 出血(流血)； b) 溶血(红细胞的过多破坏)； c) 红细胞产生不足；和 d) 无足够的正常血红蛋白。存在许多形式的贫血，包括发育不全贫血、苯中毒、范可尼综合征贫血、新生儿溶血性疾病、遗传性球形红细胞性贫血、铁缺乏性贫血、骨硬化症、恶性贫血、镰刀形红细胞病、地中海贫

血、脊髓发育异常综合征和多种骨髓疾病。如本文考虑，本发明的 SARM 化合物用于预防和/或治疗任一种或多种上述贫血形式。

“肥胖”指大大超过正常体重的状态。通常，如果一个人比其理想体重高出 20%，则认为他肥胖。国家健康研究所(NIH)已将肥胖准确定义为身体质量指数(BMI)为 30 或更大。肥胖经常是多因素的，基于遗传和行为因素。由肥胖导致的超重明显导致健康问题。它增加产生包括以下的多种疾病的风险：II 型(成人发作)糖尿病；高血压；中风(脑血管意外或 CVA)；心脏病发作(心肌梗塞或 MI)；心衰(充血性心衰)；癌症(某些形式如前列腺癌和结肠与直肠癌)；胆石症和胆囊疾病(胆囊炎)；痛风和痛风性关节炎；膝、髌和下背的骨关节炎(变性关节炎)；睡眠呼吸暂停(在睡眠期间不能正常呼吸，血氧减少)；和匹克威克综合征(肥胖、面红、换气不足和睡意)。如本文考虑，术语“肥胖”包括任何一种上述与肥胖有关的病症和疾病。因此，本发明的 SARM 化合物用于预防和/或治疗肥胖和任一种或多种上述与肥胖有关的病症和疾病。

“前列腺癌”是最常发生于美国男性的癌症之一，每年诊断出数十万新病例。新诊断的前列腺癌病例中有 60% 以上发现是病理上发展的，无法治愈且预后不佳。50 岁以上的男性中有 1/3 患有潜在形式的前列腺癌，其可能会被激活成威胁生命的临床前列腺癌形式。在 50 年代到 90 年代间，潜在前列腺肿瘤的发生频率每十年都显著增加，50 年代为 5.3—14%，而 90 年代为 40—80%。患有潜在前列腺癌的人的数目在所有文化、人种群和种族间相同，然而临床攻击性癌症的发生频率显著不同。这表明环境因素在激活潜在前列腺癌中可能起作用。

## 药物组合物

在一个实施方案中，本发明的治疗方法包括给药包含本发明的 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、多晶形物或晶体或它们的任意组

合，以及药理学可接受的载体的药物组合物。

如本文所用，术语“药物组合物”是指包含“有效量”的活性成分（即、本发明的 SARM 化合物）以及药理学可接受的载体或稀释剂的组合物。

如本文所用，术语“有效量”是指对于确定的病症和给药方法而言提供治疗效果的量。本发明的 SARM 化合物的“有效量”可在 1—500 mg/天的范围内。在一个实施方案中，剂量在 1—100 mg/天的范围内。在另一个实施方案中，剂量在 100—500 mg/天的范围内。在另一个实施方案中，剂量在 45—60 mg/天的范围内。在另一个实施方案中，剂量在 15—25 mg/天的范围内。在另一个实施方案中，剂量在 55—65 mg/天的范围内。在另一个实施方案中，剂量在 45—60 mg/天的范围内。SARM 化合物可以包含整个日剂量的单个剂量剂型每日给药，也可每日分为多个剂量给药，例如每日二次或每日三次。SARM 化合物也可间歇性地给药，例如每隔一天给药一次，每周给药 3 天，每周给药 4 天，每周给药 5 天等。

如本文所用，术语“治疗”包括预防性和疾病缓解性治疗。如本文中所用，术语“减少”和“抑制”共同含义理解为减轻或减少。如本文所用，术语“有利于”共同含义理解为速率增加。如本文所用，术语“促进”共同含义理解为增加。如本文所用，术语“发展”是指范围或严重程度增加、前进、生长或变差。

如本文所用，术语“给药”是指使个体与本发明的 SARM 化合物接触。如本文所用，给药可以在体外，即在试管中完成，或在体内，即在活生物体如人的细胞或组织中完成。在一个实施方案中，本发明包括向个体给药本发明的化合物。在一个实施方案中，所述个体是哺乳动物个体。在另一个实施方案中，所述个体是人。

包含 SARM 药物的药物组合物可通过本领域技术人员已知的任意方法给药于个体中，例如非胃肠道、癌旁侧(paracancerally)、经粘膜、经皮、

肌内、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内、阴道内、颅内和肿瘤内给药。

在一个实施方案中，该药物组合物为口服给药，并因此配制为适于口服给药的剂型，即固体或液体制剂。适当的固体口服剂型包括片剂、胶囊、丸剂、颗粒剂、微型片剂等。适当的液体口服剂型包括溶液、混悬液、分散剂、乳剂、油剂等。在本发明的一个实施方案中，该 SARM 化合物配制为胶囊剂型。根据该实施方案，本发明的组合物除 SARM 活性化合物以及惰性载体或稀释剂外还包含硬明胶胶囊。

此外，在另一实施方案中，该药物组合物通过液体制剂的静脉内、动脉内或肌肉内注射给药。适当的液体剂型包括溶液剂、混悬剂、分散剂、乳剂、油剂等。在一个实施方案中，该药物组合物为静脉内给药，并因此配制为适于静脉内给药的剂型。在另一实施方案中，该药物组合物为动脉内给药，并因此配制为适于动脉内给药的剂型。在另一实施方案中，该药物组合物为肌肉内给药，并因此配制为适于肌肉内给药的剂型。

此外，在另一实施方案中，该药物组合物为体表局部给药，并因此配制为适于局部给药的剂型。适当的局部用剂型包括凝胶剂、软膏、乳膏、洗液、滴剂等。对于局部给药而言，该 SARM 药物或其生理学上可耐受的衍生物如盐类、酯类、N-氧化物类等可以含有或不含药物载体的药理学可接受的稀释剂中的溶液、混悬液或乳剂的形式制备并施用。

此外，在另一实施方案中，该药物组合物以栓剂给药，如直肠栓剂或尿道栓剂。此外，在另一实施方案中，该药物组合物通过皮下埋植微型片剂给药。在另一实施方案中，该微型片剂能在一段较长的时间内控释 SARM 药物。

在另一实施方案中，该活性化合物能在囊中传递，尤其是在脂质体中(参看 Langer, *Science* 249:1527-1533(1990); Treat 等, in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Filder (eds.),

Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; 出处同上)。

本发明使用的“药物学可接受的载体和稀释剂”为本领域技术人员所熟知。该载体或稀释剂对固体剂型而言可为固体载体或稀释剂、对液体剂型而言可为液体载体或稀释剂，或它们的混合物。

固体载体 / 稀释剂包括但不限于树胶、淀粉（如玉米淀粉、预胶化淀粉）、糖（如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖）、纤维素材料（如微晶纤维素）、丙烯酸酯（如聚甲基丙烯酸酯）、碳酸钙、氧化镁、滑石或它们的混合物。

对于液体剂型而言，药物学可接受的载体可以为水溶液或非水溶液、混悬液、乳剂或油剂。非水溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇和可注射的有机酯如油酸乙酯。含水载体包括水、乙醇 / 水溶液、乳液或混悬液，包括盐水和缓冲介质。油的实例为石油、动物油、植物油或合成油，如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、葵花油和鱼肝油。

胃肠道外载体（就皮下、静脉内、动脉内或肌肉内注射而言）包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸化林格氏及不挥发性油。静脉内载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂如那些基于林格氏葡萄糖的载体等。实例为含有或不含表面活性剂以及其他药物学可接受的佐剂的无菌液体如水和油。通常，水、盐水、含水葡萄糖和相关的糖溶液，以及二醇类如丙二醇或聚乙二醇为优选的液体载体，尤其是就可注射溶液而言。油的实例为石油、动物油、植物油或合成油，如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、葵花油和鱼肝油。

另外，该组合物还可包括粘合剂（如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜尔胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮）、崩解剂（如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、二氧化硅、交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、瓜尔胶、羧甲淀粉钠）、不同 PH 和离子强度的缓冲液（如 Tris-HCl、醋酸盐、磷酸盐）、添加剂如防止吸附至表面的

白蛋白或明胶、清洁剂（如吐温 20、吐温 80、Pluronic F68、胆酸盐）、蛋白酶抑制剂、表面活性剂（如月桂基硫酸钠）、渗透促进剂、增溶剂（如：甘油、聚乙二醇）、抗氧化剂（如维生素 C、焦亚硫酸钠、丁羟茴醚）、稳定剂（如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素）、增稠剂（如卡波姆、胶态二氧化硅、乙基纤维素、瓜尔胶）、甜味剂（如阿司帕坦、柠檬酸）、防腐剂（如硫柳汞、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯类）、润滑剂（如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、月桂基硫酸钠）、助流剂（如胶态二氧化硅）、增塑剂（如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯）、乳化剂（如卡波姆、羟丙基纤维素、月桂基硫酸钠）、聚合包衣材料（如泊洛沙姆或 poloxamines）、包衣及成膜材料（如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯）和 / 或佐剂。

在一个实施方案中，此处提供的药物组合物为控释组合物，即其中 SARM 化合物在给药之后一定时间段期间释放的组合物。控释或缓释组合物包括亲脂性储库（如脂肪酸、蜡类、油类）中的剂型。在另一实施方案中，该组合物为速释组合物，即其中所有 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，该药物组合物可于控释系统内传递。例如，该药物可以静脉输注、可植入渗透泵、透皮贴片、脂质体或其它给药方式给药。在一个实施方案中，可使用泵（参看 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)）。在另一实施方案中，可使用聚合材料。在另一实施方案中，可将该控释系统置于靠近给药靶向处如大脑，这样便只需部分全身剂量（参看如 Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)）。Langer 在综述中讨论了其它的控释系统（*Science* 249: 1527-1533 (1990)）。

该组合物还可包括将活性物质结合到聚合物如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝胶等的颗粒制剂之中或之上，或结合到脂质体、微乳、微团、单层



或多层囊、红细胞影或球形体之上。该组合物可影响物理状态、溶解度、稳定性、体内释放速率以及体内清除速率。

本发明还包括以聚合物（如泊洛沙姆或 poloxamines）包衣的颗粒组合物，以及结合到抗体以对抗组织特异性受体、配体或抗原的化合物或结合到组织特异性受体的配体上的化合物。

本发明还包括通过以水溶性聚合物如聚乙二醇、聚乙二醇与聚丙二醇的共聚物、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共价结合改性的化合物。已知该改性化合物经静脉注射后在血液中的半衰期显著大于相应的未改性化合物的半衰期（Abuchowski 等, 1981, Newmark 等, 1982; 以及 Katre 等, 1987）。这种改性还可增加化合物在水溶液中的溶解度、消除聚集现象、提高该化合物的物理及化学稳定性、以及大大减少该化合物的免疫原性和反应性。结果，可通过将该聚合物-化合物的加成物以低于未修饰的化合物的频率或剂量给药而达到所需的体内生物活性。

包含活性成分的药物组合物的制备为本领域所熟知，例如可通过混合、制粒或成片工艺。该活性治疗成分经常与药物学可接受且与活性成分相容的赋形剂相混合。对于口服给药而言，该 SARM 药物或其生理学上可耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等与口服给药惯用的添加剂如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂相混合，并通过常规的方法转化为适于给药的剂型如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊，水、醇或油溶液。对于胃肠道外给药而言，该 SARM 药物或其生理学上可耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等在需要时可以与此处惯用且适宜的物质如增溶剂等一同转化为溶液剂、混悬剂或乳剂。

活性成分可以配制成经中和的药物学可接受的盐形式的组合物。药物学可接受的盐包括加酸成盐：（与多肽或抗体分子的游离氨基形成），该盐由无机酸如盐酸或磷酸，或有机酸如醋酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成。由游离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-乙胺乙醇、组氨酸、普鲁卡因等衍生而成。

对于医药用途而言，该 SARM 化合物的盐为药理学可接受的盐。然而，其它的盐类也可用于本发明化合物或其药理学可接受的盐的制备。本发明化合物适当的药理学可接受的盐包括加酸成盐，其可通过将本发明化合物的溶液与药理学可接受的酸的溶液混合而成。该药理学可接受的酸例如可为盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、或磷酸。

在一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物作为单一的有效成分给药。然而，本发明的范围还涵盖以下方法：用于 a) 男性避孕； b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症； c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症； d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症； e) 预防和/或治疗干眼病； f) 口服雄激素替代治疗； g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞中的凋亡，其包括联合给药该 SARM 化合物与一种或更多种治疗药物。这些治疗药物包括但不限于 LHRH 类似物、可逆性抗雄激素物质、抗雌激素物质、抗癌药、5- $\alpha$  还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、孕酮或通过其它核激素受体起作用的药物。

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化合物以及 LHRH 类似物的组合及药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及可逆性抗雄激素物质的组合及药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及抗雌激素物质的组合及药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及抗癌药的组合及药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及 5- $\alpha$  还原酶抑制剂的组合及药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及

芳香酶抑制剂的组合及药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及孕酮的组合及药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及通过其它核激素受体起作用的药物的组合物及药物组合物。

提供以下实施例以更充分地例示本发明的优选实施方案。但是，它们不应被理解为是对本发明宽保护范围的限制。

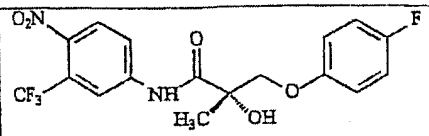
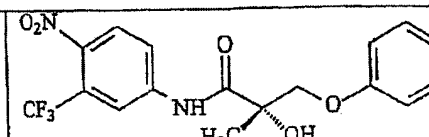
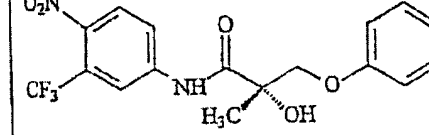
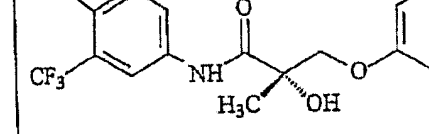
## 实验详述部分

### 实施例 1

#### 化合物 1-4 的促雄性和合成代谢活性

测定所选 B 环被 F 化、Cl 化、Br 化或 I 化的 SARM 化合物的结合亲和性，并示于表 1 中：

表 1

名称	结构	MW	RBA(%)	Ki
1		402.3	26.4	2.3±0.006
2		419	7.6	8.6±1.2
3		462	5.3	12.6±1.8
4		510	2.7	23±1.6

## 实验方法

**动物.** 未成熟的雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 重 90-100 g, 购自 Harlan Biosciences (Indianapolis, IN)。将动物保持在 12 小时明-暗周期中, 随意获取食物和水。动物实验方案得到 Institutional Laboratory Animal Care and Use Committee 的审阅和批准。

**研究设计.** 将大鼠随机分配到治疗组。开始药物治疗前一天, 将动物从笼中单个取出, 称重, 并用腹膜内氯胺酮/赛拉嗪(87/13 mg/kg; 约 1 mL/kg)麻醉。当适度麻醉时(即对于掐捏脚趾无反应), 在动物耳部做标记以便于识别。然后, 将动物放在无菌垫上, 用聚烯吡酮碘和 70%乙醇洗净它们的腹部和阴囊。沿中线切开阴囊, 除去睾丸, 在手术除去各睾丸前, 用无菌缝合线结扎睾丸上组织。用无菌不锈钢创缘夹闭合手术伤口部位, 用聚烯吡酮碘清洁该部位。使动物在无菌台上苏醒(直至能够站立), 然后放回它们的笼中。

二十四小时后, 用氯胺酮/赛拉嗪将动物再麻醉, 将一个或多个 Alzet 渗透泵(2002 型)皮下置入肩胛区。在这种情况下, 肩胛区经剃毛和清洁(聚烯吡酮碘和乙醇), 使用无菌解剖刀产生小切口(1 cm)。插入渗透泵, 用无菌不锈钢创缘夹闭合伤口。使动物苏醒并回到它们的笼中。渗透泵含有溶解在聚乙二醇 300 (PEG300)中的适宜治疗剂。在植入前一天, 用适宜的溶液充满渗透泵。每日监测动物对药物治疗的急性毒性征象(例如嗜睡、皮毛粗糙)。

**药物治疗** 14 天后, 用氯胺酮/赛拉嗪麻醉大鼠。然后, 在麻醉下通过放血处死动物。经腹主动脉穿刺采集血样, 供全血细胞分析之用。将部分血置于单独的管中, 在 12000 g 下离心 1 分钟, 取出血浆层并冷冻于 -20℃。取出前列腺腹叶、精囊、肛提肌、肝、肾、脾、肺和心脏, 剔除周围组织, 称重, 并放入含有 10%中性缓冲福尔马林的小瓶中。将保存的组织送至 GTx, Inc.进行组织病理学分析。

为了数据分析, 将所有器官的重量归一化为体重, 并通过单因素

ANOVA 分析任何统计学显著性差异。将前列腺和精囊的重量用作评价促雄性活性的指标，而将肛提肌重量用于评价合成代谢活性。

## 结果

给药 14 天后，检测阉割大鼠模型中化合物 1—4 的促雄性和合成代谢活性。结果示于图 1A—D 中，是相对于完整对照(未阉割，未治疗)的百分数。0 mg/天代表阉割对照(阉割，未治疗)。

如图 1 所示，在阉割大鼠中，由于内源雄激素产生的消除，前列腺、精囊和肛提肌的重量显著降低。用更高剂量的化合物 1—4 治疗（分别为图 1A—D）导致肛提肌重量的组织选择性增加，而对前列腺和精囊重量很少或者没有刺激作用（即、对于化合物 2 而言，前列腺和精囊重量低于完整对照动物中所观察到的 40%，对于化合物 1、3 和 4 而言，则低于 20%）因此，这些化合物在增加前列腺与精囊重量方面表现出较低的效力和固有活性，但在增加肛提肌重量方面表现出较高的效力和固有活性。具体来说，化合物 2 能够将阉割动物的肛提肌重量保持在与完整动物相同的水平。因此，化合物 1—4 是有效的非甾族合成代谢剂。这相对于先前的化合物是显著的改进，因为这种化合物选择性地刺激肌肉生长和其它合成代谢作用，同时对前列腺和精囊的作用较小。这可能与关注前列腺癌的发展和进展的老年男性特别相关。

## 实施例 2

### 化合物 5 的促雄性和合成代谢活性

所选化合物 5 的结合亲和性示于表 2 中。

表 2

名称	结构	MW	Ki
5		382.3	$3.3 \pm 0.08$

给药 14 天后,按照以上实施例 1 所述的方法检测阉割大鼠模型中化合物 5 的促雄性和合成代谢活性。

如表 3 和图 2 所示,化合物 5 在阉割雄性大鼠中表现出组织选择性的药理学作用,与促雄性组织(即前列腺和胶囊)相比在合成代谢性组织(即肛提肌)中具有更高的效力。化合物在前列腺(在 1.0 mg/天的剂量时为完整的  $8.7 \pm 1.39\%$ )和胶囊(在 1.0 mg/天的剂量时为完整的  $10.7 \pm 0.91\%$ )中表现出很小的药理学活性,这表明其在这些组织中仅起到弱的部分激动剂作用。重要的是,化合物 5 在 1.0 mg/天的剂量时表现出高效力的合成代谢活性,使肛提肌恢复到完整动物中所观察到的  $75.2 \pm 9.51\%$ 。

表 3: 平均(平均值  $\pm$  SD)器官重量

	前列腺	肛提肌	胶囊
完整对照	$100 \pm 11.28$	$100 \pm 12.12$	$100 \pm 2.48$
阉割对照	$7.6 \pm 0.68$	$45.9 \pm 10.84$	$8.4 \pm 1.05$
0.10 mg/天	$6.4 \pm 0.82$	$54.9 \pm 5.77$	$8.8 \pm 1.18$
0.25 mg/天	$5.7 \pm 0.61$	$61.0 \pm 5.23$	$7.6 \pm 1.37$
0.50 mg/天	$6.2 \pm 0.56$	$55.0 \pm 9.23$	$9.3 \pm 1.57$
0.75 mg/天	$7.8 \pm 0.74$	$68.9 \pm 8.46$	$9.8 \pm 3.65$
1.00 mg/天	$8.7 \pm 1.39$	$75.2 \pm 9.51$	$10.7 \pm 0.91$

### 实施例 3

#### 化合物 6 的促雄性和合成代谢活性

所选化合物 6 的结合亲和性示于表 4 中。

表 4

名称	结构	MW	Ki
6		398.8	$3.4 \pm 0.08$

给药 14 天后,按照以上实施例 1 所述的方法检测阉割大鼠模型中化合物 6 的促雄性和合成代谢活性。

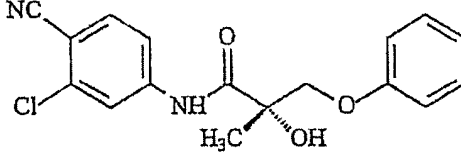
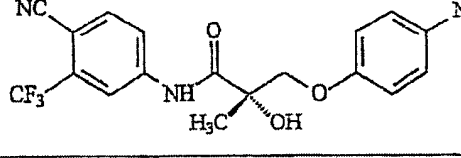
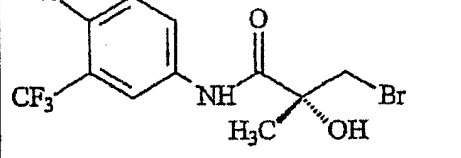
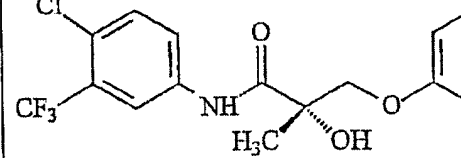
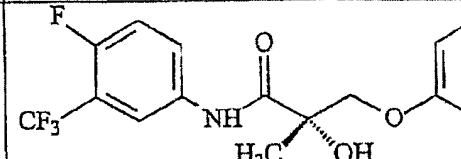
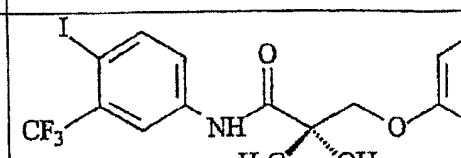
如图 3 所示,在阉割的、经载体治疗的大鼠中,由于内源雄激素产生的消除,前列腺、精囊和肛提肌的重量显著降低。外源性给药丙酸睾酮(促信息合成代谢性甾体)则以剂量依赖性的方式在阉割大鼠中增加了前列腺、精囊和肛提肌的重量。用化合物 6 治疗导致前列腺、精囊和肛提肌重量以剂量依赖性的方式增加。与丙酸睾酮相比,化合物 6 在增加前列腺与精囊重量方面表现出较低的效力和固有活性,但在增加肛提肌重量方面表现出较高的效力和固有活性。具体来说,化合物 6 在低至 0.3 mg/天的剂量时仍能够将阉割动物的肛提肌重量保持在与完整动物相同的水平。因此,化合物 6 是有效的非甾族合成代谢剂,其促雄性活性较低,但合成代谢活性比丙酸睾酮高。如以上化合物 1-5 所示,这是显著的改进,因为这种化合物选择性地刺激肌肉生长和其它合成代谢作用,同时对前列腺和精囊的作用较小。

## 实施例 4

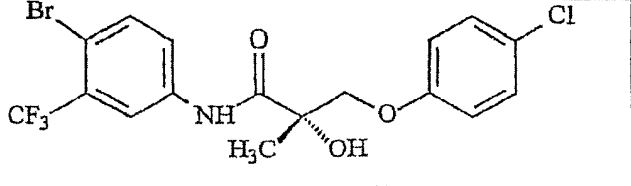
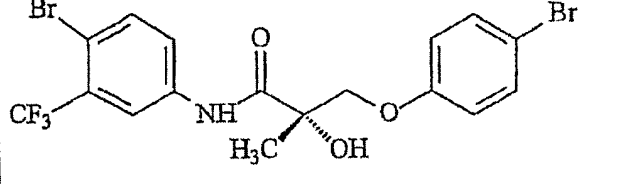
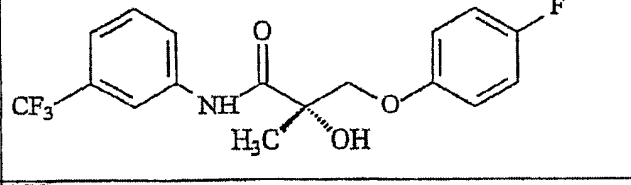
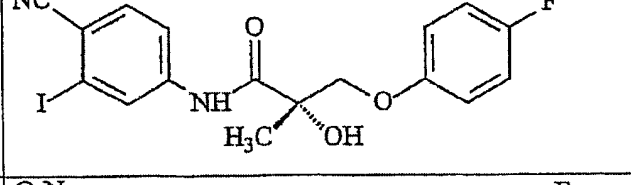
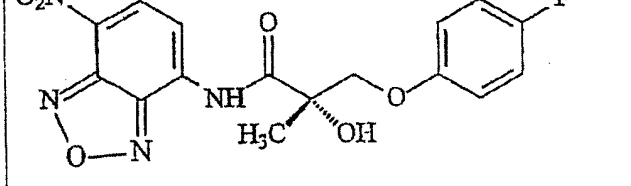
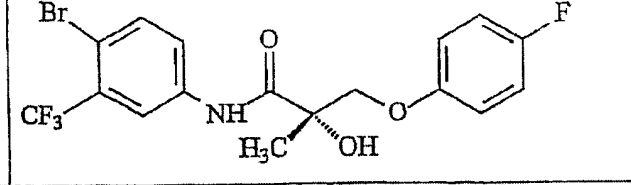
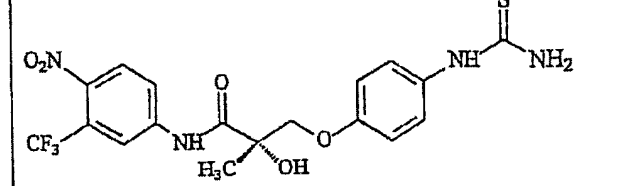
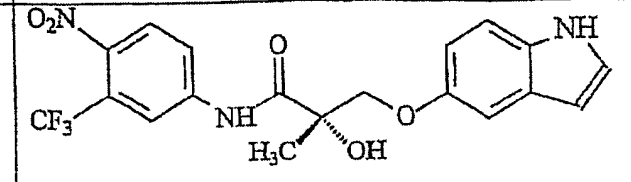
### 选择性雄激素受体调节剂化合物的结合亲和性

研究了其他 SARM 化合物的体外雄激素受体结合亲和性，而且所得结果示于表 5 中。

表 5

名称	结构	MW	Ki
7		348.1	4.5 ± 0.11
8		421.4	12.7 ± 0.03
9		360.6	22.2 ± 0.17
10		391.7	14.5 ± 0.18
11		375.3	32.6 ± 0.1
12		483.2	15.6 ± 0.19



13		452.7	52.0 ± 0.13
14		436.2	25.9 ± 0.04
15		357.3	62.0 ± 0.05
16		440.2	3.5 ± 0.13
17		376.3	>1800
18		436.2	ND
19		458.41	ND
20			17.0 ± 0.64

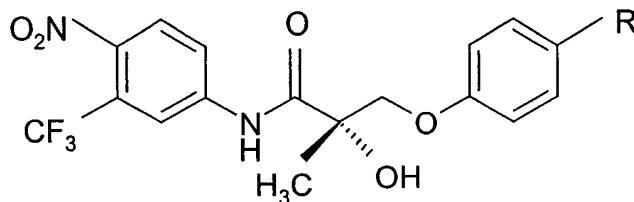
ND—未测

平均DHTKi值: 0.36 ± 0.15

## 实施例 5

### 具有促雄性和合成代谢活性的非载体配体

体内效力和急性毒性



化合物 1	R=F
化合物 21	R=NHCOCH <sub>3</sub>
化合物 22	R=COCH <sub>3</sub>
化合物 23	R=COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

### 实验方法

**材料.** 化合物 1、21、22 和 23 的 S-异构体以及化合物 1 的 R-异构体是根据图 7 中所示的合成路线合成得到的。丙酸睾酮 (TP)、聚乙二醇 300 (PEG300, 试剂级) 以及中性缓冲福尔马林 (10% w/v) 购自于 Sigma Chemical Company (St Louis, MO)。Alzet 渗透泵 (2002 型) 购自于 AlzaCorp. (Palo Alto, CA)。

**动物.** 未成熟的雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 重 90-100 g, 购自 Harlan Biosciences (Indianapolis, IN)。将动物保持在 12 小时明-暗周期中, 随意获取食物和水。动物实验方案得到 Institutional Laboratory Animal Care and Use Committee 的审阅和批准。

**研究设计.** 将大鼠随机分配到 29 个组中, 每个组有 5 只动物。治疗组描述在表 6 中。开始药物治疗前一天, 将第 2-29 组的动物从笼中单个取出, 称重, 并用腹膜内氯胺酮/赛拉嗪 (87/13 mg/kg; 约 1 mL/kg) 麻醉。当适度麻醉时 (即对于掐捏脚趾无反应), 在动物耳部做标记以便于识别。然后, 将动物放在无菌垫上, 用聚烯吡酮碘和 70% 乙醇洗净它们的腹部和阴囊。沿中线切开阴囊, 除去睾丸, 在手术除去各睾丸前, 用无菌缝合线结扎睾丸上组织。用无菌不锈钢创缘夹闭合手术伤口部位, 用聚烯

吡酮碘清洁该部位。使动物在无菌台上苏醒(直至能够站立),然后放回它们的笼中。

二十四小时后,用氯胺酮/赛拉嗪将第 2-29 组中的动物再麻醉,将一个或多个 Alzet 渗透泵(2002 型)皮下置入肩胛区。在这种情况下,肩胛区经剃毛和清洁(聚烯吡酮碘和乙醇),使用无菌解剖刀产生小切口(1 cm)。插入渗透泵,用无菌不锈钢创缘夹闭合伤口。使动物苏醒并回到它们的笼中。渗透泵含有溶解在聚乙二醇 300 (PEG300)中的适宜治疗剂。在植入前一天,用适宜的溶液充满渗透泵。每日监测动物对药物治疗的急性毒性征象(例如嗜睡、皮毛粗糙)。

药物治疗 14 天后,用氯胺酮/赛拉嗪麻醉大鼠。然后,在麻醉下通过放血处死动物。经腹主动脉穿刺采集血样,供全血细胞分析之用。将部分血置于单独的管中,在 12000 g 下离心 1 分钟,取出血浆层并冷冻于 -20°C。取出前列腺腹叶、精囊、肛提肌、肝、肾、脾、肺和心脏,剔除周围组织,称重,并放入含有 10%中性缓冲福尔马林的小瓶中。将保存的组织送至 GTx, Inc.进行组织病理学分析。

为了数据分析,将所有器官的重量归一化为体重,并通过单因素 ANOVA 分析任何统计学显著性差异。将前列腺和精囊的重量用作评价促雄性活性的指标,而将肛提肌重量用于评价合成代谢活性。

## 结果

给药 14 天后,检测阉割大鼠模型中化合物 1、21、22 和 23 的 S 异构体以及化合物 1 的 R 异构体的促雄性和合成代谢活性。使用增加剂量的丙酸睾酮作为合成代谢以及促雄性活性的阳性对照。

如图 4 所示,在阉割且经载体处理的大鼠中,由于内源雄激素产生的消除,前列腺、精囊和肛提肌的重量显著降低。在阉割大鼠中,外源性给药丙酸睾酮(其是一种促雄性及合成代谢载体)则以剂量依赖性的方式增加前列腺、精囊和肛提肌的重量。化合物 1 的 R 异构体、以及化合物 22 和 23 的 S 异构体对阉割大鼠中前列腺、精囊和肛提肌的重量没有作用(数据未显示)。化合物 1 的 S 异构体(图 4)使前列腺、精囊和肛提肌的重量以剂量依赖性的方式增加。

但是，化合物显示出大的组织选择性。化合物 1 显著增加肛提肌的重量，但对刺激前列腺和精囊重量却表现出很小至没有能力（相对于，前列腺和精囊重量比在完整动物或者用丙酸睾酮处理的动物中所观察到的低 20%）。

总之，化合物 1 与丙酸睾酮（其为一种促雄性及合成代谢甾体）相比显示出选择性的合成代谢活性。组织选择性活性实际上仅是非甾体雄激素在合成代谢相关应用中的一个优点。

所检查的化合物中没有一个对体重或者其他器官（如肝脏、肾、脾脏、肺和心）的重量产生显著的作用。如诊断血液学检验以及对接受治疗的动物的肉眼检查，没有任何一个化合物产生任何急性毒性的迹象。重要的是，在 0.3 mg/天的剂量（即、产生最大合成代谢作用时的剂量）时，化合物 21 不抑制促黄体激素（LH）或者卵泡刺激激素（FSH）的产生。

这些研究表明，化合物 1 属于具有强效合成代谢作用（即、肌肉生长）但促雄性活性（即、前列腺生长）较低的选择性雄激素受体调节剂（SARM）。该新一类的药物比非选择性的雄激素具有数个优势，包括在男性和女性中用于生育力、红细胞生成、骨质疏松、性欲调节中的潜在治疗应用，以及在罹患前列腺癌或者处于前列腺癌高风险的男性中的潜在治疗应用。

另外，图 5 和 6 证实化合物 1 和化合物 21 对大鼠中 LH 和 FSH 的作用。这些结果进一步证实这些 SARM 化合物的新颖性，这是因为它们对这些生殖激素具有不同的作用，由此证实了组织特异性的药理学活性。在图 5 中，在高于或等于 0.3 mg/天的剂量时，在用 TP 和化合物 1 治疗的阉割动物中 LH 水平显著低于那些未经处理的动物（即、阉割对照）。然而，在观察到显著的 LH 水平下降之前，需要更高剂量（如 0.5 mg/天或更高）的化合物 21。因此，化合物 21 在能够诱发肛提肌最大生长刺激的剂量下不抑制 LH 水平。在图 6 中，在 0.5 mg/天或更高的剂量时，在用化合物 1 治疗的阉割动物中 FSH 水平显著低于那些未经处理的动物（即、阉割对照）。类似地，在用 TP 治疗的动物中观察到更低的 FSH 水平。然而，在 0.75 mg/天的剂量时，仅该差异是显著的。在任何测试

剂量下，在用化合物 21 治疗的动物中的 FSH 水平与未治疗的动物没有显著的差异。因此，化合物 21 在能够诱发肌最大生长刺激的剂量下不抑制 FSH 水平。

表 6: 动物组和实验设计

组号	阉割否?	药物	剂量	动物数量
1	否	无	无	5
2	是	无	仅载体	5
3	是	睾酮	0.1 mg/天	5
4	是	睾酮	0.3 mg/天	5
5	是	睾酮	0.5 mg/天	5
6	是	睾酮	0.75 mg/天	5
7	是	睾酮	1.0 mg/天	5
8	是	R-1	1.0 mg/天	5
9	是	S-1	0.1 mg/天	5
10	是	S-1	0.3 mg/天	5
11	是	S-1	0.5 mg/天	5
12	是	S-1	0.75 mg/天	5
13	是	S-1	1.0 mg/天	5
14	是	S-1	0.1 mg/天	5
15	是	S-21	0.3 mg/天	5
16	是	S-21	0.5 mg/天	5
17	是	S-21	0.75 mg/天	5
18	是	S-21	1.0 mg/天	5
19	是	S-22	0.1 mg/天	5
20	是	S-23	0.3 mg/天	5
21	是	S-23	0.5 mg/天	5
22	是	S-23	0.75 mg/天	5
23	是	S-23	1.0 mg/天	5
24	是	S-21	0.1 mg/天	5
25	是	S-21	0.3 mg/天	5
26	是	S-21	0.5 mg/天	5
27	是	S-21	0.75 mg/天	5
28	是	S-21	1.0 mg/天	5
29	是	无	仅载体	5

## 实施例 6: 合成方法

### (2R)-1-异丁烯酰基吡咯烷-2-甲酸 (R-129)

将 D-脯氨酸 (R-128, 14.93 g, 0.13 mol) 溶解在 71 mL 的 2 N NaOH 中, 并在冰浴中冷却; 所得的碱性溶液用丙酮 (71 mL) 稀释。在 40 分钟的时间中, 将异丁烯酰氯 127 (13.56 g, 0.13 mol) 的丙酮溶液 (71 mL) 和 2N NaOH 溶液 (71 mL) 同时添加至在冰浴中的 D-脯氨酸水溶液中。在添加异丁烯酰氯期间在 10–11°C 下保持混合物的 pH。搅拌 (3 h, 室温) 后, 在 35–45°C 下真空蒸发该化合物以除去丙酮。所得的溶液用乙醚洗涤, 并用浓盐酸酸化至 pH 2。该酸性混合物用氯化钠饱和, 然后用乙酸乙酯萃取 (100 ml × 3)。合并的萃取液在硫酸钠上干燥, 通过 Celite 进行过滤, 然后真空蒸发, 得到无色油状的粗产物。该油状物在乙醚和己烷中进行重结晶, 得到 16.2 (68%) 所希望的产物, 其为无色晶体: 102–103°C (文献[214] mp 102.5–103.5°C); 该化合物的 NMR 光谱证实存在标题化合物的两个旋转异构体。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.28 (s) 和 5.15 (s) 对于第一个旋转异构体, 5.15 (s) 和 5.03 (s) 对于第二该旋转异构体 (对于两个旋转异构体总共为 2H, 乙烯基 CH<sub>2</sub>), 4.48–4.44 对于第一个旋转异构体, 4.24–4.20 (m) 对于第二该旋转异构体旋转异构体 (对于两个旋转异构体总共为 1H, 手性中心处的 CH), 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); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 对于主要的旋转异构体 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 对于次要的旋转异构体 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<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +80.8° (c=1, MeOH); C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> 的计算值: 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 (R, R-130)

在室温和氩气氛下将 NBS (23.5 g, 0.132 mol) 在 100 mL DMF 中的溶液滴加至化合物 **R-129** (16.1 g, 88 mmol) 在 70 mL DMF 中的搅拌溶液内, 所得混合物搅拌 3 天。真空除去溶剂, 沉淀出黄色的固体。该固体悬浮在水中, 在室温下搅拌过夜, 过滤, 然后干燥, 得到 18.6 (81%) (干燥时重量少 34%) 的标题化合物, 其为黄色固体: mp 152-154°C (文献[214] mp 107-109°C, 对于 S 异构体);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.69 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=6.7$  Hz, 1H, 手性中心处的 CH), 4.02 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_a$ ), 3.86 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_b$ ), 3.53-3.24 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  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, 1360, 1308, 1227, 1159, 10628  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{26} +124.5^\circ$  ( $c=1.3$ , 氯仿);  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$  的计算值: 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 (**R-131**)

在回流下加热溴代内酯 **R-130** (18.5 g, 71 mmol) 在 300 mL 24% HBr 中的混合物共 1 小时。所得的溶液用盐水 (200 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL  $\times$  4)。合并的萃取液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (100 mL  $\times$  4)。水溶液用浓盐酸酸化至 pH-1, 并重新用乙酸乙酯萃取 (100 mL  $\times$  4)。合并的有机溶液在硫酸钠上干燥, 通过 Celite 过滤, 然后真空蒸发至干。由甲苯中重结晶, 得到 10.2 g (86%) 所希望的化合物, 其为无色晶体: mp 107-109°C (文献[214] mp 109-113°C, 对于 S 异构体);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.63 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_a$ ), 3.52 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_b$ ), 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);  $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_3$  的计算值: C 26.25, H 3.86, 实测值 d: C 26.28, H 3.75。

**N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2R)-3-溴-2-羟基-2-甲基丙酰胺 (R-132)**

在-5至-10℃以及氩气氛下将亚硫酸酐(8.6 g, 72 mmol)滴加至溴代酸 R-131 (11.0 g, 60 mmol) 在 70 mL DMA 中的溶液内。所得的混合物在相同的条件下搅拌 2 小时。在上述溶液中滴加 4-硝基-3-三氟甲基苯胺 (12.4 g, 60 mmol) 在 80 mL DMA 中的溶液, 所得的混合物在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发器中使用高真空油泵除去溶剂; 残留物用饱和碳酸氢钠溶液稀释, 并用乙醚萃取 (100 mL×3)。合并的萃取液在无水硫酸钠上干燥, 通过 Celite 过滤, 然后在硅胶上通过快速色谱进行纯制, 其中使用二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 18.0 g (80%) 所希望的化合物: mp 98-100℃ ( $R_f=0.2$ , 硅胶,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $\text{CHH}_a$ ), 3.58 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_b$ ), 1.48 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  370.8 ( $\text{M}^+$ );  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_4$  的计算值: C 35.60, H 2.72, N 7.55, 实测值: C 35.68, H 2.72, N 7.49。

**N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2S)-3-[4-(乙酰基氨基)苯氧基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺 (S-147)**

在氩气下回流加热化合物 R-132 (0.37 g, 1.0 mmol)、4-乙酰氨基苯酚 (0.23 g, 1.5 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.28 g, 2.0 mmol)、以及 10% 苄基三丁基氯化铵作为相转移催化剂在 20 mL 甲基乙基酮中的混合物过夜, 由此制得标题化合物。反应用 TLC 监测, 所得混合物通过 Celite 过滤, 然后真空浓缩至干。在硅胶上通过快速柱色谱进行纯制 (己烷-乙酸乙酯, 3:1), 得到 0.38 g (86%) ( $R_f=0.18$ , 己烷-乙酸乙酯, 3:1) 所希望的化合物, 其



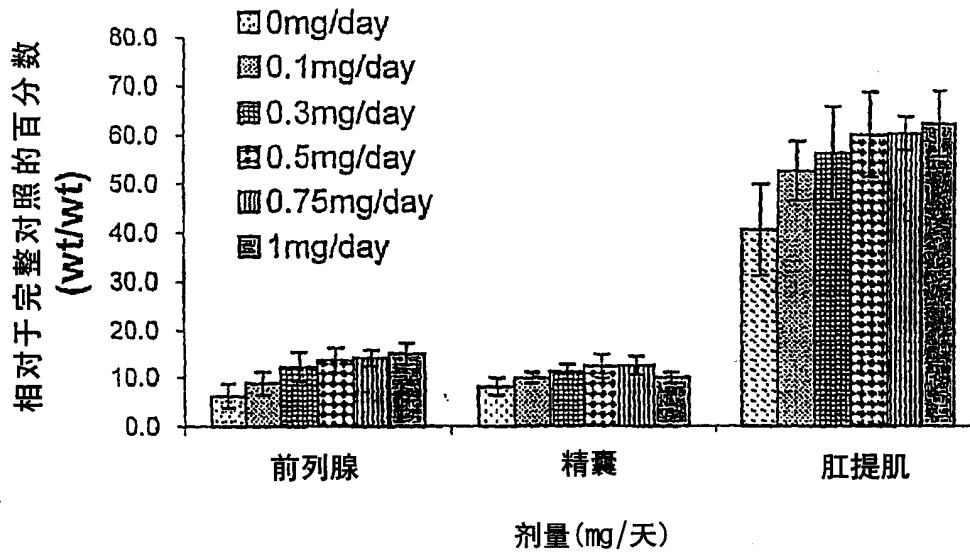
为淡黄色粉末: mp 70-74°C; 该固体可由乙酸乙酯和己烷中重结晶;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H, NH), 9.75 (s, 1H, NH), 8.56 (d, J=1.9 Hz, 1H, ArH), 8.36 (dd, J=9.1 Hz, J=1.9 Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, J=9.1 Hz, 1H, ArH), 7.45-7.42 (m, 2H, ArH), 6.85-6.82 (m, 2H, ArH), 6.25 (s, 1H, OH), 4.17 (d, J=9.5 Hz, 1H, CHH<sub>a</sub>), 3.94 (d, J=9.5 Hz, 1H, CHH<sub>b</sub>), 1.98 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$  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  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  464.1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>;  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$  的计算值: C 51.71, H 4.11, N 9.52, 实测值: C 52.33, H 4.40, N 9.01。

化合物 21 的各种醚类似物, 例如但不限于在此提供的化合物 1-4、22 和 23 的合成, 都在最后的反应步骤中使用了共同的中间体。使用溴代中间体, 这使得能够用各种酚化合物置换溴化物, 形成所希望的醚产物。将溴代醇转化为环氧化物, 然后使环氧化物开环, 形成相同的所希望的醚产物。

本领域技术人员将认识到, 本发明不受以上具体显示和描述的内容的限制。相反, 本发明的范围由所附权利要求定义。

C

化合物3-药理学



D

化合物4-药理学

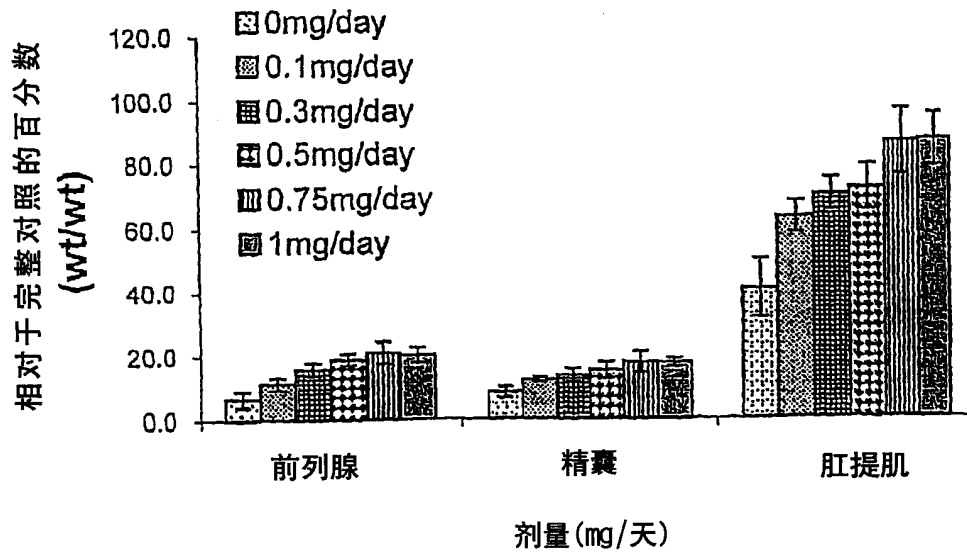


图1

## 剂量应答药理学 - 化合物A

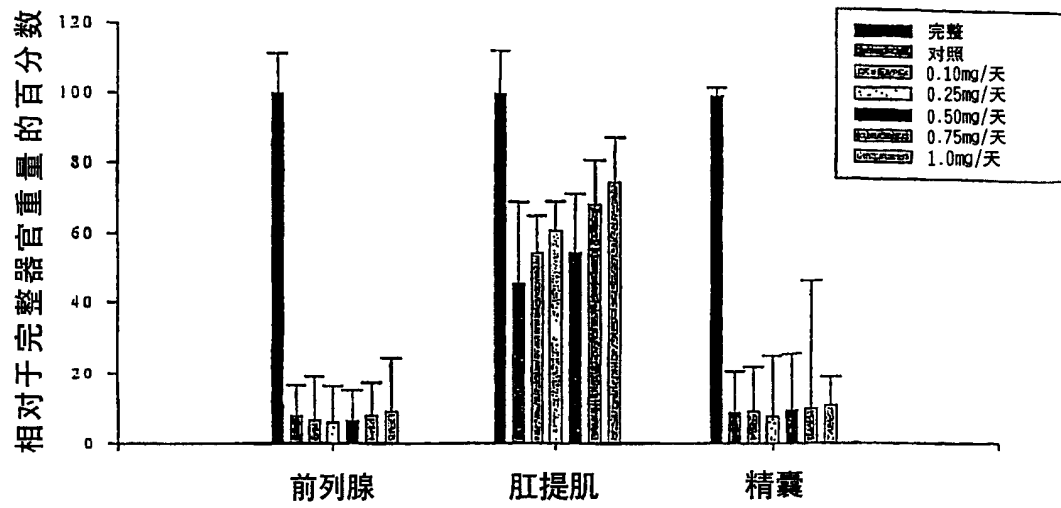
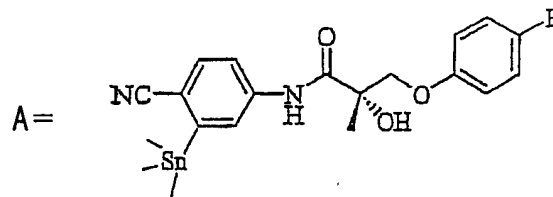


图2



化合物6表明组织选择性药理学作用

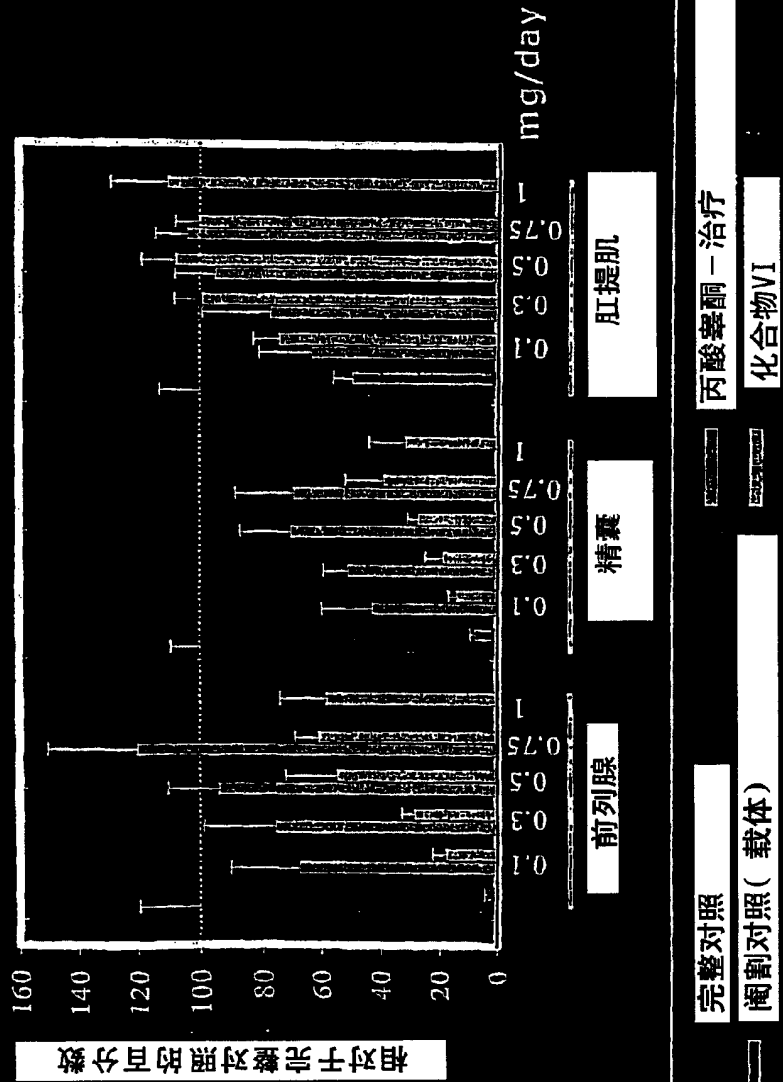


图3

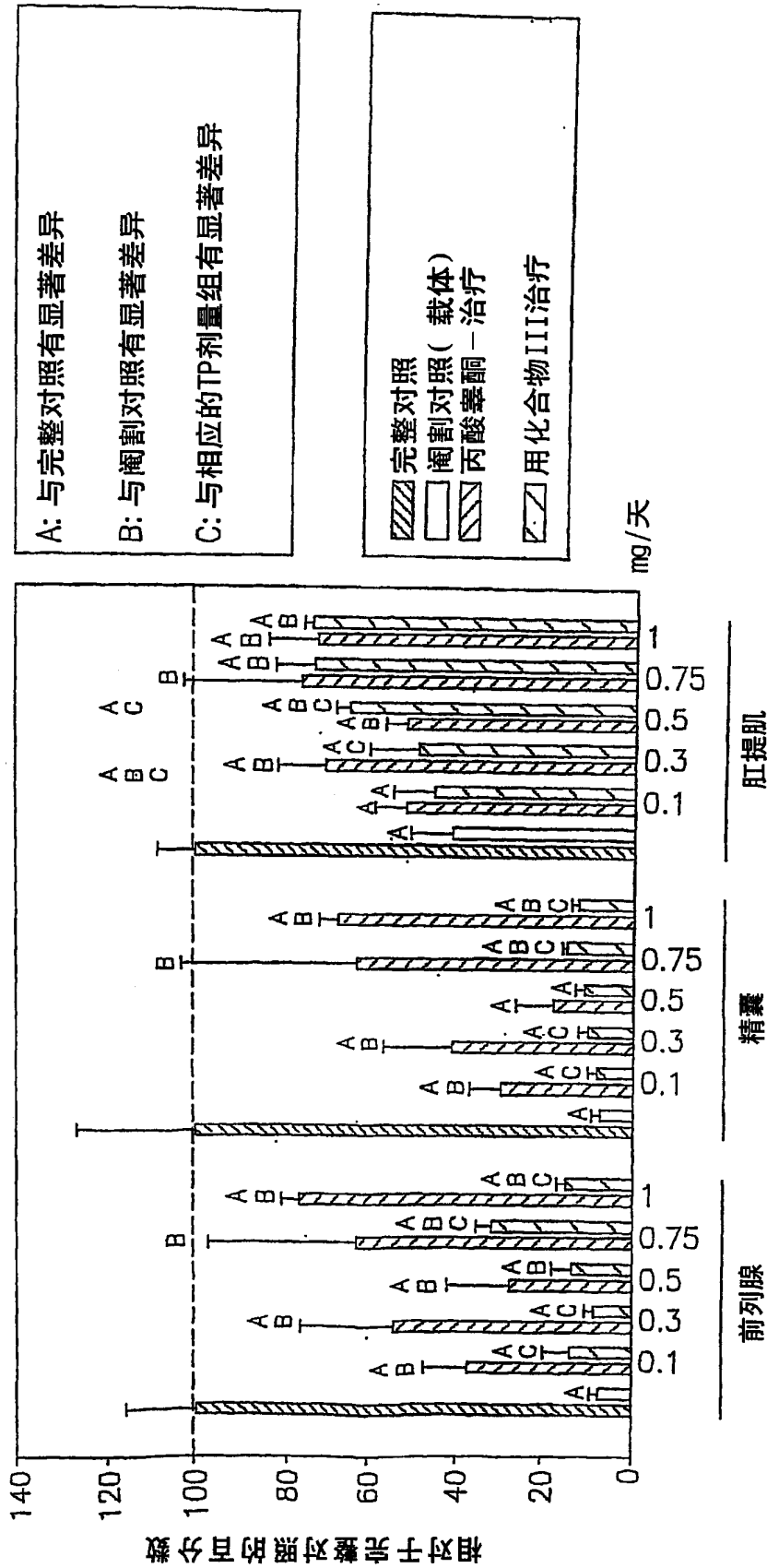


图4

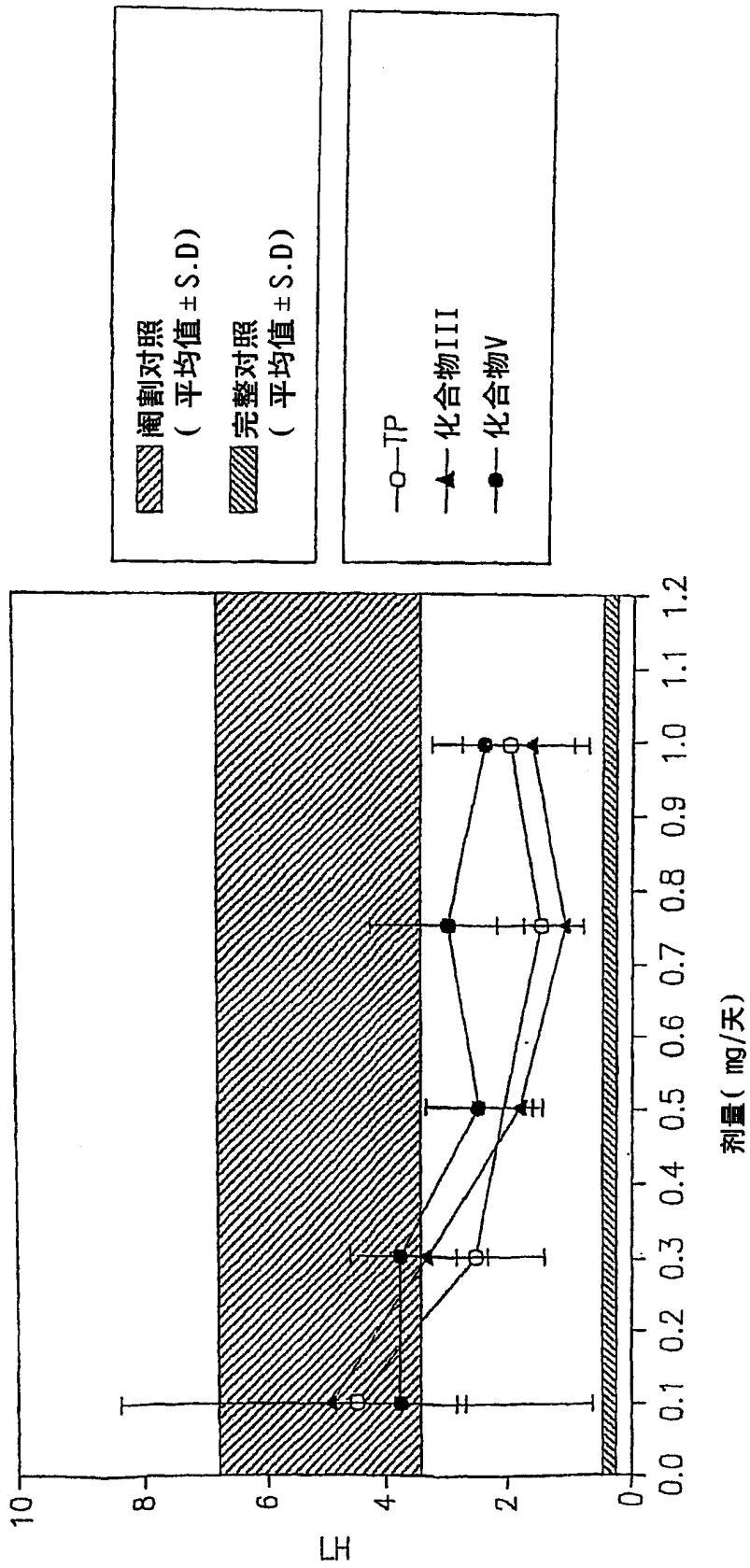


图5

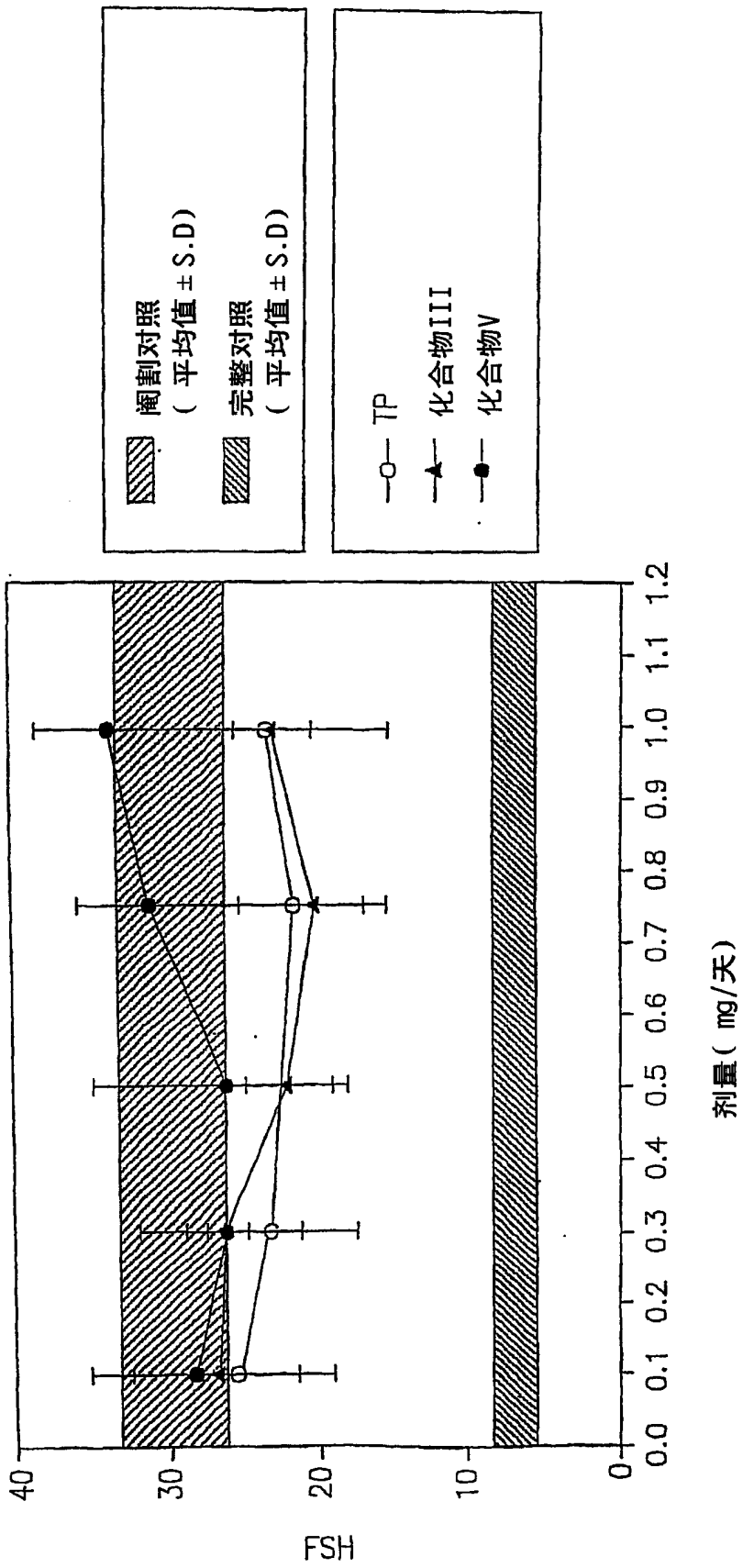


图6

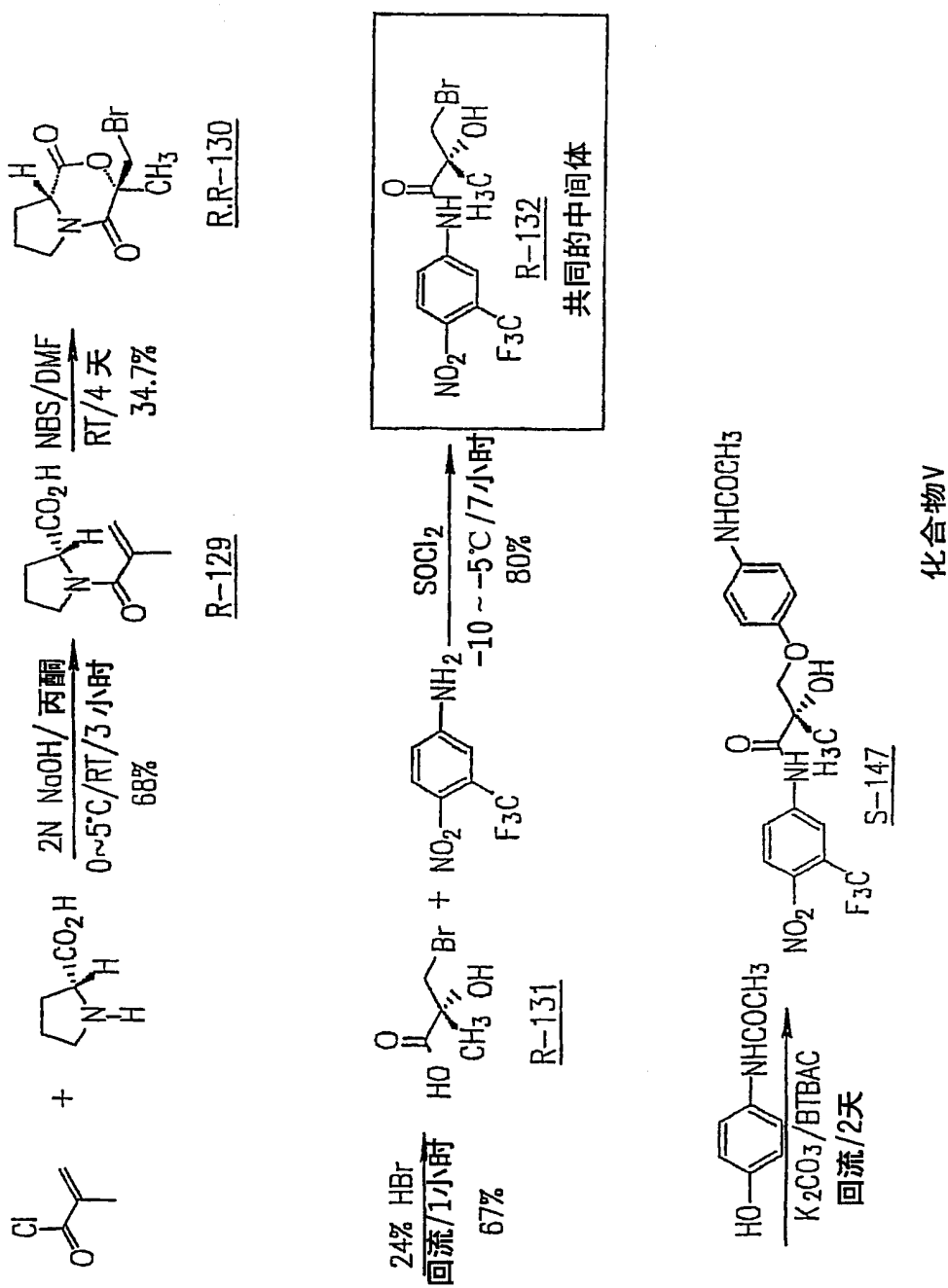


图7