



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1871005 B

(45) 授权公告日 2010. 10. 27

(21) 申请号 200480031558. 0

(22) 申请日 2004. 10. 27

(30) 优先权数据

60/516, 425 2003. 10. 31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 04. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/035838 2004. 10. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02005/044988 EN 2005. 05. 19

(73) 专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 W·P·丹库利奇 H·J·米切尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 梁谋

(51) Int. Cl.

A61K 31/473(2006. 01)

A61K 31/4985(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61K 31/53(2006. 01)

C07D 401/06(2006. 01)

C07D 401/14(2006. 01)

A61P 5/30(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5510351 A, 1996. 04. 23, 全文.

US 5629318 A, 1997. 05. 13, 全文.

审查员 孟晋东

权利要求书 12 页 说明书 63 页

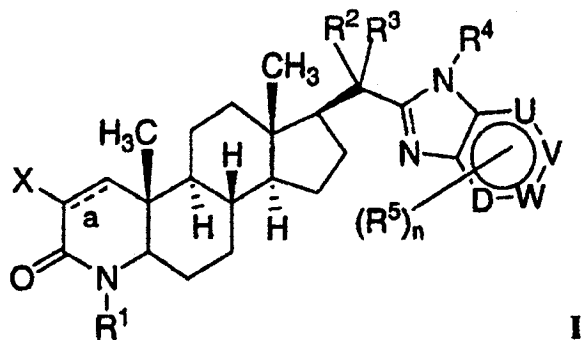
(54) 发明名称

雄激素受体调节剂 21- 杂环 -4- 氮杂甾体衍生物

(57) 摘要

结构式 (I) 化合物为按组织选择性方式的雄激素受体 (AR) 调节剂。它们用作在骨和 / 或肌肉组织中的雄激素受体激动剂, 同时拮抗在男性患者前列腺中或女性患者子宫中的 AR。因此, 这些化合物单独或与其它活性药物联合可用于增加衰弱肌肉的紧张性和治疗雄激素缺乏导致或通过给予雄激素可缓解的病症, 包括骨质疏松症、骨量减少、糖皮质激素引起的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建手术后的骨损伤、少肌症、虚弱、皮肤老化、男性性腺功能减退、妇女绝经后综合征、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高脂血症、肥胖症、再生障碍性贫血和其它造血障碍、炎性关节炎和关节修复、HIV 消耗性疾病、前列腺癌、癌性恶病质、早老性痴呆、肌肉营养不良、认知损害、性欲下降、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

1. 一种结构式 I 化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体：



其中：

a 选自双键和单键；

X 为氢或卤素；

n 为 0、1、2、3 或 4；

U、V、W 和 D 各自独立选自 CH 和 N, 条件是 U、V、W 和 D 中至少一个为 CH；

R¹ 选自氢、CF₃、羰基 (C₁₋₃ 烷基)、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素、C₁₋₃ 烷基、羟甲基和 (C₀₋₆ 烷基)₂ 氨基, 其中所述烷基和烷氧基各自任选被 1-7 个氟原子取代；

R² 和 R³ 各自独立选自：

- 1) 氢,
- 2) 卤素,
- 3) C₁₋₈ 烷基,
- 4) 氨基 C₀₋₆ 烷基,
- 5) C₁₋₆ 烷基氨基 C₀₋₆ 烷基,
- 6) (C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基 C₀₋₆ 烷基,
- 7) C₁₋₆ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基,
- 8) 羟基羰基 C₀₋₆ 烷基,
- 9) 羟基 C₀₋₆ 烷基,
- 10) C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₀₋₆ 烷基,
- 11) 羟基羰基 C₁₋₆ 烷氧基,
- 12) 氰基,
- 13) 全氟 C₁₋₄ 烷基,
- 14) 全氟 C₁₋₄ 烷氧基,
- 15) C₀₋₆ 烷基羰基,
- 16) C₁₋₆ 烷基羰基氧基,
- 17) C₁₋₆ 烷基羰基氨基,
- 18) C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基,
- 19) C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基,
- 20) C₁₋₆ 烷基氨基羰基氨基,
- 21) (C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基氨基, 和
- 22) (C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基氧基,

和其中

R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起任选形成 C_{3-6} 环烷基或氧代基, 和

R^2 和 R^3 各自独立任选被一个或多个 R^6 取代;

R^4 选自:

- 1) 氢,
- 2) 卤素,
- 3) C_{1-10} 烷基 (羰基)₀₋₁,
- 4) 芳基 C_{0-8} 烷基,
- 5) 氨基 C_{0-8} 烷基,
- 6) C_{1-3} 酰基氨基 C_{0-8} 烷基,
- 7) C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-8} 烷基,
- 8) C_{1-6} 二烷基氨基 C_{0-8} 烷基,
- 9) 芳基 C_{0-6} 烷基氨基 C_{0-6} 烷基,
- 10) C_{1-4} 烷氧基氨基 C_{0-8} 烷基,
- 11) 羟基 C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-8} 烷基,
- 12) C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基,
- 13) 羟基羰基 C_{0-6} 烷基,
- 14) C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{0-6} 烷基,
- 15) 羟基羰基 C_{0-6} 烷氧基,
- 16) 羟基 C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-6} 烷基, 或
- 17) 羟基 C_{0-6} 烷基,

其中 R^4 任选被选自以下的一个或多个基团取代: 氢、OH、 (C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 NO_2 、三氟甲氧基、三氟乙氧基、 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基和 NH_2 ;

R^5 选自:

- 1) 卤素,
- 2) (羰基)₀₋₁ C_{1-10} 烷基,
- 3) (羰基)₀₋₁ C_{2-10} 烯基,
- 4) (羰基)₀₋₁ C_{2-10} 炔基,
- 5) (羰基)₀₋₁ 芳基 C_{1-10} 烷基,
- 6) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基,
- 7) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基,
- 8) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 9) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 10) 二- $(C_{1-10}$ 烷基) 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 11) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 12) (芳基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 13) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 14) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 15) $(C_{3-8}$ 环烷基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,

- 16) (C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基)₂ 氨基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 17) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基氨基,
- 18) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基氨基,
- 19) (芳基 C₁₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氨基,
- 20) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基氨基,
- 21) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基氨基,
- 22) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 23) (芳基 C₁₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 24) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 25) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 26) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 27) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 28) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基,
- 29) (芳基 C₁₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基,
- 30) C₁₋₁₀ 烷氧基(羰基)₀₋₁ C₀₋₁₀ 烷基,
- 31) 羧基 C₀₋₁₀ 烷基氨基,
- 32) 羧基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 33) 羧基芳基,
- 34) 羧基 C₃₋₈ 环烷基,
- 35) 羧基 C₃₋₈ 杂环基,
- 36) C₁₋₁₀ 烷氧基,
- 37) C₁₋₁₀ 烷氧基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 38) C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- 39) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- 40) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- 41) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- 42) C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- 43) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- 44) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- 45) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- 46) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基氧基,
- 47) (芳基 C₀₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氧基,
- 48) (C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氧基,
- 49) (C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氧基,
- 50) 羟基 C₀₋₁₀ 烷基,
- 51) 羟基羰基 C₀₋₁₀ 烷氧基,
- 52) 羟基羰基 C₀₋₁₀ 烷氧基,
- 53) C₁₋₁₀ 烷硫基,
- 54) C₁₋₁₀ 烷基亚磺酰基,

- 55) 芳基 C_{0-10} 烷基亚磺酰基,
 - 56) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基亚磺酰基,
 - 57) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基亚磺酰基,
 - 58) C_{1-10} 烷基磺酰基,
 - 59) 芳基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
 - 60) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
 - 61) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
 - 62) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
 - 63) 芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
 - 64) C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
 - 65) C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
 - 66) 氰基,
 - 67) 硝基,
 - 68) 全氟 C_{1-6} 烷基, 和
 - 69) 全氟 C_{1-6} 烷氧基 ;
- 其中 R^5 任选被至少一个 R^6 取代基取代 ; 和
 R^6 选自 :

- 1) 卤素,
- 2) (羰基) $_{0-1}C_{1-10}$ 烷基,
- 3) (羰基) $_{0-1}C_{2-10}$ 烯基,
- 4) (羰基) $_{0-1}C_{2-10}$ 炔基,
- 5) (羰基) $_{0-1}$ 芳基 C_{0-10} 烷基,
- 6) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基,
- 7) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基,
- 8) (C_{3-8}) 杂环烷基 C_{0-10} 烷基,
- 9) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 10) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 11) 二-(C_{1-10} 烷基) 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 12) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 13) (芳基 C_{0-10} 烷基) $_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 14) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 15) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 16) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 17) C_{0-10} 烷基异氰酰基 C_{0-10} 烷基,
- 18) (C_{1-10} 烷基) $_2$ 氨基羰基,
- 19) C_{1-10} 烷氧基 (羰基) $_{0-1}C_{0-10}$ 烷基,
- 20) C_{1-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基,
- 21) (C_{1-10} 烷基) $_2$ 氨基羰基氧基,
- 22) 羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基,

- 23) $(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基氧基,
- 24) (芳基 C_{0-10} 烷基) $_{1-2}$ 氨基羰基氧基,
- 25) 羟基 C_{0-10} 烷基,
- 26) C_{1-10} 烷基磺酰基,
- 27) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- 28) 芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- 29) C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- 30) C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- 31) 全氟 C_{1-6} 烷氧基,
- 32) C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- 33) 氰基,
- 34) 硝基, 和
- 35) 全氟 C_{1-6} 烷基,

其中 R^6 任选自以下的一个或多个基团取代: OH 、 NO_2 、 (C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、 CN 、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、三氟甲氧基、三氟乙氧基和 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基。

2. 权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 X 为氟。
3. 权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 X 为氢。
4. 权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^1 选自: 氢、 CF_3 、羟基和任选自 1-7 个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基。
5. 权利要求 4 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^1 选自: 氢和 C_{1-3} 烷基。

6. 权利要求 5 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^1 为甲基。

7. 权利要求 6 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 U 、 V 、 W 和 D 各自独立选自 CH 和 N , 条件是 U 、 V 、 W 和 D 中的至少两个各自为 CH 。

8. 权利要求 7 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^5 选自:

- 1) 卤素,
- 2) (羰基) $_{0-1}C_{1-10}$ 烷基,
- 3) (羰基) $_{0-1}C_{2-10}$ 烯基,
- 4) (羰基) $_{0-1}C_{2-10}$ 炔基,
- 5) C_{1-10} 烯基氨基,
- 6) (羰基) $_{0-1}$ 芳基 C_{0-10} 烷基,
- 7) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基,
- 8) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基,
- 9) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基,
- 10) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 11) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 12) 二- $(C_{1-10}$ 烷基) 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 13) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 14) (芳基 C_{0-10} 烷基) $_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基,

- 15) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 16) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 17) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 18) $(C_{3-8}$ 环烷基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 19) $(C_{3-8}$ 杂环基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 20) $(C_{3-8}$ 杂环烷基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- 21) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- 22) $(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基羰基氨基,
- 23) (芳基 C_{1-10} 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氨基,
- 24) C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- 25) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- 26) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- 27) C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 28) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 29) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 30) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 31) $(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- 32) (芳基 C_{1-10} 烷基)₁₋₂ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- 33) C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- 34) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- 35) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- 36) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- 37) 羧基 C_{0-10} 烷基,
- 38) C_{1-10} 烷氧基 (羰基)₀₋₁ C_{0-10} 烷基,
- 39) C_{1-10} 烷基羰基氧基,
- 40) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氧基,
- 41) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氧基,
- 42) 芳基 C_{0-10} 烷基羰基氧基,
- 43) 芳基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- 44) 氨基 C_{0-10} 烷基异氰酰基 C_{0-10} 烷基氨基,
- 45) C_{0-10} 烷基羧基 C_{0-10} 烷基氨基,
- 46) C_{1-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基,
- 47) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基,
- 48) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基,
- 49) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基,
- 50) 芳基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基,
- 51) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- 52) 芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- 53) C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,

54) C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,

55) C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,

56) 氰基,

57) 硝基,

58) 全氟 C_{1-6} 烷基, 和

59) 全氟 C_{1-6} 烷氧基, 和

其中 R^5 任选被至少一个 R^6 取代基取代。

9. 权利要求 8 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^2 和 R^3 各自独立选自:

1) 氢,

2) 卤素,

3) C_{1-8} 烷基,

4) 氨基 C_{0-6} 烷基,

5) C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-6} 烷基,

6) C_{1-6} 烷氧基 C_{0-6} 烷基,

7) 羟基羰基 C_{0-6} 烷基,

8) 羟基羰基 C_{1-6} 烷氧基,

9) 羟基 C_{0-6} 烷基,

10) C_{0-6} 烷基羰基,

11) C_{1-6} 烷基羰基氧基,

12) C_{1-6} 烷基羰基氨基,

13) C_{1-6} 烷氧基羰基氨基,

14) C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基, 和其中

R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起任选形成 C_{3-6} 环烷基或氧代基, 和

R^2 和 R^3 各自独立任选被一个或多个 R^6 取代。

10. 权利要求 9 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 X 为氢。

11. 权利要求 9 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 X 为氟。

12. 权利要求 10 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 U、V、W 和 D 中的至少两个各自为 CH。

13. 权利要求 10 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 U、V、W 和 D 各自为 CH。

14. 权利要求 3 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 a 为双键。

15. 权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体, 所述化合物选自:

1) 17 β -(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

2) 17 β -(7H-嘌呤-8-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

3) 17 β -(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

4) 17 β -[(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

5) 17 β -[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

6) 17 β -[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

7) 17 β -[(6-甲基-7H-嘌呤-8-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

8) 17 β -(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

9) 17 β -[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

10) 17 β -[(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

11) 17 β -[(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

12) 17 β -[(5-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

13) 17 β -[(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

14) 17 β -[(6-氯-5,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

15) 17 β -[(6-三氟甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

16) 17 β -[(5-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

17) 17 β -[(5-N,N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

18) 17 β -[(5,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

19) 17 β -[(7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

20) 17 β -[(5-N-甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

21) 17 β -[(6-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

22) 17 β -[(6-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

23) 17 β -[(6-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

24) 17 β -[(6-N-甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

25) 17 β -[(6-N, N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

26) 17 β -[(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

27) 17 β -[(3-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

28) 17 β -[(1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

29) 17 β -[(1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

30) 17 β -[(3-三氟乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

31) 17 β -[(5-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

32) 17 β -[(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

33) 17 β -[(5-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

34) 17 β -[(5-N, N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

35) 20-氟-20-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

36) 17 β -[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾烷-3-酮;
及其药学上可接受的盐和立体异构体。

16. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在需要这种调节的哺乳动物中调节由雄激素受体介导的功能的药物中的用途。

17. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在需要这种激活的哺乳动物中激活雄激素受体功能的药物中的用途。

18. 权利要求 16 的用途,其中所述由雄激素受体介导的功能在骨或肌肉组织中被激活,且在前列腺或子宫中被阻断。

19. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在哺乳动物中治疗雄激素缺乏导致的病症的药物中的用途,所述雄激素缺乏通过雄激素替代缓解或通过雄激素替代增加,所述病症选自肌无力、骨质疏松症、骨量减少、糖皮质激素引起的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建手术后的骨损伤、少肌症、虚弱、皮肤老化、雄性性腺功能减退、妇女绝经后综合征、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高脂血症、肥胖症、再生障碍性贫血、造血障碍、关节炎病症和关节修复、HIV 消耗性疾病、前列腺癌、癌性恶病质、肌肉营养不良、早发性痴呆、认知减退、性功能障碍、睡眠呼吸暂停、良性前列腺增生、腹部肥胖症、代谢综合征、II 型糖尿病、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

20. 权利要求 19 的用途,其中所述病症为骨质疏松症。

21. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在有需要的哺乳动物中治疗骨质疏松症的药物中的用途。

22. 权利要求 21 的用途, 其中所述药物还包括选自下列的药物:

- 1) 单独或与孕酮组合的雌激素,
- 2) 双膦酸盐,
- 3) 抗雌激素或选择性雌激素受体调节剂,
- 4) α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂,
- 5) 组织蛋白酶 K 抑制剂,
- 6) HMG-CoA 还原酶抑制剂,
- 7) 破骨细胞液泡 ATP 酶抑制剂,
- 8) 与破骨细胞受体结合的 VEGF 拮抗剂,
- 9) 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的激活剂,
- 10) 降钙素,
- 11) 钙受体拮抗剂,
- 12) 甲状旁腺激素,
- 13) 生长激素促分泌素,
- 14) 人生长激素,
- 15) 胰岛素样生长因子,
- 16) p38 蛋白激酶抑制剂,
- 17) 骨形态发生蛋白,
- 18) BMP 拮抗抑制剂,
- 19) 前列腺素,
- 20) 维生素 D,
- 21) 维生素 K,
- 23) 依普黄酮,
- 24) 氟盐,
- 24) 饮食钙补充剂, 和
- 25) 护骨蛋白。

23. 权利要求 22 的用途, 其中:

1) 单独或与孕酮组合的雌激素, 所述雌激素选自甾合雌激素、马雌激素、 17β -雌二醇、雌酮和 17β -炔雌二醇, 所述孕酮为至少一种选自炔诺酮和醋酸甲羟孕酮的药物;

2) 双膦酸盐选自阿仑膦酸盐、氯膦酸盐、依替膦酸盐、伊班膦酸盐、英卡膦酸盐、米诺膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、帕米膦酸盐、吡膦酸盐、利塞膦酸盐、替鲁膦酸盐和唑来膦酸盐;

3) 抗雌激素或选择性雌激素受体调节剂选自雷洛昔芬、氯米芬、珠氯米芬、恩氯米芬、奈福昔定、CI-680、CI-628、CN-55、945-27、Mer-25、U-11、555A、U-100A、他莫昔芬、拉索昔芬、托瑞米芬、azorxifene、EM-800、EM-652、TSE 424、屈洛昔芬、艾多昔芬和左美洛昔芬;

4) HMG-CoA 还原酶抑制剂选自洛伐他汀、辛伐他汀、二羟基开环酸辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀和尼伐他汀;

- 5) 降钙素为鼻喷雾给药的鲑降钙素；
- 6) 骨形态发生蛋白选自 BMP 2、BMP 3、BMP 5、BMP 6、BMP7、 β TGF 和 GDF5；
- 7) 胰岛素样生长因子选自单独或与结合蛋白 3 的 IGF 联合的 IGF I 和 IGF II；
- 8) 前列腺素选自前列腺素受体 EP₁、EP₂、EP₄、FP 和 IP 的激动剂；
- 9) 成纤维细胞生长因子选自 aFGF 和 bFGF；
- 10) 甲状旁腺激素选自甲状旁腺激素皮下注射液、天然或取代的人甲状旁腺激素 (1-84)、人甲状旁腺激素 (1-34) 和其它部分序列；
- 11) 维生素 D 选自天然维生素 D、25-OH- 维生素 D₃、1 α , 25(OH)₂ 维生素 D₃、1 α -OH- 维生素 D₃、1 α -OH- 维生素 D₂、二氢速甾醇、26, 27-F6-1 α , 25(OH)₂ 维生素 D₃、19- 去甲-1 α , 25(OH)₂ 维生素 D₃、22- 奥沙骨化三醇、卡泊三醇、1 α , 25(OH)₂-16- 烯-23- 炔- 维生素 D₃ (Ro23-7553)、EB1089、20- 表-1 α , 25(OH)₂ 维生素 D₃、KH1060、ED71、1 α , 24(S)-(OH)₂ 维生素 D₃ 和 1 α , 24(R)-(OH)₂ 维生素 D₃；
- 12) 饮食钙补充剂选自碳酸钙、柠檬酸钙和天然钙盐；和
- 13) 氟盐选自氟化钠和氟磷酸单钠；
及其药学上可接受的盐或立体异构体。
24. 权利要求 23 的用途，其中所述双膦酸盐为阿仑膦酸一钠三水合物或阿仑膦酸一钠一水合物。
25. 权利要求 22 的用途，其中所述药物选自：单独或与孕酮组合的雌激素、双膦酸盐、抗雌激素或选择性雌激素受体调节剂、 α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂、组织蛋白酶 K 抑制剂、破骨细胞液泡 ATP 酶抑制剂、降钙素、护骨蛋白和甲状旁腺激素。
26. 一种药用组合物，所述组合物包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。
27. 权利要求 26 的组合物，所述组合物还包含选自以下的活性成分：单独或与孕酮组合的雌激素、双膦酸盐、抗雌激素或选择性雌激素受体调节剂、 α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂、组织蛋白酶 K 抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、破骨细胞液泡 ATP 酶抑制剂、与破骨细胞受体结合的 VEGF 拮抗剂、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的激活剂、降钙素、钙受体拮抗剂、甲状旁腺激素、生长激素促分泌素、人生长激素、胰岛素样生长因子、p38 蛋白激酶抑制剂、骨形态发生蛋白、BMP 拮抗抑制剂、前列腺素、维生素 D、维生素 K、依普黄酮、氟盐、饮食钙补充剂和护骨蛋白。
28. 权利要求 27 的组合物，其中所述双膦酸盐为阿仑膦酸盐。
29. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在有需要的哺乳动物中抑制骨重吸收的药物中的用途。
30. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在有需要的哺乳动物中增加骨矿物质密度的药物中的用途。
31. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在有需要的哺乳动物中减少椎骨或非椎骨骨折风险的药物中的用途。
32. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在有需要的哺乳动物中实现骨代谢标记的药物中的用途，其中所述骨代谢标记选自 I 型胶原的尿 C- 端肽降解产物、I 型胶原的尿 N- 端肽交联物、DXA 和 DPD。

33. 一种药用组合物,所述组合物通过将权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体组合制备。

34. 一种制备药用组合物的方法,所述方法包括使权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体组合。

35. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于在有需要的哺乳动物中治疗或预防关节炎病症的药物中的用途。

36. 权利要求 35 的用途,其中所述关节炎病症选自类风湿性关节炎和骨关节炎。

雄激素受体调节剂 21- 杂环 -4- 氮杂甾体衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及 21- 苯并咪唑 -4- 氮杂甾体和 21- 氮杂苯并咪唑 - 氮杂甾体衍生物、它们的合成方法及其作为雄激素受体调节剂的用途。更具体地说,本发明化合物是组织选择性雄激素受体调节剂,因而可用于治疗雄激素缺乏引起的或可通过给予雄激素缓解的病症,例如骨质疏松症、牙周病、骨折、虚弱和少肌症 (sarcopenia)。另外,本发明的 SARMs 可用于治疗与低睾酮有关的精神病,例如抑郁症、性功能障碍和认知减退。SARMs 在具体组织中是拮抗剂,也可用于其中高雄激素状态或活性引起症状的病症,例如良性前列腺增生和睡眠呼吸暂停。

[0002] 发明背景

[0003] 雄激素受体 (AR) 属于类固醇 / 甲状腺激素核受体超级家族、该超级家族的其它成员包括雌激素受体、黄体酮受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体。AR 在身体的许多组织中表达,是介导雄激素例如睾酮 (T) 和二氢睾酮 (DHT) 的生理和病理生理作用的受体。AR 在结构上由三个功能域组成:配体结合域 (LBD)、DNA 结合域和氨基端域。与 AR 结合并模拟内源性 AR 配体作用的化合物称为 AR 激动剂,而抑制内源性 AR 配体作用的化合物称为 AR 拮抗剂。

[0004] 与 AR 结合的雄激素配体包括配体 / 受体复合物,该复合物易位至细胞核后,在存在于核中的靶基因启动子或增强子区域与调节 DNA 序列 (称为雄激素效应元件) 结合。下一步募集称为辅因子的其它蛋白,它与导致基因转录的受体结合。

[0005] 雄激素疗法已用于治疗多种男性疾病,例如生殖疾病和原发性或继发性男性性腺功能减退。此外,已对多种天然或合成 AR 激动剂治疗肌骨骼疾病例如骨病、造血障碍、神经肌肉疾病、风湿病、消耗性疾病和用于激素替代疗法 (HRT) 例如女性雄激素缺乏进行过研究。此外,AR 拮抗剂,例如氟他胺和比卡鲁胺用于治疗前列腺癌。因此,具有可按组织选择性方式激活 (“激动”)AR 功能,产生需要的雄激素骨和肌肉合成代谢作用无阴性雄激素性质例如男性化和抑制高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 的有效化合物是有用的。

[0006] 雄激素对绝经后骨质疏松症骨的有益作用在新近用睾酮和雌激素联合给药的研究中有记载 [Hofbauer 等, Eur. J. Endocrinol. 140 :271-286 (1999)]。在为期 2 年的大规模双盲对照研究中,口服联合雌激素 (CEE) 和甲基睾酮组合证实有效促进脊柱和髋的骨质自然增长,同时单独联合雌激素疗法预防骨流失 [J. Reprod. Med., 44 :1012-1020 (1999)]。

[0007] 此外,有用 CEE 和甲基睾酮治疗后妇女热潮红减少的证据;但是,经治疗的 30% 妇女发生所有现有雄激素药物疗法的并发症,即痤疮和面毛明显增加 [Watts 等, Obstet. Gynecol., 85 :529-537 (1995)]。如其它研究所见,还发现甲基睾酮加 CEE 后降低 HDL 水平。因此,现有雄激素疗法男性化的潜力和对脂质特性的影响提供开发组织选择性雄激素受体激动剂的合理性。

[0008] 雄激素在男性骨代谢中起重要作用 [Anderson 等, " Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of six months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors" (给患有骨质疏松症的 eugonadal

男性补充雄激素-6个月治疗对骨矿物质密度和心血管风险因素的影响), Bone, 18: 171-177 (1996)]. 甚至在患有骨质疏松症的 eugonadal 男性中, 对睾酮治疗的治疗反应显示雄激素发挥重要的骨合成代谢作用。在对肌肉给予 250mg 睾酮酯 5-6 个月的反应中, 平均腰 BMD 由 $0.799\text{g}/\text{cm}^2$ 增加到 $0.839\text{g}/\text{cm}^2$ 。因此, SARMs 可用于治疗男性骨质疏松症。

[0009] 在患有 D 期前列腺癌 (转移性) 的男性经历雄激素剥夺疗法 (ADT) 时发生雄激素缺乏。通过长效 GnRH 激动剂实现内分泌睾丸切除术, 同时用 AR 拮抗剂阻断雄激素受体。在响应激素剥夺时, 这些男性出现热潮红、显著骨流失、虚弱和疲倦。在患有 D 期前列腺癌男性的初步研究中, 经历一年以上 ADT 男性的骨量减少 (50% 比 38%) 和骨质疏松症 (38% 比 25%) 比未经历 ADT 的患者更普遍 [Wei 等, Urology, 54:607-611 (1999)]。腰脊柱 BMD 明显低于经历 ADT 的男性。因此, 单独或作为传统 ADT 的辅助药, 在骨和肌肉中缺乏拮抗作用的前列腺中组织选择性 AR 拮抗剂可能是治疗前列腺癌的有效药物 [仍参见 A. Stoch 等, J. Clin. Endocrin. Metab., 86:2787-2791 (2001)]。

[0010] 组织选择性 AR 拮抗剂也可用于治疗绝经后妇女的多囊性卵巢综合征。参见 C. A. Eagleson 等, " Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone " (多囊性卵巢综合征: 氟他胺恢复促性腺激素释放激素脉冲发生器对雌二醇和黄体酮抑制敏感性的证据), J. Clin. Endocrinol. Metab., 85: 4047-4052 (2000)。

[0011] 因为雄激素刺激肾肥大和红细胞生成素 (EPO) 生成, SARMs 也可用于治疗某些造血障碍。在引入重组人 EPO 前, 用雄激素治疗由慢性肾衰竭引起的贫血。此外, 雄激素提高患有非严重再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征贫血患者的血清 EPO 水平。治疗贫血需要例如可由 SARMs 提供的选择性作用。

[0012] SARMs 也可以是具有临床价值的治疗肥胖症辅助药。减少身体脂肪的该方法得到公布的给予雄激素减少肥胖症患者皮下和内脏脂肪的观察支持 [J. C. Lovejoy 等, " Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men " (口服合成代谢类固醇治疗, 非肠胃外雄激素治疗减少老年肥胖男性的腹部脂肪), Int. J. Obesity, 19:614-624 (1995)]、[J. C. Lovejoy 等, " Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women-A clinical research center study " (外源性雄激素影响肥胖绝经后妇女身体组成和区域性身体脂肪分布-临床研究中心研究), J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:2198-2203 (1996)]。因此, 无不需要产生雄性征作用的 SARMs 有利于治疗肥胖症。

[0013] 雄激素受体激动剂还具有抗代谢综合征的治疗价值 (胰岛素抗性综合征、综合征 X), 尤其在男性中。男性中低总和游离睾酮和性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平与 II 型糖尿病、内脏肥胖症、胰岛素抗性 (高胰岛素血症、异常脂血症) 和代谢综合征有关。D. Laaksonen 等, Diabetes Care, 27 (5):1036-1041 (2004); 仍参见 D. Laaksonen 等 Euro. J. Endocrin, 149:601-608 (2003); P. Marín 等 Int. J. Obesity, 16:991-997 (1992) 和 P. Marín 等 Obesity Res., 1 (4):245-251 (1993)。

[0014] 雄激素受体激动剂还可具有抗神经变性疾病, 例如早老性痴呆 (AD) 的临床价

值。J. Hammond 等, " Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons" (通过人初级神经元中雄激素受体睾酮介导的神经保护), J. Neurochem., 77:1319-1326 (2001) 报道, 雄激素通过雄激素受体诱导神经保护的能力。Gouras 等报道睾酮减少阿尔茨海默 (Alzheimer) β -淀粉样肽分泌, 因此可用于治疗 AD [Proc. Nat. Acad. Sci., 97:1202-1205 (2000)]。还有通过抑制参与 AD 发展的蛋白超磷酸化机制的描述 [S. Papasozomenos, " Testosterone prevents the heat shock-induced overactivation of glycogen synthase kinase-3 β but not of cyclin-dependent kinase 5 and c-Jun NH₂-terminal kinase and concomitantly abolishes hyperphosphorylation of τ : Implications for Alzheimer's disease" (睾酮防止热休克引起过度激活糖原合成激酶-3 β , 但不防止依赖细胞周期蛋白的激酶 5 和 c-Jun NH₂-端激酶, 同时消除 τ 超磷酸化: 与早老性痴呆症有关), Proc. Nat. Acad. Sci., 99:1140-1145 (2002)]。

[0015] 雄激素受体激动剂还可具有对肌肉紧张性和力量的有利作用。新近研究证实 " physiologic androgen replacement in healthy, hypogonadal men is associated with significant gains in fat-free mass, muscle size and maximal voluntary strength" (健康、性激素不足男性中生理性雄激素替代与游离脂肪质量、肌肉体积和最大自发力量显著增加有关), [S. Bhasin 等, J. Endocrin., 170:27-38 (2001)]。

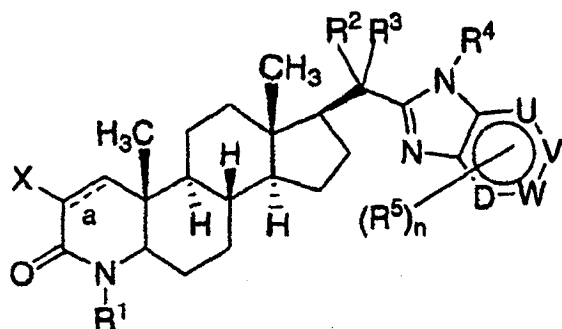
[0016] 雄激素受体调节剂可用于治疗男性和妇女性欲减少。男性雄激素缺乏与性欲减少有关。S. Howell 等, Br. J. Cancer, 82:158-161。低雄激素水平造成许多妇女在其生育期后期性欲下降。S. Davis, J. Clin. Endocrinol. Metab., 84:1886-1891 (1999)。在一项研究中, 循环游离睾酮与性欲正相关。同上, 在另一项研究中, 给患有原发性和继发性肾上腺功能不全的妇女提供生理性 DHEA 替代 (50mg/日)。与使用安慰剂的妇女对比, 接受 DHEA 的妇女出现性幻想频次、兴趣和满足感增加。W. Arlt 等, N Engl. J. Med. 341:1013-1020 (1999), 仍参见 K. Miller, J. Clin. Endocrinol. Metab., 86:2395-2401 (2001)。

[0017] 此外, 雄激素受体调节剂也可用于治疗认知缺损。在新近研究中, 给予绝经后妇女单独或与大剂量口服甲基睾酮联合的大剂量口服雌激素 4 个月疗程。在 4 个月激素治疗前后进行认知测验。研究发现接受雌激素 (1.25mg) 和甲基睾酮 (2.50mg) 组合的妇女在 Building Memory (建立记忆) 任务中保持稳定水平的表现, 但仅接受雌激素 (1.25mg) 的妇女显示表现下降。A. Wisniewski, Horm. Res. 58:150-155 (2002)。

[0018] 发明概述

[0019] 本发明涉及结构式 I 化合物:

[0020]



I

[0021] 或其药学上可接受的盐或立体异构体、它们的用途和药用组合物。

[0022] 这些化合物是有效的雄激素受体激动剂,尤其是有效的 SARMs。因此它们用于治疗雄激素缺乏引起的或可通过给予雄激素缓解的病症。

[0023] 本发明还涉及含本发明化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

[0024] 在本发明中,我们用一系列体外细胞测定鉴定出其功能如 SARMs 的化合物,这些测定描述了配体介导激活 AR,例如 (i) N-C 相互作用, (ii) 转录阻抑,和 (iii) 转录激活。在本发明中,用以上列举的方法鉴定的 SARM 化合物在体内表现出组织选择性 AR 激动作用,即在骨中激动(在骨质疏松症的啮齿动物模型中刺激骨形成),在前列腺中拮抗(对阉割啮齿动物的前列腺生长影响最小和拮抗 AR 激动剂诱导的前列腺生长)。

[0025] 鉴定为 SARMs 的本发明化合物可用于治疗雄激素缺乏引起的或可通过给予雄激素缓解的疾病或病症。此类化合物按单一疗法或与以下骨重吸收抑制剂联合治疗妇女和男性骨质疏松症效果理想:例如双膦酸盐、雌激素、SERMs、组织蛋白酶 K 抑制剂、 $\alpha_v\beta_3$ 整合蛋白受体拮抗剂、降钙素和质子泵抑制剂。它们也可与刺激骨形成药物,例如甲状旁腺激素或其类似物一起使用。本发明 SARM 化合物还可用于治疗前列腺疾病,例如前列腺癌和良性前列腺增生(BPH)。此外,本发明化合物显示对皮肤作用(痤疮和面毛生长)最小,且可用于治疗多毛症。另外,本发明化合物可刺激肌肉生长,可用于治疗少肌症和虚弱。在治疗肥胖症时,可用它们减少内脏脂肪。此外,本发明化合物可在中枢神经系统中显示雄激素激动作用,且可用于治疗血管舒缩症状(热潮红)和增加能量和性欲。它们可用于治疗早老性痴呆。

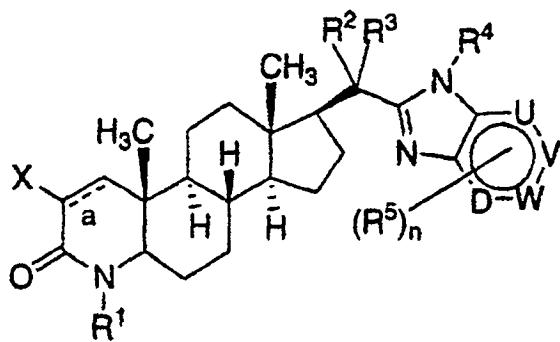
[0026] 因为它们具有重建骨质的能力,本发明化合物单独或作为 GnRH 激动剂/拮抗剂疗法的辅助药还可用于治疗前列腺癌,或因为它们具有拮抗前列腺中雄激素的能力和使骨耗竭最小化,所以用作抗雄激素的替代疗法。另外,因其重建骨质的能力,本发明化合物可作为抗雄激素治疗的辅助药用于治疗胰腺癌,或因其抗雄激素性质作为单一疗法提供超过传统抗雄激素治疗骨缺乏的优势。另外,本发明化合物可增加多种血细胞,例如红细胞和血小板,且可用于治疗造血障碍,例如再生障碍性贫血。因此,鉴于以上列举的它们的组织选择性雄激素受体激动作用,本发明化合物在激素替代治疗性腺功能减退(雄激素缺乏)男性中效果理想。

[0027] 本发明还涉及安全和特异性治疗男性患者的腹部肥胖、代谢综合征(又称为胰岛素抗性综合征和'综合征 X')和 II 型糖尿病。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明涉及用作雄激素受体调节剂,尤其用作选择性雄激素受体调节剂的化合物。通过结构式 I 描述本发明化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体:

[0030]



I

[0031] 其中：

[0032] a 选自双键和单键；

[0033] X 为氢或卤素；

[0034] n 为 0、1、2、3 或 4；

[0035] U、V、W 和 D 各自独立选自 CH 和 N，条件是 U、V、W 和 D 中至少一个为 CH；

[0036] R¹ 选自氢、CF₃、羰基 (C₁₋₃ 烷基)、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素、C₁₋₃ 烷基、羟甲基和 (C₀₋₆ 烷基)₂ 氨基，其中所述烷基和烷氧基各自任选被 1-7 个氟原子取代；

[0037] R² 和 R³ 各自独立选自：

[0038] 1) 氢，

[0039] 2) 卤素，

[0040] 3) C₁₋₈ 烷基，

[0041] 4) 氨基 C₀₋₆ 烷基，

[0042] 5) C₁₋₆ 烷基氨基 C₀₋₆ 烷基，

[0043] 6) (C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基 C₀₋₆ 烷基，

[0044] 7) C₁₋₆ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基，

[0045] 8) 羟基羰基 C₀₋₆ 烷基，

[0046] 9) 羟基 C₀₋₆ 烷基，

[0047] 10) C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₀₋₆ 烷基，

[0048] 11) 羟基羰基 C₁₋₆ 烷氧基，

[0049] 12) 氰基，

[0050] 13) 全氟 C₁₋₄ 烷基，

[0051] 14) 全氟 C₁₋₄ 烷氧基，

[0052] 15) C₀₋₆ 烷基羰基，

[0053] 16) C₁₋₆ 烷基羰基氧基，

[0054] 17) C₁₋₆ 烷基羰基氨基，

[0055] 18) C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基，

[0056] 19) C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基，

[0057] 20) C₁₋₆ 烷基氨基羰基氨基，

[0058] 21) (C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基氨基，和

[0059] 22) (C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基氧基，

[0060] 和其中

[0061] R² 和 R³ 与它们连接的碳原子一起可任选形成 C₃₋₆ 环烷基或氧代基，和

- [0062] R^2 和 R^3 各自独立任选被一个或多个 R^6 取代；
- [0063] R^4 选自：
- [0064] 1) 氢，
- [0065] 2) 卤素，
- [0066] 3) C_{1-10} 烷基（羰基） $_{0-1}$ ，
- [0067] 4) 芳基 C_{0-8} 烷基，
- [0068] 5) 氨基 C_{0-8} 烷基，
- [0069] 6) C_{1-3} 酰基氨基 C_{0-8} 烷基，
- [0070] 7) C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-8} 烷基，
- [0071] 8) C_{1-6} 二烷基氨基 C_{0-8} 烷基，
- [0072] 9) 芳基 C_{0-6} 烷基氨基 C_{0-6} 烷基，
- [0073] 10) C_{1-4} 烷氧基氨基 C_{0-8} 烷基，
- [0074] 11) 羟基 C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-8} 烷基，
- [0075] 12) C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基，
- [0076] 13) 羟基羰基 C_{0-6} 烷基，
- [0077] 14) C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{0-6} 烷基，
- [0078] 15) 羟基羰基 C_{0-6} 烷氧基，
- [0079] 16) 羟基 C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-6} 烷基，或
- [0080] 17) 羟基 C_{0-6} 烷基，
- [0081] 其中 R^4 任选被选自以下的一个或多个基团取代：氢、OH、 (C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 NO_2 、三氟甲氧基、三氟乙氧基、 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基和 NH_2 ；
- [0082] R^5 选自：
- [0083] 1) 卤素，
- [0084] 2) (羰基) $_{0-1}C_{1-10}$ 烷基，
- [0085] 3) (羰基) $_{0-1}C_{2-10}$ 烯基，
- [0086] 4) (羰基) $_{0-1}C_{2-10}$ 炔基，
- [0087] 5) (羰基) $_{0-1}$ 芳基 C_{1-10} 烷基，
- [0088] 6) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基，
- [0089] 7) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基，
- [0090] 8) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0091] 9) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0092] 10) 二- $(C_{1-10}$ 烷基) 氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0093] 11) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0094] 12) (芳基 C_{0-10} 烷基) $_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0095] 13) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0096] 14) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0097] 15) $(C_{3-8}$ 环烷基 C_{0-10} 烷基) $_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0098] 16) $(C_{3-8}$ 杂环基 C_{0-10} 烷基) $_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0099] 17) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基，

- [0100] 18) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基氨基,
- [0101] 19) (芳基 C₁₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氨基,
- [0102] 20) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基氨基,
- [0103] 21) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基氨基,
- [0104] 22) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0105] 23) (芳基 C₁₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0106] 24) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0107] 25) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0108] 26) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0109] 27) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0110] 28) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基,
- [0111] 29) (芳基 C₁₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基,
- [0112] 30) C₁₋₁₀ 烷氧基 (羰基)₀₋₁ C₀₋₁₀ 烷基,
- [0113] 31) 羧基 C₀₋₁₀ 烷基氨基,
- [0114] 32) 羧基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0115] 33) 羧基芳基,
- [0116] 34) 羧基 C₃₋₈ 环烷基,
- [0117] 35) 羧基 C₃₋₈ 杂环基,
- [0118] 36) C₁₋₁₀ 烷氧基,
- [0119] 37) C₁₋₁₀ 烷氧基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0120] 38) C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- [0121] 39) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- [0122] 40) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- [0123] 41) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基,
- [0124] 42) C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- [0125] 43) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- [0126] 44) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- [0127] 45) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氧基氨基,
- [0128] 46) (C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基羰基氧基,
- [0129] 47) (芳基 C₀₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氧基,
- [0130] 48) (C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氧基,
- [0131] 49) (C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氧基,
- [0132] 50) 羟基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0133] 51) 羟基羰基 C₀₋₁₀ 烷氧基,
- [0134] 52) 羟基羰基 C₀₋₁₀ 烷氧基,
- [0135] 53) C₁₋₁₀ 烷硫基,
- [0136] 54) C₁₋₁₀ 烷基亚磺酰基,
- [0137] 55) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基亚磺酰基,
- [0138] 56) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基亚磺酰基,

- [0139] 57) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基亚磺酰基,
- [0140] 58) C_{1-10} 烷基磺酰基,
- [0141] 59) 芳基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
- [0142] 60) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
- [0143] 61) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
- [0144] 62) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0145] 63) 芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0146] 64) C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0147] 65) C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0148] 66) 氰基,
- [0149] 67) 硝基,
- [0150] 68) 全氟 C_{1-6} 烷基, 和
- [0151] 69) 全氟 C_{1-6} 烷氧基;
- [0152] 其中 R^5 任选被至少一个 R^6 取代基取代; 和
- [0153] R^6 选自:
- [0154] 1) 卤素,
- [0155] 2) (羰基) $_{0-1}$ C_{1-10} 烷基,
- [0156] 3) (羰基) $_{0-1}$ C_{2-10} 烯基,
- [0157] 4) (羰基) $_{0-1}$ C_{2-10} 炔基,
- [0158] 5) (羰基) $_{0-1}$ 芳基 C_{0-10} 烷基,
- [0159] 6) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基,
- [0160] 7) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基,
- [0161] 8) (C_{3-8}) 杂环烷基 C_{0-10} 烷基,
- [0162] 9) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0163] 10) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0164] 11) 二-(C_{1-10} 烷基) 氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0165] 12) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0166] 13) (芳基 C_{0-10} 烷基) $_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0167] 14) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0168] 15) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0169] 16) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0170] 17) C_{0-10} 烷基异氰酰基 (carbimidoyl) C_{0-10} 烷基,
- [0171] 18) (C_{1-10} 烷基) $_2$ 氨基羰基,
- [0172] 19) C_{1-10} 烷氧基 (羰基) $_{0-1}$ C_{0-10} 烷基,
- [0173] 20) C_{1-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基,
- [0174] 21) (C_{1-10} 烷基) $_2$ 氨基羰基氧基,
- [0175] 22) 羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基,
- [0176] 23) (C_{1-10} 烷基) $_2$ 氨基羰基氧基,
- [0177] 24) (芳基 C_{0-10} 烷基) $_{1-2}$ 氨基羰基氧基,

- [0178] 25) 羟基 C_{0-10} 烷基,
- [0179] 26) C_{1-10} 烷基磺酰基,
- [0180] 27) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0181] 28) 芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0182] 29) C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0183] 30) C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0184] 31) 全氟 C_{1-6} 烷氧基,
- [0185] 32) C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0186] 33) 氰基,
- [0187] 34) 硝基, 和
- [0188] 35) 全氟 C_{1-6} 烷基,
- [0189] 其中 R^6 任选被选自以下的一个或多个基团取代: OH、 NO_2 、 (C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、三氟甲氧基、三氟乙氧基和 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基。
- [0190] 在本发明的一个实施方案中, X 为氟。
- [0191] 在另一个实施方案中, X 为氢。
- [0192] 在还另一个实施方案中, a 为单键。
- [0193] 在本发明的另一个实施方案中, a 为双键。
- [0194] 在另一个实施方案中, R^1 选自: 氢、 CF_3 、羟基和任选被 1-7 个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基。在该实施方案的一种变化形式中, R^1 选自: 氢和 C_{1-3} 烷基。在还另一种变化形式中, R^1 为甲基。
- [0195] 在本发明的另一个非限定性实施方案中, U、V、W 和 D 中的至少两个各自为 CH。在该实施方案的一种变化形式中, U、V、W 和 D 中的至少三个各自为 CH。在还另一个实施方案中, U、V、W 和 D 的每一个各自为 CH。
- [0196] 在本发明的一个实施方案中, R^5 选自:
- [0197] 1) 卤素,
- [0198] 2) $(\text{羰基})_{0-1}C_{1-10}$ 烷基,
- [0199] 3) $(\text{羰基})_{0-1}C_{2-10}$ 烯基,
- [0200] 4) $(\text{羰基})_{0-1}C_{2-10}$ 炔基,
- [0201] 5) C_{1-10} 烯基氨基,
- [0202] 6) $(\text{羰基})_{0-1}$ 芳基 C_{0-10} 烷基,
- [0203] 7) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基,
- [0204] 8) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基,
- [0205] 9) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基,
- [0206] 10) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0207] 11) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0208] 12) 二- $(C_{1-10}$ 烷基) 氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0209] 13) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0210] 14) $(\text{芳基 } C_{0-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0211] 15) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,

- [0212] 16) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0213] 17) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0214] 18) $(C_{3-8}$ 环烷基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0215] 19) $(C_{3-8}$ 杂环基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0216] 20) $(C_{3-8}$ 杂环烷基 C_{0-10} 烷基)₂ 氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0217] 21) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- [0218] 22) $(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基羰基氨基,
- [0219] 23) (芳基 C_{1-10} 烷基)₁₋₂ 氨基羰基氨基,
- [0220] 24) C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- [0221] 25) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- [0222] 26) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基,
- [0223] 27) C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0224] 28) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0225] 29) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0226] 30) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0227] 31) $(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- [0228] 32) (芳基 C_{1-10} 烷基)₁₋₂ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- [0229] 33) C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- [0230] 34) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- [0231] 35) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- [0232] 36) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- [0233] 37) 羧基 C_{0-10} 烷基,
- [0234] 38) C_{1-10} 烷氧基 (羰基)₀₋₁ C_{0-10} 烷基,
- [0235] 39) 羧基 C_{0-10} 烷基氨基,
- [0236] 40) 羧基 C_{0-10} 烷基,
- [0237] 41) 羧基芳基,
- [0238] 42) 羧基 C_{3-8} 环烷基,
- [0239] 43) 羧基 C_{3-8} 杂环基,
- [0240] 44) C_{1-10} 烷氧基,
- [0241] 45) C_{1-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基,
- [0242] 46) 羟基 C_{0-10} 烷基,
- [0243] 47) 羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基,
- [0244] 48) 羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基,
- [0245] 49) C_{1-10} 烷硫基,
- [0246] 50) C_{1-10} 烷基磺酰基,
- [0247] 51) 芳基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
- [0248] 52) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
- [0249] 53) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基磺酰基,
- [0250] 54) C_{1-10} 烷基羰基氧基,

- [0251] 55) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氧基，
- [0252] 56) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氧基，
- [0253] 57) 芳基 C_{0-10} 烷基羰基氧基，
- [0254] 58) 芳基 C_{0-10} 烷基羰基氨基 C_{0-10} 烷基，
- [0255] 59) 氨基 C_{0-10} 烷基异氰酰基 C_{0-10} 烷基氨基，
- [0256] 60) C_{0-10} 烷基羧基 C_{0-10} 烷基氨基，
- [0257] 61) C_{1-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基，
- [0258] 62) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基，
- [0259] 63) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基，
- [0260] 64) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基，
- [0261] 65) 芳基 C_{0-10} 烷基 (羰基)₀₋₁ 氧基 C_{0-10} 烷基氨基，
- [0262] 66) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
- [0263] 67) 芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
- [0264] 68) C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
- [0265] 69) C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
- [0266] 70) C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
- [0267] 71) 氰基，
- [0268] 72) 硝基，
- [0269] 73) 全氟 C_{1-6} 烷基，和
- [0270] 74) 全氟 C_{1-6} 烷氧基，
- [0271] 和其中 R^5 任选被至少一个 R^6 取代基取代。
- [0272] 在本发明的一个实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立选自：
- [0273] 1) 氢，
- [0274] 2) 卤素，
- [0275] 3) C_{1-8} 烷基，
- [0276] 4) 氨基 C_{0-6} 烷基，
- [0277] 5) C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-6} 烷基，
- [0278] 6) C_{1-6} 烷氧基 C_{0-6} 烷基，
- [0279] 7) 羟基羰基 C_{0-6} 烷基，
- [0280] 8) 羟基羰基 C_{1-6} 烷氧基，
- [0281] 9) 羟基 C_{0-6} 烷基，
- [0282] 10) C_{0-6} 烷基羰基，
- [0283] 11) C_{1-6} 烷基羰基氧基，
- [0284] 12) C_{1-6} 烷基羰基氨基，
- [0285] 13) C_{1-6} 烷氧基羰基氨基，
- [0286] 14) C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基，和其中 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起可任选形成 C_{3-6} 环烷基或氧代基，和 R^2 和 R^3 各自独立任选被一个或多个 R^6 取代。
- [0287] 本发明化合物的示例性而非限定性实例如下：
- [0288] 1) 17 β - (1H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -2-基甲基) -4-甲基 -4-氮杂 -5 α - 雄

甾-1-烯-3-酮；

[0289] 2) 17 β -(7H-嘌呤-8-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0290] 3) 17 β -(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0291] 4) 17 β -[(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0292] 5) 17 β -[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0293] 6) 17 β -[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0294] 7) 17 β -[(6-甲基-7H-嘌呤-8-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0295] 8) 17 β -(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0296] 9) 17 β -[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0297] 10) 17 β -[(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0298] 11) 17 β -[(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0299] 12) 17 β -[(5-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0300] 13) 17 β -[(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0301] 14) 17 β -[(6-氯-5,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0302] 15) 17 β -[(6-三氟甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0303] 16) 17 β -[(5-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0304] 17) 17 β -[(5-N,N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0305] 18) 17 β -[(5,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0306] 19) 17 β -[(7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0307] 20) 17 β -[(5-N-甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0308] 21) 17 β -[(6-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮；

[0309] 22) 17 β -[(6-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0310] 23) 17 β -[(6-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0311] 24) 17 β -[(6-N-甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0312] 25) 17 β -[(6-N,N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0313] 26) 17 β -[(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0314] 27) 17 β -[(3-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0315] 28) 17 β -[(1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0316] 29) 17 β -[(1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0317] 30) 17 β -[(3-三氟乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0318] 31) 17 β -[(5-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0319] 32) 17 β -[(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氟杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0320] 33) 17 β -[(5-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0321] 34) 17 β -[(5-N,N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

[0322] 35) 20-氟-20-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮;

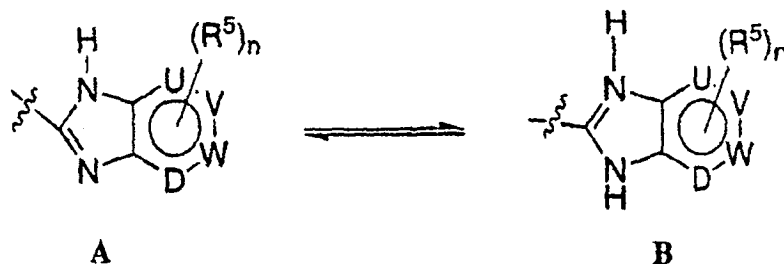
[0323] 36) 17 β -[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾烷-3-酮;

[0324] 及其药学上可接受的盐和立体异构体。

[0325] 本发明化合物可具有不对称中心、手性轴和手性平面(如 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, 第 1119-1190 页中所述), 因而存在外消旋体、外消旋混合物和单一非对映体以及包括旋光异构体的所有可能异构体及其混合物, 它们均包括在本发明中。

[0326] 另外, 本文中公开的化合物可存在互变异构体, 尽管只描绘出一种互变结构, 但在本发明范围内将包括两种互变异构形式。例如, 对以下化合物 A 的任何权利要求应理解为包括互变结构 B 及其混合物, 反之亦然。折线  代表本发明 4-氮杂甾体衍生物的剩余部分。

[0327]



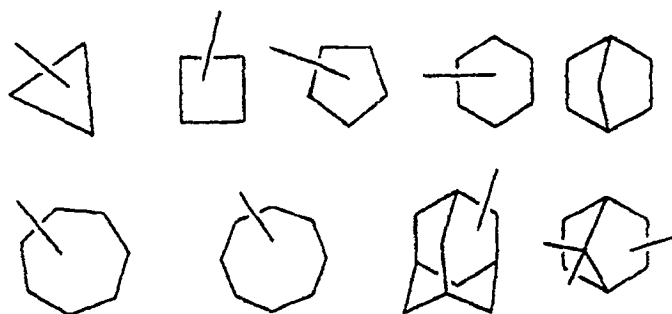
[0328] 术语“烷基”表示 1-10 个总碳原子或在此范围内任何数目的直链或支链烷烃（即甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等）。术语“C₀ 烷基”（如在“C₀₋₈ 烷基芳基”中）指烷基不存在。

[0329] 术语“烯基”表示 2-10 个总碳原子或在此范围内任何数目的直链或支链烯烃。

[0330] 术语“炔基”指含 2-10 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状烃基。可存在最高达三个碳-碳三键。因此，“C₂-C₆ 炔基”表示具有 2-6 个碳原子的炔基。炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基的直链、支链或环部分可含三键，如果指明是取代的炔基，则可被取代。

[0331] 本文中使用的“环烷基”将包括具有确定数目碳原子的非芳环烃基，它可以或不可以桥接或结构限制。此类环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、环辛基、环庚基、四氢萘、亚甲基环己基等。本文中使用的“C₃-C₁₀ 环烷基”的实例可包括但不限于：

[0332]



[0333] “烷氧基”代表通过氧桥连接的指定数目碳原子的环状或非环状烷基。因此，“烷氧基”包括以上烷基和环烷基的定义。

[0334] “全氟烷基”代表最高达 10 个碳原子的烷基链，其相应的氢完全被氟原子取代。

[0335] 本文中使用的“芳基”表示任何稳定的在每个环中有最高达 7 个原子的单环碳环或双环碳环，其中至少一个环为芳环。此类芳基元件的实例包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基或联苯基。在芳基取代基为双环，且一个环为非芳环的情形中，应理解通过芳环连接。

[0336] 本文中使用的术语杂芳基代表在每个环中有最高达 7 个原子的稳定单环或双环，其中至少一个环为芳环并含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子。该定义范围内的杂芳基包括但不限于：吡啶基、咪唑基、肉碱基、喹啉基、吡唑基、吡啶基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢喹啉。按以下杂环的定义，“杂芳基”还应理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。

[0337] 在杂芳基取代基为双环,且一个环为非芳环或不杂原子的环中,应理解为分别通过芳环或通过含杂原子的环连接。

[0338] 每当术语“烷基”或“芳基”或它们的任一前缀词根出现在取代基名称(例如芳基 C_{0-8} 烷基)中时,应将其理解为包括以上给出的“烷基”和“芳基”的那些限制。碳原子的指定数目(例如 C_{0-8})独立指烷基或环烷基部分的碳原子数目,或指其中烷基以其前缀词根出现的较大取代基的烷基部分的碳原子数目。

[0339] 如本领域技术人员所认识的那样,本文中使用的“卤基”或“卤素”包括氯、氟、溴和碘。本文中使用的术语“杂环”或“杂环基”表示含 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 元-10 元芳族或非芳族杂环,包括双环基团。因此,“杂环基”包括上述杂芳基及其二氢和四氢类似物。“杂环基”的更多实例包括但不限于下列基团:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、肉啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、indolaziny、吡唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘并吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、1,4-二氧六环基、六氢氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。可通过碳原子或通过杂原子发生杂环基取代基连接。

[0340] 术语“芳基烷基”和“烷基芳基”包括其中烷基定义同上的烷基部分和包括其中芳基定义同上的芳基部分。芳基烷基的实例包括但不限于苄基、苯乙基、苯丙基、萘甲基和萘乙基。烷基芳基的实例包括但不限于甲苯、乙苯、丙苯、甲基吡啶、乙基吡啶、丙基吡啶和丁基吡啶。

[0341] 术语“氧基”表示氧(O)原子。术语“硫基”表示硫(S)原子。术语“氧代”表示“=O”。术语“羰基”表示“C=O”。

[0342] 术语“取代”应认为包括通过指定取代基的多级取代。当公开或要求保护多个取代基部分时,取代化合物可独立被一种或多种公开或要求保护的取代基部分一次或多次取代。独立被取代,表示(两个或多个)取代基可以相同或不同。

[0343] 当任何变量(例如 R^2 、 R^3 等)在任何取代基或式 I 出现大于一次时,其在每次出现的定义独立于其在所有其它出现的定义。而且,只有当此类组合导致稳定的化合物时,才允许取代基和/或变量的组合。

[0344] 在本公开中使用的标准命名法下,先描述指定侧链的末端部分,然后描述与连接点相邻的官能团。例如 C_{1-5} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基取代基相当于

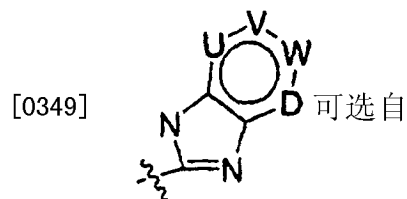
[0345]



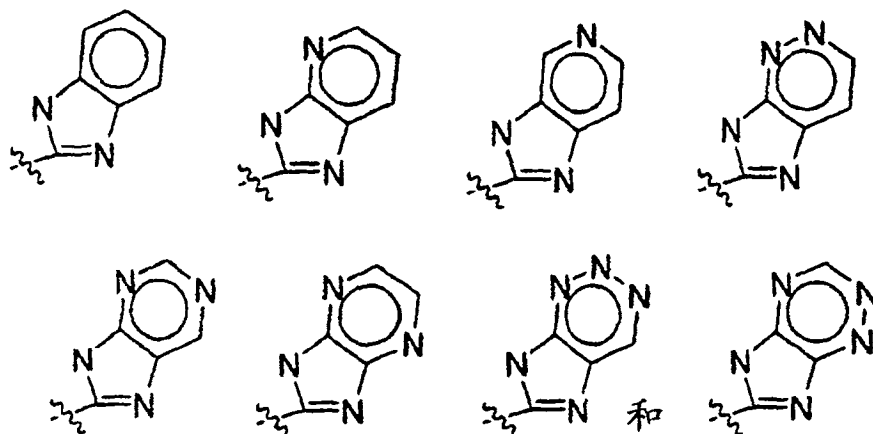
[0346] 在选择本发明化合物时,本领域普通技术人员将认识到,按熟知的化学结构连接原理选择各种取代基即 R^1 、 R^2 、 R^3 等。

[0347] 从取代基到环系统所画的线表示指定键可与任何可取代的环原子连接。如果环系统为多环,那么该键只与最接近环上的任何合适碳原子连接。

[0348] 应理解,本领域普通技术人员可选择本发明化合物的取代基和取代模式,提供可通过本领域已知技术和以下描述的那些方法,用容易得到的原料容易地合成化学稳定的化合物。如果取代基本身被大于一个的基团取代,应理解只要得到稳定结构,这些多个基团可在同一碳或不同碳上。短语“任选被一个或多个取代基取代”应等于短语“任选被至少一个取代基取代”,在此类情形中,一个实施方案具有 0-3 个取代基。



[0350]



[0351] 在本发明的一个实施方案中, R^1 选自氢、 $(C_{0-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基 C_{0-6} 烷基和 C_{1-3} 烷基,其中所述烷基任选被 1-7 个氟原子取代。在该实施方案的一种变化形式中, R^1 选自氢、 CF_3 和 C_{1-3} 烷基。在另一种变化形式中, R^1 为甲基。

[0352] 在本发明的一个实施方案中, R^5 选自:

[0353] 1) 卤素,

[0354] 2) $(\text{羰基})_{0-1} C_{1-10}$ 烷基,

[0355] 3) $(\text{羰基})_{0-1} C_{2-10}$ 烯基,

[0356] 4) $(\text{羰基})_{0-1} C_{2-10}$ 炔基,

[0357] 5) $(\text{羰基})_{0-1}$ 芳基 C_{1-10} 烷基,

[0358] 6) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基,

[0359] 7) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基,

[0360] 8) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基,

[0361] 9) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,

[0362] 10) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,

[0363] 11) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,

[0364] 12) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,

- [0365] 13) C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基，
[0366] 14) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基，
[0367] 15) C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0368] 16) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0369] 17) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0370] 18) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0371] 19) C_{1-10} 烷氧基（羰基） $_{0-1}C_{0-10}$ 烷基，
[0372] 20) 羧基 C_{0-10} 烷基氨基，
[0373] 21) 羧基 C_{0-10} 烷基，
[0374] 22) 羧基芳基，
[0375] 23) 羧基 C_{3-8} 环烷基，
[0376] 24) 羧基 C_{3-8} 杂环基，
[0377] 25) C_{1-10} 烷氧基，
[0378] 26) C_{1-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基，
[0379] 27) 羟基 C_{0-10} 烷基，
[0380] 28) 羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基，
[0381] 29) 羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基，
[0382] 30) (C_{1-10} 烷基) $_2$ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0383] 31) (芳基 C_{1-10} 烷基) $_{1-2}$ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0384] 32) C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0385] 33) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0386] 34) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0387] 35) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基，
[0388] 36) (C_{1-10} 烷基) $_2$ 氨基羰基，
[0389] 37) (芳基 C_{1-10} 烷基) $_{1-2}$ 氨基羰基，
[0390] 38) C_{1-10} 烷硫基，
[0391] 39) C_{1-10} 烷基磺酰基，
[0392] 40) 芳基 C_{0-10} 烷基磺酰基，
[0393] 41) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基磺酰基，
[0394] 42) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基磺酰基，
[0395] 43) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
[0396] 44) 芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
[0397] 45) C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
[0398] 46) C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基，
[0399] 47) 氰基，
[0400] 48) 硝基，
[0401] 49) 全氟 C_{1-6} 烷基，和
[0402] 50) 全氟 C_{1-6} 烷氧基。
[0403] R^5 可任选被至少一个 R^6 取代基取代。

- [0404] 在另一个实施方案中, R^5 选自:
- [0405] 1) 卤素,
- [0406] 2) (羰基)₀₋₁C₁₋₁₀ 烷基,
- [0407] 3) (羰基)₀₋₁ 芳基 C₁₋₁₀ 烷基,
- [0408] 4) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0409] 5) (C₃₋₈) 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0410] 6) C₀₋₁₀ 烷基氨基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0411] 7) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基氨基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0412] 8) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基氨基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0413] 9) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0414] 10) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基氨基,
- [0415] 11) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基氨基,
- [0416] 12) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0417] 13) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0418] 14) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0419] 15) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0420] 16) 芳基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0421] 17) C₁₋₁₀ 烷氧基 (羰基)₀₋₁C₀₋₁₀ 烷基,
- [0422] 18) 羧基 C₀₋₁₀ 烷基氨基,
- [0423] 19) 羧基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0424] 20) C₁₋₁₀ 烷氧基,
- [0425] 21) C₁₋₁₀ 烷氧基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0426] 22) 羟基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0427] 23) 羟基羰基 C₀₋₁₀ 烷氧基,
- [0428] 24) 羟基羰基 C₀₋₁₀ 烷氧基,
- [0429] 25) C₁₋₁₀ 烷硫基,
- [0430] 26) C₁₋₁₀ 烷基磺酰基,
- [0431] 27) C₁₋₁₀ 烷基磺酰基氨基,
- [0432] 28) 氰基,
- [0433] 29) 硝基,
- [0434] 30) 全氟 C₁₋₆ 烷基, 和
- [0435] 31) 全氟 C₁₋₆ 烷氧基。
- [0436] 另外, R^5 任选被至少一个 R^6 取代基取代。
- [0437] 在本发明的还另一个实施方案中, R^5 选自:
- [0438] 1) 卤素,
- [0439] 2) (羰基)₀₋₁C₁₋₁₀ 烷基,
- [0440] 3) C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0441] 4) C₃₋₈ 环烷基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,
- [0442] 5) C₃₋₈ 杂环基 C₀₋₁₀ 烷基氨基羰基 C₀₋₁₀ 烷基,

- [0443] 6) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基,
- [0444] 7) C_{1-10} 烷氧基 (羰基) $_{0-1}C_{0-10}$ 烷基,
- [0445] 8) 羧基 C_{0-10} 烷基,
- [0446] 9) C_{1-10} 烷氧基,
- [0447] 10) C_{1-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基,
- [0448] 11) 氰基,
- [0449] 12) 硝基,
- [0450] 13) 全氟 C_{1-6} 烷基, 和
- [0451] 14) 全氟 C_{1-6} 烷氧基, 其中 R^5 任选被至少一个 R^6 取代基取代。
- [0452] 在一个实施方案中, R^6 选自:
- [0453] 1) 卤素,
- [0454] 2) (羰基) $_{0-1}C_{1-10}$ 烷基,
- [0455] 3) (羰基) $_{0-1}$ 芳基 C_{0-10} 烷基,
- [0456] 4) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基,
- [0457] 5) (C_{3-8}) 杂环基 C_{0-10} 烷基,
- [0458] 6) (C_{3-8}) 杂环烷基 C_{0-10} 烷基,
- [0459] 7) C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0460] 8) C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0461] 9) 芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0462] 10) C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0463] 11) C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0464] 12) C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基,
- [0465] 13) C_{0-10} 烷基异氰酰基 C_{0-10} 烷基,
- [0466] 14) C_{1-10} 烷氧基 (羰基) $_{0-1}C_{0-10}$ 烷基,
- [0467] 15) C_{1-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基,
- [0468] 16) 羟基 C_{0-10} 烷基,
- [0469] 17) C_{1-10} 烷基磺酰基,
- [0470] 18) C_{1-10} 烷基磺酰基氨基,
- [0471] 19) 氰基,
- [0472] 20) 硝基,
- [0473] 21) 全氟 C_{1-6} 烷基, 和
- [0474] 22) 全氟 C_{1-6} 烷氧基,
- [0475] 其中 R^4 任选被选自以下的一个或多个基团取代: OH、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 NO_2 、三氟甲氧基、三氟乙氧基、 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基和 NH_2 。
- [0476] 在本发明的一个实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立选自:
- [0477] 1) 氢,
- [0478] 2) 卤素,
- [0479] 3) C_{1-10} 烷基 (羰基) $_{0-1}$,
- [0480] 4) 芳基 C_{0-8} 烷基,

[0481] 5) 氨基 C_{0-8} 烷基,

[0482] 6) C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-8} 烷基,

[0483] 7) 芳基 C_{0-6} 烷基氨基 C_{0-6} 烷基,

[0484] 8) C_{1-4} 烷氧基氨基 C_{0-8} 烷基,

[0485] 9) 羟基 C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-8} 烷基,

[0486] 10) C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基,

[0487] 11) 羟基羰基 C_{0-6} 烷基,

[0488] 12) C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{0-6} 烷基,

[0489] 13) 羟基 C_{0-6} 烷基,

[0490] 其中 R^3 任选被选自以下的一个或多个基团取代: 氢、OH、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 NO_2 、三氟甲氧基、三氟乙氧基、 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基和 NH_2 。

[0491] 在本发明的另一个实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立选自:

[0492] 1) 氢,

[0493] 2) 卤素,

[0494] 3) C_{1-10} 烷基 (羰基) $_{0-1}$,

[0495] 4) C_{1-6} 烷基氨基 C_{0-8} 烷基,

[0496] 5) C_{1-4} 烷氧基氨基 C_{0-8} 烷基,

[0497] 6) C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基,

[0498] 7) 羟基羰基 C_{0-6} 烷基,

[0499] 8) C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{0-6} 烷基,

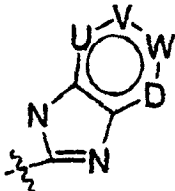
[0500] 9) 羟基 C_{0-6} 烷基,

[0501] 其中 R^3 任选被选自以下的一个或多个基团取代: 氢、OH、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 NO_2 、三氟甲氧基、三氟乙氧基、 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基和 NH_2 。

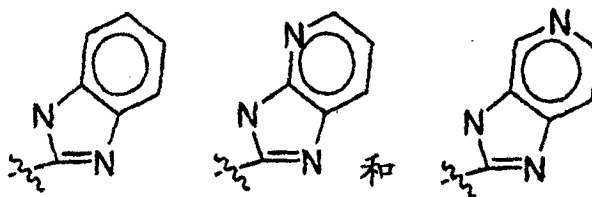
[0502] 在还另一个实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立选自: 氢、卤素、 C_{1-10} 烷基 (羰基) $_{0-1}$ 和羟基 C_{0-6} 烷基, 其中 R^3 任选被选自以下的一个或多个基团取代: 氢、OH、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 NO_2 、三氟甲氧基、三氟乙氧基、 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 全氟烷基和 NH_2 。

[0503] 在本发明还另一个实施方案中, U、V、W 和 D 中的两个各自为氮, 且剩余两个取代基环成员为碳。

[0504] 在一个实施方案中,

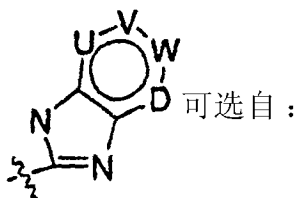
[0505]  选自:

[0506]

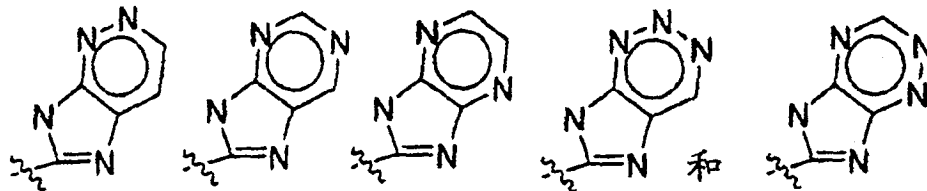


[0507] 在另一个实施方案中,

[0508]



[0509]



[0510] 发现本发明化合物为雄激素受体 (SARMs) 的组织选择性调节剂。在一个方面, 本发明化合物可用于激活哺乳动物中雄激素受体功能, 尤其激活骨和 / 或肌肉组织中雄激素受体功能, 阻断或抑制 (“拮抗”) 雄性个体前列腺中或雌性个体子宫中的雄激素受体功能。

[0511] 本发明的再一个方面为式 I 化合物的以下用途: 降低或阻断 AR 激动剂诱导的雄性个体前列腺中或雌性个体子宫中雄激素受体功能, 但不降低或阻断生长毛发的皮肤或声带中的雄激素受体功能, 并激活骨和 / 或肌肉组织中但不激活控制血脂水平的器官 (例如肝脏) 中的雄激素受体功能。

[0512] 本发明代表性化合物通常具有亚微摩尔结合雄激素受体的亲和力。因此, 本发明化合物用于治疗患有与雄激素受体功能有关的病症的哺乳动物。将包括其药学上可接受的盐的治疗有效量的化合物给予哺乳动物, 治疗与雄激素受体功能有关的病症, 例如雄激素缺乏、可通过雄激素替代缓解的病症或可通过雄激素替代改善的病症, 包括: 肌无力增加、骨质疏松症、骨量减少、糖皮质激素引起的骨质疏松症、牙周病、骨折 (例如椎骨和非椎骨骨折)、骨重建手术后的骨损伤、少肌症、虚弱、皮肤老化、雄性性腺功能减退、妇女更年期症状、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高脂血、肥胖症、再生障碍性贫血和其它造血障碍、胰腺癌、性关节炎和关节修复、HIV 消耗性疾病、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、癌性恶病质、早老性痴呆、肌肉营养不良、认知减退、性功能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。通过给予需要这种治疗的患者治疗有效量的结构式 I 化合物实现治疗。另外, 这些化合物可单独或其它活性药物联合用作药用组合物中的成分。

[0513] 在一个实施方案中, 本发明化合物可单独或其它活性药物联合用于治疗雄性个体的雄激素缺乏引起的或通过雄激素替代可缓解的病症, 包括但不限于骨质疏松症、骨量减少、糖皮质激素诱导的骨质疏松症、牙周病、HIV 消耗性疾病、前列腺癌、癌性恶病质、肥胖症、关节炎病症、贫血例如再生障碍性贫血、肌肉营养不良和早老性痴呆、认知减退、性功能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、良性前列腺增生 (BPH)、腹部肥胖、代谢综合征、II 型糖尿病和动脉粥样硬化。通过给予需要这种治疗的雄性个体治疗有效量的结构式 I 化合物实现治疗。

[0514] “关节炎病症”指其中炎症损害限于关节的疾病或关节的任何炎症病症, 最明显的为骨关节炎和类风湿性关节炎 (Academic Press Dictionary of Science Technology; Academic Press; 第 1 版, 1992 年 1 月 15 日)。式 I 化合物还可单独或联合用于治疗或预防关节炎病症, 例如贝赫切特病 (Behcet's); 滑囊炎和腱炎; CPPD 沉积病; 腕管综合征; 埃勒

斯-当洛斯 (Ehlers-Danlos) 综合征 ; 纤维肌痛 ; 痛风 ; 感染性关节炎 ; 炎性肠病 ; 青少年关节炎 ; 红斑狼疮 ; 莱姆病 ; 马方综合征 ; 肌炎 ; 骨关节炎 ; 成骨不全 ; 骨坏死 ; 多动脉炎 ; 风湿性多肌痛 ; 银屑病性关节炎 ; 雷诺现象 ; 反射性交感神经营养不良综合征 ; 赖特综合征 ; 类风湿性关节炎 ; 硬皮病 ; 和斯耶格伦 (Sjogren's) 综合征。本发明实施方案包括治疗或预防关节炎病症, 该方案包括给予治疗有效量的式 I 化合物。分实施方案为治疗或预防骨关节炎, 该方案包括给予治疗有效量的式 I 化合物。参见 : Cutolo M, Seriola B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002 年 6 月 ; 966 : 131-42 ; Cutolo, M. Rheum Dis Clin North Am 2000 年 11 月 ; 26(4) : 881-95 ; Bijlsma JW, Van den Brink HR. Am J Reprod Immunol 1992 年 10-12 月 ; 28(3-4) : 231-4 ; Jansson L, Holmdahl R. ; Arthritis Rheum 2001 年 9 月 ; 44(9) : 2168-75 ; 和 Purdie DW. Br Med Bull 2000 ; 56(3) : 809-23。也参见 Merck Manual, 第 17 版, 第 449-451 页。

[0515] 当用于联合治疗关节炎病症时, 式 I 化合物可与本文中公开的任何药物一起使用, 如用于联合疗法, 或可与治疗或预防关节炎病症的已知药物一起使用, 例如皮质类固醇、细胞毒药物 (或引起减轻或解除其它疾病的药物)、金治疗、甲氨蝶呤、NSAIDs 和 COX-2 抑制剂。

[0516] 在另一个实施方案中, 本发明可单独或与其它活性药物联合用于治疗雌性个体雄激素缺乏引起的或可通过给予雄激素替代缓解的病症, 包括但不限于骨质疏松症、骨量减少、皮肤老化、糖皮质激素引起的骨质疏松症、绝经后综合征、牙周病、HIV 消耗性疾病、恶性恶病质、肥胖症、贫血例如再生障碍性贫血、肌肉营养不良、早老性痴呆、卵巢早衰、认知减退、性功能障碍、抑郁症、性关节炎和关节修复、动脉粥样硬化和自身免疫性疾病。通过给予需要这种治疗的雌性个体治疗有效量的结构式 I 化合物实现治疗。

[0517] 式 I 化合物还可用于增强哺乳动物例如人的肌肉张力。结构式 I 化合物还可用作治疗前列腺癌的传统雄激素缺失疗法的辅助药, 以重建骨、使骨流失最小化和维持骨矿物质密度。按该方式, 它们可与传统雄激素剥夺疗法包括 GnRH 激动剂 / 拮抗剂一起使用, 例如在 P. Limonta 等, " LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action" (用作抗癌药物的 LHRH 类似物: 垂体和垂体外作用部位), Exp. Opin. Invest. Drugs, 10 : 709-720 (2001) ; H. J. Stricker, " Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists" (促黄体激素释放激素拮抗剂), Urology, 58(Suppl. 2A) : 24-27 (2001) ; R. P. Millar 等, " Progress towards the development of non-peptide orally-active GnRH antagonists (非肽口服活性 GnRH 拮抗剂开发进展)", British Medical Bulletin, 56 : 761-772 (2000) ; 和 A. V. Schally 等, " Rational use of agonists and antagonists of LH-RH in the treatment of hormone-sensitive neoplasms and gynecologic conditions" (在治疗激素敏感性瘤和妇科病中合理使用 LH-RH 激动剂和拮抗剂), Advanced Drug Delivery Reviews, 28 : 157-169 (1997) 公开的那些。结构式 I 化合物可与抗雄激素药物例如氟他胺、2-羟基氟他胺 (氟他胺的活性代谢物)、尼鲁米特和比卡鲁胺 (Casodex™) 联合使用治疗前列腺癌。

[0518] 另外, 因其雄激素拮抗剂性质或用作抗雄激素药物例如氟他胺、2-羟基氟他胺 (氟他胺的活性代谢物)、尼鲁米特和比卡鲁胺 (Casodex™) 的辅助药, 本发明化合物还可用于治疗胰腺癌。

[0519] 术语“治疗癌症”或“癌症的治疗”是指给予受癌症折磨的哺乳动物和指通过杀死癌细胞缓解癌症的作用,但也指导致抑制癌生长和 / 或转移的作用。

[0520] 结构式 I 化合物可使对脂代谢的阴性作用减至最小。因此,鉴于其组织选择性雄激素激动性质,本发明化合物在性腺机能减退(雄激素缺乏)雄性个体中表现出超过现有激素替代疗法的优势。

[0521] 另外,本发明化合物可增加血细胞例如红细胞和血小板的数目,可用于治疗造血障碍例如再生障碍性贫血。

[0522] 在本发明的一个实施方案中,给予哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物来治疗或改善选自以下的疾病:肌无力增加、骨质疏松症、骨量减少、糖皮质激素引起的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建手术后骨损伤、少肌症、虚弱、皮肤老化、雄性性腺功能减退、妇女绝经后综合征、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高脂血症、肥胖症、再生障碍性贫血和其它造血障碍、胰腺癌、性关节炎和关节修复、HIV 消耗性疾病、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、癌性恶病质、老年性痴呆、肌肉营养不良、认知减退、性功能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

[0523] 在另一个实施方案中,治疗有效量的化合物可用于治疗或改善选自以下的疾病:肌无力、骨质疏松症、骨量减少、糖皮质激素引起的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建手术后骨损伤、少肌症、老年性痴呆和虚弱。

[0524] 在另一个实施方案中,本发明化合物可用于治疗或改善病症例如雄性性腺功能减退、妇女绝经后综合征、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高脂血症、肥胖症、再生障碍性贫血和其它造血障碍、胰腺癌、性关节炎和关节修复、HIV 消耗性疾病、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、癌性恶病质、肌肉营养不良、认知减退、性功能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

[0525] 可给予对映体纯形式的本发明化合物。可通过多种常规方法中的任何方法将外消旋混合物分离成单一对映体。这些方法包括手性色谱;用手性助剂衍生化,随后通过色谱或结晶分离;和分级结晶非对映体盐。

[0526] 本文中使用的其功能为雄激素受体“激动剂”的本发明化合物可与雄激素受体结合,引发该受体的生理或药理反应特性。术语“组织选择性雄激素受体调节剂”是指在某些组织但不在其它组织中类似自然配体作用的雄激素受体配体。“部分激动剂”是不能诱导最大限度激活受体群的激动剂,与使用化合物的量多少无关。指定浓度的“完全激动剂”诱导完全激活雄激素受体群。功能为雄激素受体“拮抗剂”的本发明化合物可与雄激素受体结合,阻断或抑制天然雄激素受体配体正常诱导的雄激素相关反应。

[0527] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸包括无机或有机碱和无机或有机酸制备的盐。由无机碱衍生的非限定代表性盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、二价锰、钾、钠、锌等的盐。在本发明的一种变化形式中,这些盐选自铵、钙、锂、镁、钾和钠盐。由药学上可接受的有机无毒碱衍生的盐的非限定性实例包括伯、仲和叔胺、包括天然存在取代胺的取代胺、环胺和碱离子交换树脂的盐,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、壳糖胺、组氨酸、哈胺青霉素(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲

胺、三丙胺、氨丁三醇等的盐。

[0528] 当本发明化合物是碱性时,可用药理学上可接受的无毒酸包括无机和有机酸制备盐。可使用的代表性酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、丙二酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸等。在一种变化形式中,酸选自柠檬酸、富马酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0529] 上述药理学上可接受的盐和其它典型的药理学上可接受的盐的制备在 Berg 等, " Pharmaceutical Salts" (药用盐), J. Pharm. Sci., 1977 :66 :1-19 中有更全面的描述。

[0530] 还要指出,本发明化合物可能是内盐或两性离子,因为在生理条件下,化合物中的脱质子酸性部分例如羧基可以是阴离子,然后该电荷可被质子化或烷基化的碱性部分例如季氮原子的正电荷内部抵消。

[0531] 术语“治疗有效量”表示研究人员、兽医、医师或其它临床医生在寻找的结构式 I 化合物引起组织、系统、动物或人生物或医学反应的量。

[0532] 本文中使用的术语“组合物”包括含指定量的指定成分的产品和由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品

[0533] “药理学上可接受的”表示载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂中其它成分配伍而且对其使用者无害。

[0534] 术语“化合物的给药”和“给予化合物”应理解为表示给需要治疗的个体提供本发明化合物或本发明化合物的前药。

[0535] 术语“按组织选择性方式调节雄激素受体介导的功能”表示在合成代谢(骨和/或肌肉)组织(骨和肌肉)中,选择性(或区别性)调节雄激素受体介导的功能,在产生雄性征(生殖)组织例如前列腺、睾丸、精囊、卵巢、子宫和其它性辅助组织中不存在这种调节。在一个实施方案中,激活合成代谢组织中的雄激素受体功能,然而阻断或抑制产生雄性征组织中的雄激素受体功能。在另一个实施方案中,阻断或抑制合成代谢组织中的雄激素受体功能,而激活产生雄性征组织中的雄激素受体功能。

[0536] 通过给予需要这种治疗或预防的患者有效量的结构式 I 化合物进行结构式 I 化合物的给药,以实施本发明治疗方法。通过使用熟知的风险因素确定本发明方法的预防给药的需要。由负责病例的医师在最终的分析中确定各化合物的有效量,但取决于各种因素例如治疗的具体疾病、疾病的严重程度和患者所患的其它疾病或病症、选择的给药途径、患者可能同时需要的其它药物和治疗以及在医师判断内的其它因素。

[0537] 如果按固定剂量配制,此类组合产品在下述的剂量范围内使用本发明化合物和在批准的剂量范围内使用其它活性药物。或者,当组合制剂不合适时,可序贯使用本发明化合物和已知的药理学上可接受的物质。

[0538] 通常,结构式 I 化合物的日剂量可在每个成人每日约 0.01 至约 1000mg 的宽范围内变动。例如,约 0.1 至约 200mg/日剂量范围。对于口服给药,组合物可以片剂的形式提供,其中含约 0.01 至约 1000mg,例如 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、3.0、5.0、6.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75、100、125、150、175、180、200、225 和 500 毫克活性成分,剂量根据接受治疗的哺乳动物症状调节。

[0539] 可按单日剂量给予剂量,或可将总日剂量分为每日两次、三次或四次的分剂量给药。此外,根据选择给药的各化合物的性质,可按少频次给予剂量,例如每周一次、每周两次、每月一次等。低频次给药的单位剂量自然要相应增大。

[0540] 当通过鼻内途径、透皮途径,通过直肠或阴道栓剂,或通过静脉内溶液给药时,在整个剂量方案中,给药剂量自然是连续而非间断。

[0541] 示例性的本发明是含上述任何化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。示例性的本发明还有通过使上述任何化合物和药学上可接受的载体组合制备的药用组合物。本发明的一个示例是制备药用组合物的方法,该方法包括使上述任何化合物和药学上可接受的载体组合。

[0542] 用于本发明医疗使用方法的组织选择性雄激素受体调节剂的制剂包含结构式 I 化合物及可接受的载体和任选其它治疗活性成分。载体必须是在与制剂中其它成分配伍意义上的药学上可接受的而且对接受制剂的患者无害。

[0543] 因此,本发明还提供含结构式 I 化合物及药学上可接受的载体的药物制剂。

[0544] 制剂包括适宜口服、直肠、阴道内、局部或肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内给药)的那些制剂。在一个实施方案中,制剂是适宜口服的那些制剂。

[0545] 式 I 化合物的合适局部制剂包括透皮装置、气雾剂、霜剂、溶液剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂、扑粉等。含本发明化合物的局部药用组合物一般包含与药学上可接受的介质混合的约 0.005%至约 5%(重量)活性化合物。可用于给予本发明化合物的透皮贴剂包括本领域技术人员熟知的那些贴剂。为以透皮释药系统给药,在整个剂量方案中,给药剂量自然是连续而非间断。

[0546] 制剂可以单位剂型提供,并可通过药剂领域中任何已知的方法制备。所有方法都包括使活性化合物与组成一种或多种组分的载体组合的步骤。一般而言,通过使活性化合物与液体载体、蜡状固体载体或粉碎的固体载体均匀并充分地混合,然后如需要使产品形成需要的剂型,从而制备制剂。

[0547] 适宜口服的本发明制剂可以不连续单位提供,例如各自含预定量活性化合物的胶囊、扁囊剂、片剂或锭剂;散剂或颗粒剂;或水或非水液体的混悬剂或溶液剂,例如糖浆、酏剂或乳剂。

[0548] 可通过任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制制备片剂。可通过在合适的机器中,将任选与辅助成分例如粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、崩解剂或着色剂混合的自由流动形式例如粉末或颗粒状活性化合物压制制备成压制片剂。可通过在合适的机器中,将活性化合物优选粉末形式与合适载体的混合物模制制备成模制片。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶例如阿拉伯胶、黄芪胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型的非限定代表性润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。

[0549] 可通过将活性化合物加入到溶液或混悬液中制备口服液体形式,例如含合适矫味的悬浮剂或分散剂例如合成和天然胶例如黄芪胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等的糖浆或混悬液。可使用的其它分散剂包括甘油等。

[0550] 可以栓剂提供用于阴道或直肠给药的制剂,该栓剂含常规载体,即对粘膜无毒、无

刺激性,与结构式 I 化合物配伍并贮存稳定,不与结构式 I 化合物结合或妨碍结构式 I 化合物释放的基质。合适的基质包括:可可脂(可可豆油)、聚乙二醇(例如碳蜡和聚乙二醇)、二醇表面活性剂组合、聚乙二醇 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(例如吐温、卖泽(Myri)和司盘)、甘油明胶和氢化植物油。当使用甘油明胶栓剂时,可使用防腐剂例如尼泊金甲酯或尼泊金丙酯。

[0551] 含活性药物成分的局部制剂可与本领域中已知的多种载体材料,例如醇、芦荟(aloe vera)凝胶、尿囊素、甘油、维生素 A 和 E 油、矿物油、PPG2 丙酸肉豆蔻基酯等混合,形成例如醇溶液、局部清洁剂、清洁膏、皮肤凝胶、皮肤洗剂和软膏或凝胶制剂的洗发剂。

[0552] 还可以脂质体释药系统形式,例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体给予本发明化合物。可用各种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或卵磷脂形成脂质体。

[0553] 还可通过用单克隆抗体作为与化合物分子结合的独立载体释放本发明化合物。本发明化合物还可与用作靶向药物载体的可溶性聚合物结合。此类聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-酚、聚羟乙基天冬酰胺酚或棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷多溶素。此外,本发明化合物可与一类可用于实现控释药物的可生物降解聚合物结合,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0554] 适宜肠胃外给药的制剂包括含活性化合物的与使用者血液等渗的无菌水制剂的制剂。此类制剂适宜包括与接受患者血液等渗的化合物的溶液或混悬液。此类制剂可含蒸馏水、5%葡萄糖的蒸馏水或盐水溶液和活性化合物。通常,使用对使用的溶剂具有合适溶解度的活性化合物的药学上和药理学上可接受的酸加成盐是有效的。有用的制剂还包括含活性化合物的浓溶液或固体,其用合适的溶剂稀释后,得到适宜肠胃外给药的溶液。

[0555] 本发明化合物可与一类可用于实现控释药物的可生物降解聚合物结合,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0556] 本发明药用组合物和方法还可包括通常用于治疗上述病症的其它治疗活性化合物,这些病症包括骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建手术后的骨损伤、少肌症、虚弱、皮肤老化、雄性性腺功能减退、妇女绝经后症状、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高脂血症、造血障碍例如再生障碍性贫血、胰腺癌、早老性痴呆、炎性关节炎和关节修复。

[0557] 为治疗和预防骨质疏松症,本发明化合物可与选自以下的骨强化(bone-strengthening)药物联合给药:抗重吸收药物、骨合成代谢药物和其它对骨骼有益机理不确切的药物,例如钙补充剂、类黄酮和维生素 D 类似物。牙周病、骨折和骨重建手术后的骨损伤也可从这些联合治疗中受益。例如,本发明化合物可有效地与有效量的其它药物联合给药,这些其他药物例如是雌激素、双膦酸盐、SERMs、组织蛋白酶 K 抑制剂、 $\alpha_v\beta_3$ 整合蛋白受体拮抗剂、液泡 ATP 酶抑制剂、多肽护骨蛋白、VEGF 拮抗剂、噻唑烷二酮类、降钙素、蛋白激酶抑制剂、甲状旁腺激素(PTH)和类似物、钙受体拮抗剂、生长激素促分泌素、生长激素释放激素、胰岛素样生长因子、骨形态发生蛋白(BMP)、BMP 拮抗抑制剂、前列腺素衍生物、成纤维细胞生长因子、维生素 D 及其衍生物、维生素 K 及其衍生物、大豆异黄酮、钙盐和氟盐。牙周病、骨折和骨重建手术后的骨损伤也可从这些联合治疗中受益。

[0558] 在本发明的一个实施方案中,本发明化合物可有效地与有效量的至少一种选自以

下的骨强化药物联合给药：单独或与孕酮或孕酮衍生物联合的雌激素和雌激素衍生物；双膦酸盐；抗雌激素或选择性雌激素受体调节剂； α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂；组织蛋白酶 K 抑制剂；破骨细胞液泡 ATP 酶抑制剂；降钙素；和护骨蛋白。

[0559] 在治疗骨质疏松症时，本发明化合物的活性与以下抗重吸收药物的活性不同：雌激素、双膦酸盐、SERMs、降钙素、组织蛋白酶 K 抑制剂、液泡 ATP 酶抑制剂、干扰 RANK/RANKL/护骨蛋白途径的药物、p38 抑制剂或破骨细胞生成或破骨细胞活化的任何其它抑制剂。结构式 I 化合物不抑制骨重吸收，而是帮助刺激骨形成、协助例如对骨皮质的作用，骨皮质负责骨强度的重要部分。骨皮质增厚基本上导致骨折尤其髌骨骨折风险减小。因为骨合成代谢和抗重吸收作用的互补效果，结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂与抗重吸收药物例如雌激素、双膦酸盐、抗雌激素药、SERMs、降钙素、 α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、液泡 ATP 酶抑制剂和组织蛋白酶 K 抑制剂的联合尤其有效。

[0560] 抗骨重吸收药物是本领域中已知的抑制骨重吸收的那些药物，包括例如雌激素和雌激素衍生物，它们包括具有雌激素活性的甾体化合物，例如 17 β -雌二醇、雌酮、甾合雌激素(PREMARIN®)、马雌激素、17 β -炔雌醇等。可单独或与孕酮或孕酮衍生物联合使用雌激素或雌激素衍生物。孕酮衍生物的非限定性实例是炔诺酮和醋酸甲羟孕酮。

[0561] 双膦酸盐也是抗骨重吸收药。可与本发明结构式 I 化合物联合使用的双膦酸盐化合物的非限定性实例包括：

[0562] (a) 阿仑膦酸盐（又称为阿仑膦酸、4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-二膦酸、阿仑膦酸钠、阿仑膦酸一钠三水合物或 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-二膦酸一钠三水合物。阿仑膦酸盐在 1990 年 5 月 1 日颁布的授予 Kieczykowski 等的美国专利 4,922,007；1991 年 5 月 28 日颁布的授予 Kieczykowski 的 5,019,651；1996 年 4 月 23 日颁布的授予 Dauer 等的 5,510,517；1997 年 7 月 15 日颁布的授予 Dauer 等的 5,648,491 中有描述，所有文献通过引用而整体结合到本文中；

[0563] (b) [(环庚基氨基)-亚甲基]-双膦酸盐（英卡膦酸盐），它在 1990 年 11 月 13 日颁布的授予 Isomura 等的美国专利 4,970,335 中有描述，其通过引用而整体结合到本文中；

[0564] (c) (二氯亚甲基)-二膦酸（氯膦酸）和二钠盐（氯膦酸盐），它在比利时专利 672,205(1966) 和 J. Org. Chem 32,4111(1967) 中有描述，两者通过引用而整体结合到本文中；

[0565] (d) [1-羟基-3-(1-吡咯烷基)-亚丙基]-双膦酸盐 (EB-1053)；

[0566] (e) (1-羟基亚乙基)-双膦酸盐（依替膦酸盐）；

[0567] (f) [1-羟基-3-(甲基戊基氨基)亚丙基]-双膦酸盐（伊班膦酸盐），它在 1990 年 5 月 22 日颁布的美国专利号 4,927,814 中有描述，其通过引用而整体结合到本文中；

[0568] (g) (6-氨基-1-羟基亚己基)-双膦酸盐（奈立膦酸盐）；

[0569] (h) [3-(二甲氨基)-1-羟基亚丙基]-双膦酸盐（奥帕膦酸盐）；

[0570] (i) (3-氨基-1-羟基亚丙基)-双膦酸盐（帕米膦酸盐）；

[0571] (j) [2-(2-吡啶基)亚乙基]-双膦酸盐（吡膦酸盐），它在美国专利号 4,761,406 中有描述，其通过引用而整体结合到本文中；

[0572] (k) [1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基]-双膦酸盐（利塞膦酸盐）；

[0573] (1) {[(4-氯苯基) 硫基] 亚甲基 }-双膦酸盐 (替鲁膦酸盐), 它在 1989 年 10 月 24 日颁布的授予 Breliere 等的美国专利 4,876,248 中有描述, 其通过引用而整体结合到本文中;

[0574] (m) [1-羟基-2-(1H-咪唑-1-基) 亚乙基]-双膦酸盐 (唑来膦酸盐); 和

[0575] (n) [1-羟基-2-咪唑并吡啶-(1,2-a)-3-基亚乙基]-双膦酸盐 (米诺膦酸盐)。

[0576] 在本发明方法和组合物中的一个实施方案中, 双膦酸盐选自阿仑膦酸盐、氯膦酸盐、依替膦酸盐、伊班膦酸盐、英卡膦酸盐、米诺膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、帕米膦酸盐、吡膦酸盐、利塞膦酸盐、替鲁膦酸盐、唑来膦酸盐、这些双膦酸盐的药学上可接受的盐及其混合物。在一种变化形式中, 双膦酸盐选自阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、唑来膦酸盐、伊班膦酸盐、替鲁膦酸盐和氯膦酸盐。在该类的亚类中, 双膦酸盐是阿仑膦酸盐、其药学上可接受的盐和水合物及其混合物。阿仑膦酸盐的特殊药学上可接受的盐是阿仑膦酸一钠。阿仑膦酸一钠的药学上可接受的水合物包括一水合物和三水合物。利塞膦酸盐的特殊药学上可接受的盐是利塞膦酸一钠。利塞膦酸一钠的药学上可接受的水合物包括半-五水合物。

[0577] 在本发明方法和组合物中, 另外还有抗雌激素化合物例如雷洛昔芬 (参见例如美国专利号 5,393,763)、氯米芬、珠氯米芬、恩氯米芬、奈福昔定 (nafoxidene)、CI-680、CI-628、CN-55,945-27、Mer-25、U-11,555A、U-100A 及其盐等 (参见例如美国专利号 4,729,999 和 4,894,373) 可与结构式 I 化合物联合使用。这些药物又称为 SERMs 或选择性雌激素受体调节剂, 是通过据认为与那些雌激素相似途径抑制骨重吸收, 从而防止骨流失的本领域中已知的药物。

[0578] SERMs 可与式 I 化合物联合使用以有利于治疗包括骨质疏松症的骨病。此类药物包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、托瑞米芬、azorxifene、EM-800、EM-652、TSE424、氯米芬、屈洛昔芬、艾多昔芬和左美洛昔芬 [Goldstein 等, “A pharmacological review of selective estrogen receptor modulators” (选择性雌激素受体调节剂药理学综述), Human Reproduction Update, 6:212-224(2000) 和 Lufkin 等, “The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis” (选择性雌激素受体调节剂在预防和治疗骨质疏松症中的作用), Rheumatic Disease Clinics of North America, 27:163-185(2001)]。SERMs 还在 “Targeting the estrogen receptor with SERMs” (SERMs 靶向雌激素受体), Ann. Rep. Med. Chem. 36:149-158(2001) 中有描述。

[0579] $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白受体拮抗剂抑制骨重吸收, 且可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用, 治疗包括骨质疏松症的骨病。 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白受体的肽基和肽模拟物拮抗剂在科学和专利文献中已有描述。例如, 参考 W. J. Hoekstra 和 B. L. Poulter, Curr. Med. Chem. 5:195-204(1998) 及其中引用的参考文献; WO 95/32710; WO95/37655; WO 97/01540; WO 97/37655; WO 98/08840; WO 98/18460; WO 98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO99/15506; WO 99/15507; WO 00/03973; EP 853084; EP 854140; EP854145; 美国专利号 5,204,350; 5,217,994; 5,639,754; 5,741,796; 5,780,426; 5,929,120; 5,952,341; 6,017,925; 和 6,048,861。

[0580] 已提供 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白受体拮抗剂体外、体内抑制骨重吸收能力的证据 (参见 V. W. Engleman 等, “A Peptidomimetic Antagonist of the $\alpha_v\beta_3$ Integrin Inhibits

Bone Resorption In Vitro and Prevents osteoporosis In Vivo" (α v β 3 整联蛋白的肽模拟物拮抗剂体外抑制骨重吸收和体内预防骨质疏松症), J. Clin. Invest. 99 : 2284-2292 (1997); S. B. Rodan 等, "A High Affinity Non-Peptide α v β 3 Ligand Inhibits Osteoclast Activity In Vitro and In Vivo" (高亲和力非肽 α v β 3 配体体外、体内抑制破骨细胞活性), J. Bone Miner. Res. 11 : S289 (1996); J. F. Gourvest 等, "Prevention of OVX-Induced Bone Loss With a Non-peptidic Ligand of the α v β 3 Vitronectin Receptor" (用 α v β 3 玻连蛋白受体的非肽配体防止 OVX 引起的骨流失), Bone 23 : S612 (1998); M. W. Lark 等, "An Orally Active Vitronectin Receptor α v β 3 Antagonist Prevents Bone Resorption In Vitro and In Vivo in the Ovariectomized Rat" (口服活性玻连蛋白受体 α v β 3 拮抗剂在切除卵巢大鼠体外和体内防止骨重吸收), Bone 23 : S219 (1998)。其它 α v β 3 拮抗剂在 R. M. Keenan 等, "Discovery of Potent Nonpeptide Vitronectin Receptor (α v β 3) Antagonists" (发现有效非肽玻连蛋白受体 (α v β 3) 拮抗剂), J. Med. Chem. 40 : 2289-2292 (1997); R. M. Keenan 等, "Benzimidazoles Derivatives As Arginine Mimetics in 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor (α v β 3) Antagonist" (在 1,4-苯并二氮杂^草非肽玻连蛋白受体 (α v β 3) 拮抗剂中用作精氨酸类似物的苯并咪唑衍生物), Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 : 3165-3170 (1998); 和 R. M. Keenan 等, "Discovery of an Imidazopyridine-Containing 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor (α v β 3) Antagonist With Efficacy in a Restenosis Model" (在再狭窄模型中发现具有效力的含咪唑并吡啶的 1,4-苯并二氮杂^草非肽玻连蛋白受体 (α v β 3) 拮抗剂), Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 : 3171-3176 (1998) 中有描述。

[0581] 在以下专利出版物中,还描述了其它苯并氮杂^草、苯并二氮杂^草和苯并环庚烯 α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂: WO 96/00574、WO 96/00730、WO 96/06087、WO 96/26190、WO 97/24119、WO 97/24122、WO 97/24124、WO 98/14192、WO 98/15278、WO 99/05107、WO 99/06049、WO 99/15170、WO 99/15178、WO 99/15506 和美国专利号 6,159,964 和 WO 97/34865。在 WO 97/01540、WO 98/30542、WO 99/11626、WO 99/15508、WO 00/33838、美国专利号 6,008,213 和 6,069,158 中,描述了具有二苯并环庚烯、二苯并环庚烷和二苯并氧杂氮杂^草支架的 α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂。

[0582] 加骨架构像环约束的其它破骨细胞整联蛋白受体拮抗剂在专利文献中有描述。公开具有苯基约束的拮抗剂的专利申请公告或颁布的专利包括 WO 98/00395、WO 99/32457、WO 99/37621、WO 99/44994、WO 99/45927、WO 99/52872、WO 99/52879、WO 99/52896、WO 00/06169、EP 0820,988、EP 0820,991、美国专利号 5,741,796; 5,773,644; 5,773,646; 5,843,906; 5,852,210; 5,929,120; 5,952,381; 6,028,223; 和 6,040,311。公开具有单环约束的拮抗剂的专利申请公告或颁布的专利包括 WO 99/26945、WO 99/30709、WO 99/30713、WO 99/31099、WO 99/59992、WO 00/00486、WO 00/09503、EP 0796,855、EP 0928,790、EP 0928,793、美国专利号 5,710,159; 5,723,480; 5,981,546; 6,017,926; 和 6,066,648。公开具有双环约束的拮抗剂的专利申请公告或颁布的专利包括 WO 98/23608、WO 98/35949、WO 99/33798、EP 0853,084、美国专利号 5,760,028; 5,919,792; 和 5,925,655。

[0583] 还可参考以下关于 αv 整联蛋白拮抗剂的其它科学和专利文献的综述：M. E. Duggan 等，“Ligands to the integrin receptor $\alpha v \beta 3$ ”（整联蛋白受体 $\alpha v \beta 3$ 的配体），Exp. Opin. Ther. Patents, 10 :1367-1383(2000)；M. Gowen 等，“Emerging therapies for osteoporosis”（新出现的骨质疏松症疗法），Emerging Drugs, 5 :1-43(2000)；J. S. Kerr 等，“Smallmolecule αv integrin antagonists: novel anticancer agents”（小分子 αv 整联蛋白拮抗剂：新的抗癌药），Exp. Opin. Invest. Drugs, 9 :1271-1291(2000)；和 W. H. Miller 等，“Identification and in vivo efficacy of small-molecule antagonists of integrin $\alpha v \beta 3$ (the vitronectin receptor)”（鉴定小分子整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ （玻连蛋白受体）拮抗剂及其体内效力），Drug Discovery Today, 5 :397-408(2000)。

[0584] 组织蛋白酶 K，以前称组织蛋白酶 O2，是半胱氨酸蛋白酶，在 1996 年 5 月 9 日公布的 PCT 国际申请公布号 WO 96/13523；1996 年 3 月 3 日颁布的美国专利号 5, 501, 969；和 1998 年 4 月 7 日颁布的美国专利号 5, 736, 357 中有描述，所有这些文献通过引用整体结合到本文中。半胱氨酸蛋白酶尤其是组织蛋白酶与多种疾病状况例如肿瘤转移、炎症、关节炎和骨质重建有关。在酸性 pH 中，组织蛋白酶可降解 I 型胶原。组织蛋白酶抑制剂可通过抑制胶原纤维降解抑制破骨细胞骨重吸收，因此可用于治疗骨重吸收疾病例如骨质疏松症。组织蛋白酶 K 抑制剂的非限定性实例可在转给 Merck Frost Canada 和 Axix Pharmaceuticals 的以下 PCT 国际公布中找到：2001 年 7 月 7 日公布的 WO 01/49288 和 2001 年 10 月 18 日公布的 WO 01/77073。

[0585] 发现 HMG-CoA 还原酶抑制剂（称为“他汀类”）的成员引发新骨生长，取代骨质疏松症导致的骨质流失（参见 The Wall Street Journal, 1999 年 12 月 3 日星期五，第 B1 页）。因此，他汀类具有治疗骨重吸收的希望。HMG-CoA 还原酶抑制剂的实例包括内酯化或二羟基开环酸形式的他汀及其药学上可接受的盐和酯，包括但不限于洛伐他汀（参见美国专利号 4, 342, 767）；辛伐他汀（参见美国专利号 4, 444, 784）；二羟基开环酸辛伐他汀，尤其是其铵或钙盐；普伐他汀，尤其是其钠盐（参见美国专利号 4, 346, 227）；氟伐他汀，尤其是其钠盐（参见美国专利号 5, 354, 772）；阿托伐他汀，尤其是其钙盐（参见美国专利号 5, 273, 995）；西立伐他汀，尤其是其钠盐（参见美国专利号 5, 177, 080）、罗苏伐他汀，又称为 ZD-4522（参见美国专利号 5, 260, 440）和匹伐他汀，又称为 NK-104、伊伐他汀或尼伐他汀（nisvastatin）（参见 PCT 国际申请公布号 WO 97/23200）。

[0586] 破骨细胞液泡 ATP 酶抑制剂，又称为质子泵抑制剂可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。据报道，在破骨细胞的顶端膜上发现的质子 ATP 酶在骨重吸收的过程中起重要作用。因此，该质子泵代表设计骨重吸收抑制剂的有吸引力的靶，该骨重吸收抑制剂具有用于治疗和预防骨质疏松症和相关代谢疾病的潜力 [参见 C. Farina 等，“Selective inhibitors of the osteoclastic vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents”（用作新型抗骨重吸收剂的选择性破骨细胞液泡质子 ATP 酶抑制剂），DDT, 4 :163-172(1999)]。

[0587] 血管生成因子 VEGF 通过与破骨细胞上的受体结合显示刺激分离的成熟兔破骨细胞的骨重吸收活性 [参见 M. Nakagawa 等，“Vascularendothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic boneresorption and survival of mature

osteoclasts" (血管内皮生长因子 (VEGF) 直接加强破骨细胞骨重吸收和成熟破骨细胞存活), FEBS Letters, 473:161-164(2000)]。因此, 开发与破骨细胞受体例如 KDR/Flk-1 和 Flt-1 结合的 VEGF 拮抗剂可提供治疗或预防骨重吸收的另一种方法。

[0588] 激活过氧化物酶体增殖物 α -受体 (PPAR α) 的激活剂例如噻唑烷二酮类 (TZD's) 体外抑制破骨细胞样细胞形成和骨重吸收。R. Okazaki 等在 Endocrinology, 140:5060-5065(1999) 中报道的结果指出骨髓细胞上的局部机理和在葡萄糖代谢上的系统机理。PPAR α 激活剂的非限定性实例包括列酮类 (glitazones), 例如曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮和 BRL 49653。

[0589] 降钙素也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。优先使用鲑降钙素鼻喷雾剂 (Azra 等, Calcitonin. 1996。在: J. P. Bilezikian 等编辑, "Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; 和 Silverman, "Calcitonin" (降钙素), Rheumatic Disease Clinics of North America, 27:187-196, 2001 中)

[0590] 蛋白激酶抑制剂也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。激酶抑制剂包括在 WO 01/17562 中公开的那些, 和在一个实施方案中选自 p38 的抑制剂。用于本发明的 p38 抑制剂的非限定性实例包括 SB 203580 [Badger 等, "Pharmacological profile of SB203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/p38kinase, in animal models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock, and immune function" (SB 203580- 在关节炎、骨重吸收、内毒素性休克和免疫功能动物模型中抑制结合蛋白 /p38 激酶的细胞因子选择性抑制剂的药理学简介), J. Pharmacol. Exp. Ther., 279:1453-1461(1996)]。

[0591] 骨合成代谢药是已知通过增加骨蛋白基质产生建骨的那些药物。此类骨合成代谢药物包括例如各种形式的甲状旁腺激素 (PTH), 例如自然产生的 PTH(1-84)、PTH(1-34)、其天然或取代的类似物, 尤其是甲状旁腺激素皮下注射液。发现 PTH 增加形成骨的细胞, 即成骨细胞的活性, 因而促进合成新骨 (Modern Drug Discovery, 第 3 卷, 第 8 期, 2000)。重组型人 PTH 注射液, Forteo (特立帕肽) 在美国已获治疗骨质疏松症的行政批准。因此, 单独或与其它药物例如本发明的组织选择性雄激素受体调节剂联合的 PTH 及其片断例如 hPTH(1-34) 可证实治疗骨质疏松症有效。

[0592] 钙受体拮抗剂也可用于与本发明 SARMS 联合, 按 Gowen 等, 在 "Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats" (在骨质缺乏大鼠中拮抗甲状旁腺钙受体刺激甲状旁腺激素分泌和骨形成), J. Clin. Invest. 105:1595-604(2000) 中所述, 该拮抗剂诱导 PTH 分泌。

[0593] 其它骨合成代谢药物包括生长激素促分泌素、生长激素、生长激素释放激素等可与结构式 I 化合物联合使用治疗骨质疏松症。代表性生长激素促分泌素在美国专利号 3,239,345; 美国专利号 4,036,979; 美国专利号 4,411,890; 美国专利号 5,206,235; 美国专利号 5,283,241; 美国专利号 5,284,841; 美国专利号 5,310,737; 美国专利号 5,317,017; 美国专利号 5,374,721; 美国专利号 5,430,144; 美国专利号 5,434,261; 美国专利号 5,438,136; 美国专利号 5,494,919; 美国专利号 5,494,920; 美国专利号 5,492,916; 美国专利号 5,536,716; EPO 专利公布号 0,144,230; EPO 专利公布号 0,513,974; PCT 专利公布号 WO 94/07486; PCT 专利公布号 WO 94/08583; PCT 专利公布号

WO 94/11012 ;PCT 专利公布号 WO 94/13696 ;PCT 专利公布号 WO 94/19367 ;PCT 专利公布号 WO 95/03289 ;PCT 专利公布号 WO 95/03290 ;PCT 专利公布号 WO 95/09633 ;PCT 专利公布号 WO 95/11029 ;PCT 专利公布号 WO 95/12598 ;PCT 专利公布号 WO 95/13069 ;PCT 专利公布号 WO 95/14666 ;PCT 专利公布号 WO 95/16675 ;PCT 专利公布号 WO 95/16692 ;PCT 专利公布号 WO 95/17422 ;PCT 专利公布号 WO95/17423 ;PCT 专利公布号 WO 95/34311 ;PCT 专利公布号 WO96/02530 ;Science. 260,1640-1643(1993 年 6 月 11 日) ;Ann. Rep. Med. Chem. ,28 :177-186(1993) ;Bioorg. Med. Chem. Lett. ,4 :2709-2714(1994) ;和 Proc. Natl. Acad. Sci. USA,92 :7001-7005(1995) 中公开。

[0594] 胰岛素样生长因子 (IGF) 也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。胰岛素样生长因子可选自单独或与 IGF 结合蛋白 3 联合的胰岛素样生长因子 I 和 IGF II[参见 Johansson 和 Rosen, " The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases " (用 IGFs 作为潜在疗法治疗代谢骨病),1996,在 :Bilezikian 等编辑, Principles of Bone Biology. San Diego :Academic Press ;和 Ghiron 等, " Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women " (重组胰岛素样生长因子 -I 和生长激素对老年妇女骨代谢的作用), J. Bone Miner. Res. 10 :1844-1852(1995)]。

[0595] 骨形态发生蛋白 (BMP) 也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。骨形态发生蛋白包括 BMP 2、3、5、6、7 和有关分子 TGF β 和 GDF 5[Rosen 等, " Bone morphogenetic proteins " ,1996。在 :J.P. Bilezikian 等编辑, Principles of Bone Biology, San Diego :Academic Press ;和 Wang EA, " Bone morphogenetic proteins (BMPs) :therapeutic potential in healing bony defects" (骨形态发生蛋白 (BMPs) :在治愈骨缺陷中的治疗潜力), Trends Biotechnol. ,11 :379-383(1993)]。

[0596] BMP 拮抗的抑制剂也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。在一个实施方案中, BMP 拮抗剂抑制剂选自 BMP 拮抗剂 SOST、头蛋白、索蛋白、gremlin 和 dan 的抑制剂 [Massague 和 Chen, " Controlling TGF- β signaling" (控制 TGF- β 信号), Genes Dev. ,14 :627-644,2000 ;Aspenberg 等, " The bone morphogenetic proteins antagonist Noggin inhibits membranous ossification" (骨形态发生蛋白拮抗剂头蛋白抑制膜骨化), J. Bone Miner. Res. 16 :497-500,2001 ;Brunkow 等, " Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein" (SOST 基因产物 - 新的含胱氨酸结的蛋白损失导致的骨发育异常硬化性狭窄), Am. J. Hum. Genet. 68 :577-89(2001)]。

[0597] 本发明组织选择性雄激素受体调节剂还可与多肽护骨蛋白联合治疗与骨流失有关的病症,例如骨质疏松症。护骨蛋白可选自哺乳动物护骨蛋白和人护骨蛋白。肿瘤坏死因子受体超级家族的成员 - 多肽护骨蛋白可用于治疗特征为骨流失增加的骨病例如骨质疏松症。参考美国专利号 6,288,032,其通过引用而整体结合到本文中。

[0598] 前列腺素衍生物也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。前列腺素衍生物的非限定性代表选自前列腺素受体 EP1、EP2、EP4、FP、IP 及其衍生物的激动剂 [Pilbeam 等, " Prostaglandins and bone metabolism" ,1996。在 :Bilezikian 等编辑 Principles of Bone Biology, San Diego :Academic Press ;Weinreb 等, " Expression of

the prostaglandin E(2) (PGE(2)) receptor subtype EP(4) and its regulation by PGE(2) in osteoblastic cell lines and adult rat bone tissue" (在成骨细胞系和成年大鼠骨组织中表达前列腺素 E(2) (PGE(2)) 受体亚型 EP(4) 和由 PGE(2) 调节表达), Bone, 28: 275-281 (2001)]。

[0599] 成纤维细胞生长因子也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。成纤维细胞生长因子包括 aFGF、bFGF 和具有 FGF 活性的有关肽 [Hurley Florkiewicz, "Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor families" (成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子家族), 1996。在: J. P. Bilezikian 等编辑, Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press]。

[0600] 除骨重吸收抑制剂和骨合成代谢药物外, 还有已知通过来确切定义的机理对骨骼有益的其它药物。

[0601] 这些药物也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂有利地联合使用。

[0602] 维生素 D 和维生素 D 衍生物也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。维生素 D 和维生素 D 衍生物包括例如天然维生素 D、25-OH-维生素 D₃、1 α , 25(OH)₂-维生素 D₃、1 α -OH-维生素 D₃、1 α -OH-维生素 D₂、二氢速甾醇、26, 27-F₆-1 α , 25(OH)₂-维生素 D₃、19-去甲-1 α , 25(OH)₂-维生素 D₃、22-奥沙骨化三醇、卡泊三醇、1 α , 25(OH)₂-16-烯-23-炔-维生素 D₃ (Ro 23-7553)、EB1089、20-表-1 α , 25(OH)₂-维生素 D₃、KH1060、ED71、1 α , 24(S)-(OH)₂-维生素 D₃、1 α , 24(R)-(OH)₂-维生素 D₃ [参见在: J. P. Bilezikian 等编辑 Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press 中, Jones G., "Pharmacological mechanisms of therapeutics: Vitamin D and analogs" (治疗剂: 维生素 D 和类似物的药理机理), 1996]。

[0603] 维生素 K 和维生素 K 衍生物也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。维生素 K 和维生素 K 衍生物包括四烯甲萘醌 (维生素 K₂) [参见 Shiraki 等, "Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis" (维生素 K₂ (四烯甲萘醌) 有效预防骨质疏松症中的骨折和维持腰骨矿物质密度), J. Bone Miner. Res., 15: 515-521 (2000)]。

[0604] 包括依普黄酮的大豆异黄酮可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。

[0605] 包括氟化钠 (NaF) 和氟磷酸单钠 (MFP) 的氟盐也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。饮食钙补充剂也可与结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂联合使用。饮食钙补充剂包括碳酸钙、柠檬酸钙和天然钙盐 (在: J. P. Bilezikian 等编辑, Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press 中, Heaney, Calcium. 1996)。

[0606] 当骨重吸收抑制剂、骨合成代谢药物和可有益于骨骼的其它药物与结构式 I 化合物联合使用时, 日剂量范围为本领域已知的那些剂量。在此类联合中, 结构式 I 组织选择性雄激素受体调节剂的日剂量范围一般为每个成人每日约 0.01 至约 1000mg, 例如约 0.1 至约 200mg/日。但由于联合药物效力增加, 可进行调整以减少每种药物剂量。

[0607] 尤其是, 当使用双膦酸盐时, 约 2.5 至约 100mg/日剂量 (按游离双膦酸盐测量) 例如 5-20mg/日, 或约 10mg/日适合治疗。预防时, 应使用约 2.5 至约 10mg/日和尤其约 5mg/日剂量。为减少副作用, 需要每周一次联合给予结构式 I 化合物和双膦酸盐。在每周一次给

药时,在独立或组合剂型中,可使用约 15mg 至约 700mg 双膦酸盐 / 周和约 0.07 至约 7000mg 结构式 I 化合物剂量。最好用控释释药装置给予结构式 I 化合物,尤其在每周一次给药时。

[0608] 为治疗动脉粥样硬化、高胆固醇血症和高脂血症,结构式 I 化合物可有效地与一种或多种其它活性药物联合给药。一种或多种其它活性药物可选自脂调节化合物,例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂、具有其它药物活性的药物和具有脂调节作用和其它药物活性两者的药物。HMG-CoA 还原酶抑制剂的非限定性实例包括内酯化或二羟基开环酸形式的他汀类及其药学上可接受的盐和酯,包括但不限于洛伐他汀(参见美国专利号 4,342,767);辛伐他汀(参见美国专利号 4,444,784);二羟基开环酸辛伐他汀,尤其其铵或钙盐;普伐他汀,尤其其钠盐(参见美国专利号 4,346,227);氟伐他汀,尤其其钠盐(参见美国专利号 5,354,772);阿托伐他汀,尤其其钙盐(参见美国专利号 5,273,995);西立伐他汀,尤其是其钠盐(参见美国专利号 5,177,080)和尼伐他汀,又称为 NK-104(参见 PCT 国际申请公布号 W097/23200)。

[0609] 可与结构式 I 化合物联合使用的其它活性药物包括但不限于 HMG-CoA 合成酶抑制剂;鲨烯环氧酶抑制剂;鲨烯合成酶抑制剂;酰基-辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂包括 ACAT-1 或 ACAT-2 的选择性抑制剂和 ACAT-1 和 -2 的双向抑制剂;微粒体甘油三酯转运蛋白(MTP) 抑制剂;丙丁酚;烟酸;胆固醇吸收抑制剂例如 SCH-58235,又称为伊泽替米贝和 1-(4-氟苯基)-3(R)-[3(S)-(4-氟苯基)-3-羟丙基]]-4(S)-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁酮,其在美国专利号 5,767,115 和 5,846,966 中有描述;胆汁酸螯合剂;LDL(低密度脂蛋白)受体诱导剂;血小板凝集抑制剂,例如糖蛋白 IIb/IIIa 血纤蛋白原受体拮抗剂和阿司匹林;人过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR α) 激动剂包括通常称为列酮的化合物,例如曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮和包括在称为噻唑烷二酮类结构内的那些化合物和噻唑烷二酮类结构外的那些 PPAR α 激动剂;PPAR α 激动剂,例如氯贝特、非诺贝特包括微粉化非诺贝特和吉非贝齐;PPAR 双向 α/γ 激动剂;维生素 B₆(又称为吡多醇)及其药学上可接受的盐例如 HCl 盐;维生素 B₁₂(又称为氰钴胺);叶酸或其药学上可接受的盐或酯例如钠盐和甲基葡萄糖胺盐;抗氧化维生素,例如维生素 C 和 E 和 β -胡萝卜素; β -阻断剂;血管紧张素 II 拮抗剂例如氯沙坦;血管紧张素转化酶抑制剂,例如依那普利和卡托普利;钙通道阻断剂,例如硝苯地平和地尔硫草;内皮素拮抗剂;促进 ABC1 基因表达的药物例如 LXR 配体;双膦酸盐化合物例如阿仑膦酸钠;和环氧合酶 -2 抑制剂例如罗非考昔和塞来考昔以及用于治疗这些病症的其它已知药物。

[0610] HMG-CoA 还原酶抑制剂与结构式 I 化合物联合使用的日剂量范围与本领域已知的那些剂量相当。类似地, HMG-CoA 合成酶抑制剂;鲨烯环氧酶抑制剂;鲨烯合成酶抑制剂、酰基-辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂包括 ACAT-1 或 ACAT-2 的选择性抑制剂和 ACAT-1 和 -2 的双向抑制剂;微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂;丙丁酚;烟酸;胆固醇吸收抑制剂包括伊泽替米贝;胆汁酸螯合剂;LDL(低密度脂蛋白)受体诱导剂;血小板凝集抑制剂,包括糖蛋白 IIb/IIIa 血纤蛋白原受体拮抗剂和阿司匹林;人过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂;PPAR α 激动剂;PPAR 双向 α/γ 激动剂;维生素 B₆;维生素 B₁₂;叶酸;抗氧化维生素; β -阻断剂;血管紧张素 II 拮抗剂;血管紧张素转化酶抑制剂;钙通道阻断剂;内皮素拮抗剂;促进 ABC1 基因表达的药物例如 LXR 配体;双膦酸盐化合物;和环氧合酶 -2 抑制剂的日剂量范围也与本领域已知的那些剂量相当,尽管因与结构式

I 化合物联合作用,但当联合给药时,剂量可以小些。

[0611] 本发明的一个实施方案是在哺乳动物中实现骨代谢标记的方法,该方法包括给予治疗有效量的式 I 化合物。骨代谢标记的非限定性实例可选自 I 型胶原的尿 C-端肽降解产物 (CTX)、I 型胶原的尿 N-端肽交联物 (NTX)、骨钙蛋白 (骨 Gla 蛋白)、双能 x 射线吸收测定法 (DXA)、骨特异性碱性磷酸酯酶 (BSAP)、定量超声波 (QUS) 和脱氧吡啶啉 (pyridinoline) (DPD) 交联。

[0612] 按照本发明方法,联合药物中各组分可在疗程期间在不同的时间分别给药,或以分开或一种组合形式同时给药。因此,本发明应理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案,且术语“给予”和“给药”应作相应解释。本发明化合物与用于治疗雄激素缺乏导致或通过加入雄激素可缓解疾病的其它药物联合的范围是可以理解的。

[0613] 描述本发明化合物制备使用的缩写:

- [0614] AcOH 乙酸
- [0615] DHT 二氢睾酮
- [0616] DMAP 4-二甲氨基吡啶
- [0617] DMEM Dulbecceo 改良 eagle 培养基
- [0618] DMSO 二甲亚砷
- [0619] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0620] EA 乙酸乙酯
- [0621] EDA 1-(3-二甲基氨基丙基)3-乙基碳二亚胺 HCl
- [0622] EDTA 乙二胺四乙酸
- [0623] EtOH 乙醇
- [0624] Et₃N 三乙胺
- [0625] FCS 胎牛血清
- [0626] HEPES (2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
- [0627] HOAt 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0628] HPLC 高效液相色谱
- [0629] KHMDS 双三甲基甲硅烷基氨基化钾
- [0630] LCMS 液相色谱 / 质谱
- [0631] LDA 二异丙基氨基化锂
- [0632] LG 离去基团
- [0633] MeOH 甲醇
- [0634] NBS N-溴琥珀酰亚胺
- [0635] n-Bu₄NI 四正丁基碘化铵
- [0636] PMBCL 对甲氧基苄基氯
- [0637] p-TosCl 对甲苯磺酰氯
- [0638] Rt 或 rt 室温
- [0639] TFA 三氟乙酸
- [0640] TLC 薄层层析
- [0641] 除文献中已知的或实验方法中举例的其它标准操作外,使用以下流程中所示反应

可制备本发明化合物。因此,以下示例性流程不受列举化合物或用于说明目的使用的任何具体取代基的限制。在流程中所示编号的取代基不必与权利要求书中所用的相关,且为了清楚,通常用一个取代基代替多个取代基表示与化合物连接,在前文中定义的式 I 定义下允许多个取代基。

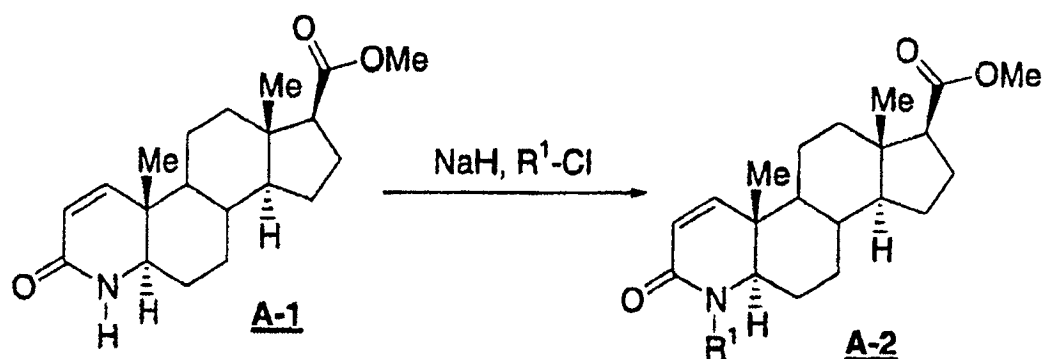
[0642] 流程 A-D 提供制备式 I 化合物总的指导原则。流程 A 举例说明在具有未取代 2- 位碳的 4- 氮杂甾体骨架上加入 R^1 取代基。流程 B 举例说明在 4- 氮杂甾体骨架的 4 和 2 位上分别加入 R^1 和 X 取代基。

[0643] 流程 C 举例说明在 4- 氮杂甾体骨架的 21 位上加入杂环、苯并咪唑基和氮杂苯并咪唑基部分。流程 D 举例说明替换 R^2 和 R^3 取代基。

[0644] 应指出,在流程 B 和 D 中,选择具体的离去基团 LG 自然取决于结合在母核结构上的具体取代基种类。选择和使用离去基团在合成有机化学领域中是普通操作,这类资料对本领域技术人员而言容易了解和获取。参见例如 Organic Synthesis, Smith, M, McGraw-Hill INC, 1994, New York. ISBN 0-07-048716-2。

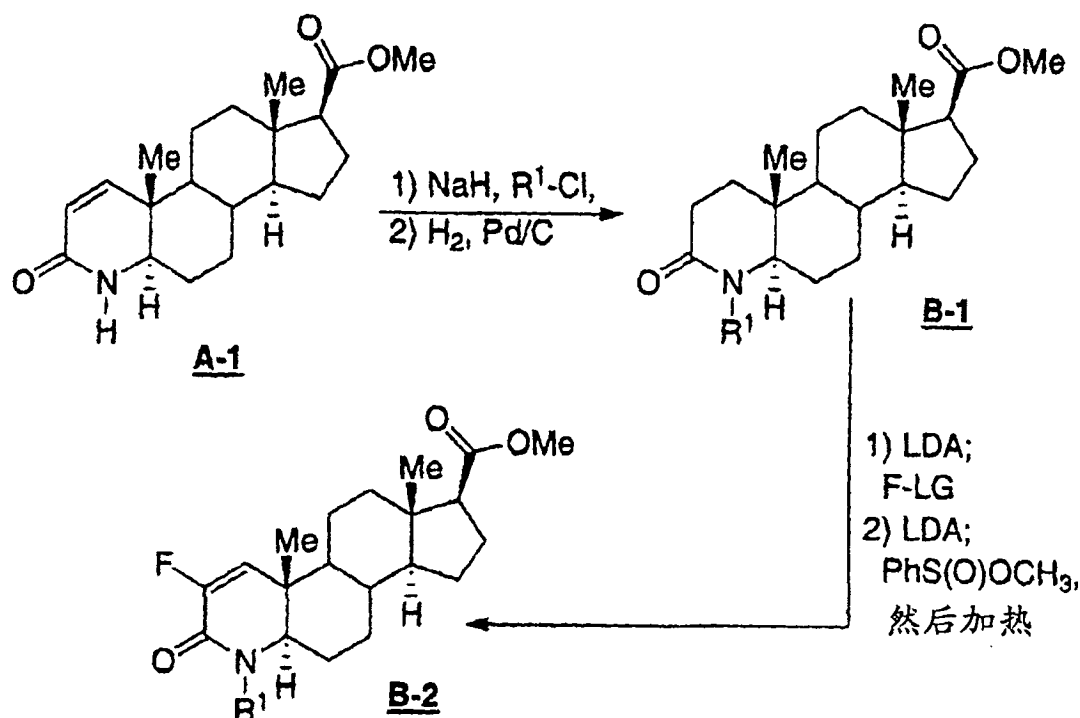
[0645] 流程 A

[0646]



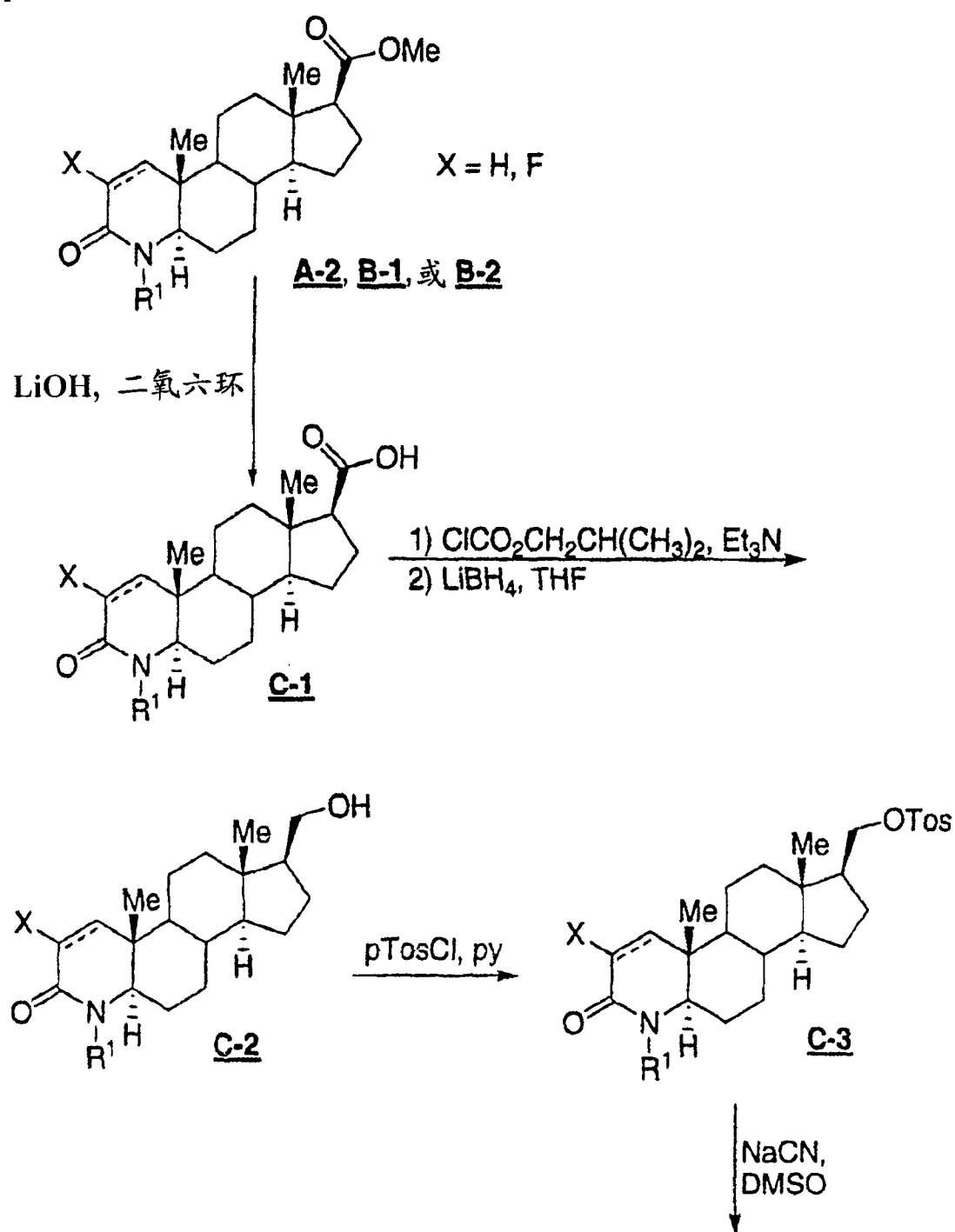
[0647] 流程 B

[0648]



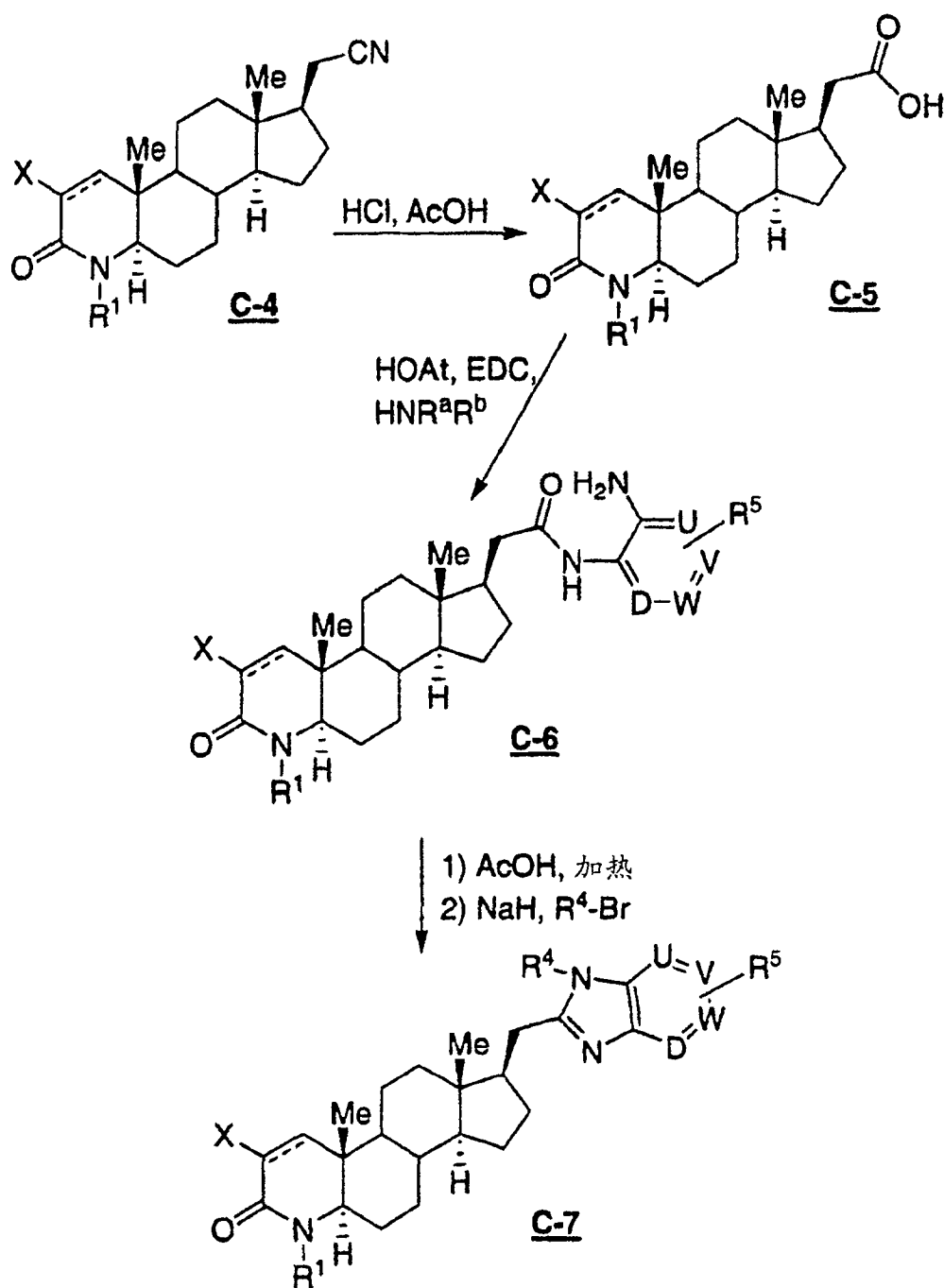
[0649] 流程 C

[0650]



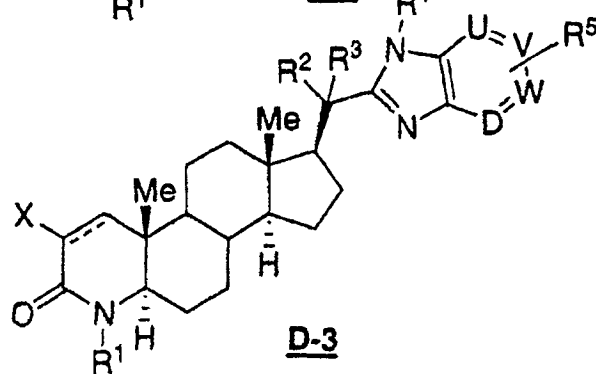
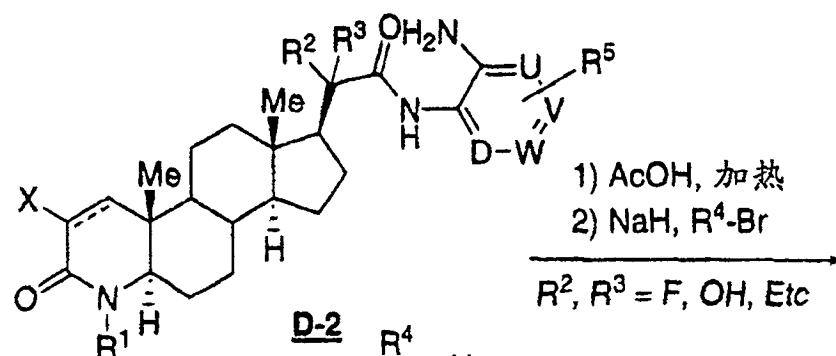
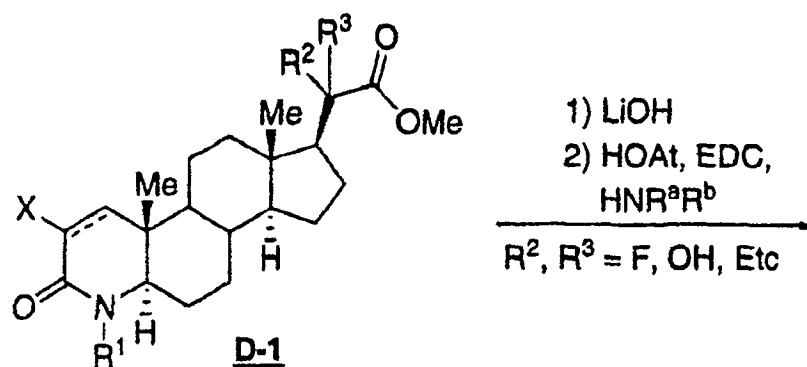
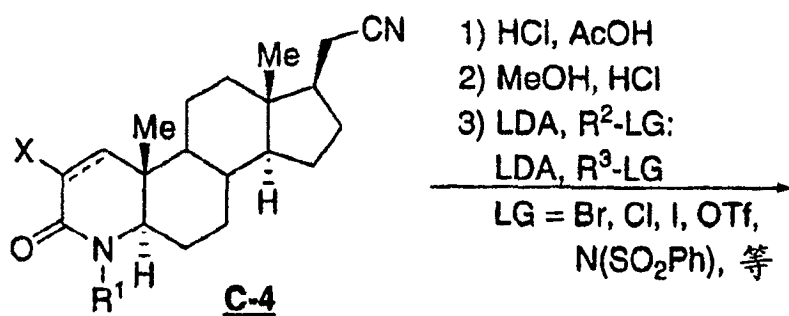
[0651] 流程 C (续)

[0652]



[0653] 流程 D

[0654]



实施例

[0655] 可按以下反应流程和实施例或其改进中表示的方法,用容易获得的原料、试剂和有机合成化学领域普通技术人员熟知的常规方法或其变化方法,制备本发明化合物。所给出流程中变量的具体定义仅用于举例说明目的,并不限制所述方法。

[0656] 制备本发明化合物

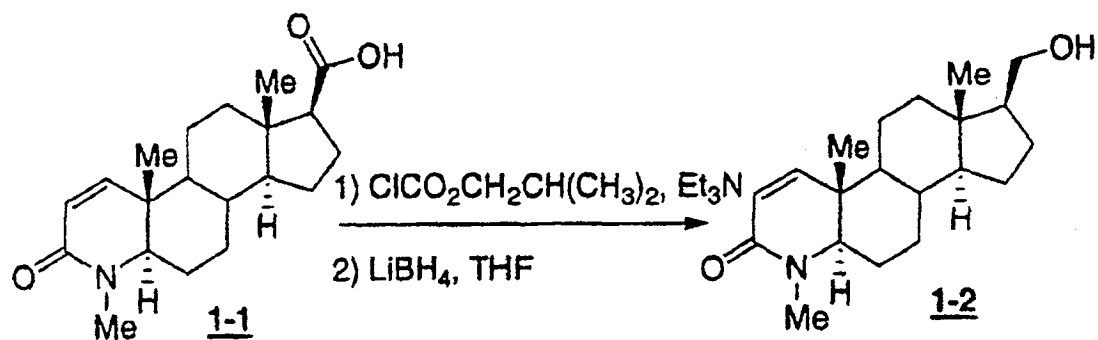
[0657] 可按以下反应流程和实施例或其改进形式中表示的方法,用容易获得的原料、试剂和合成有机化学领域普通技术人员熟知的常规方法或其变化方法,制备本发明化合物。

所给出流程中变量的具体定义仅用于举例说明目的,并不限制所述方法。按流程 1、2、3、4 和 5 中所示方法制备式 I 选择性雄激素受体调节剂 (SARMs)。

[0658] 按流程 1 中所示方法制备结构式 1-7 选择性雄激素受体调节剂 (SARMs)。原料是 17 β -甲酸 1-1, 它在 G. H. Rasmusson 等, J. Med. Chem., 29 :2298-2315 (1986) 和 R. L. Tolman 等, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 60 :303-309 (1997) 中公开,各文献通过引用结合到本文中。

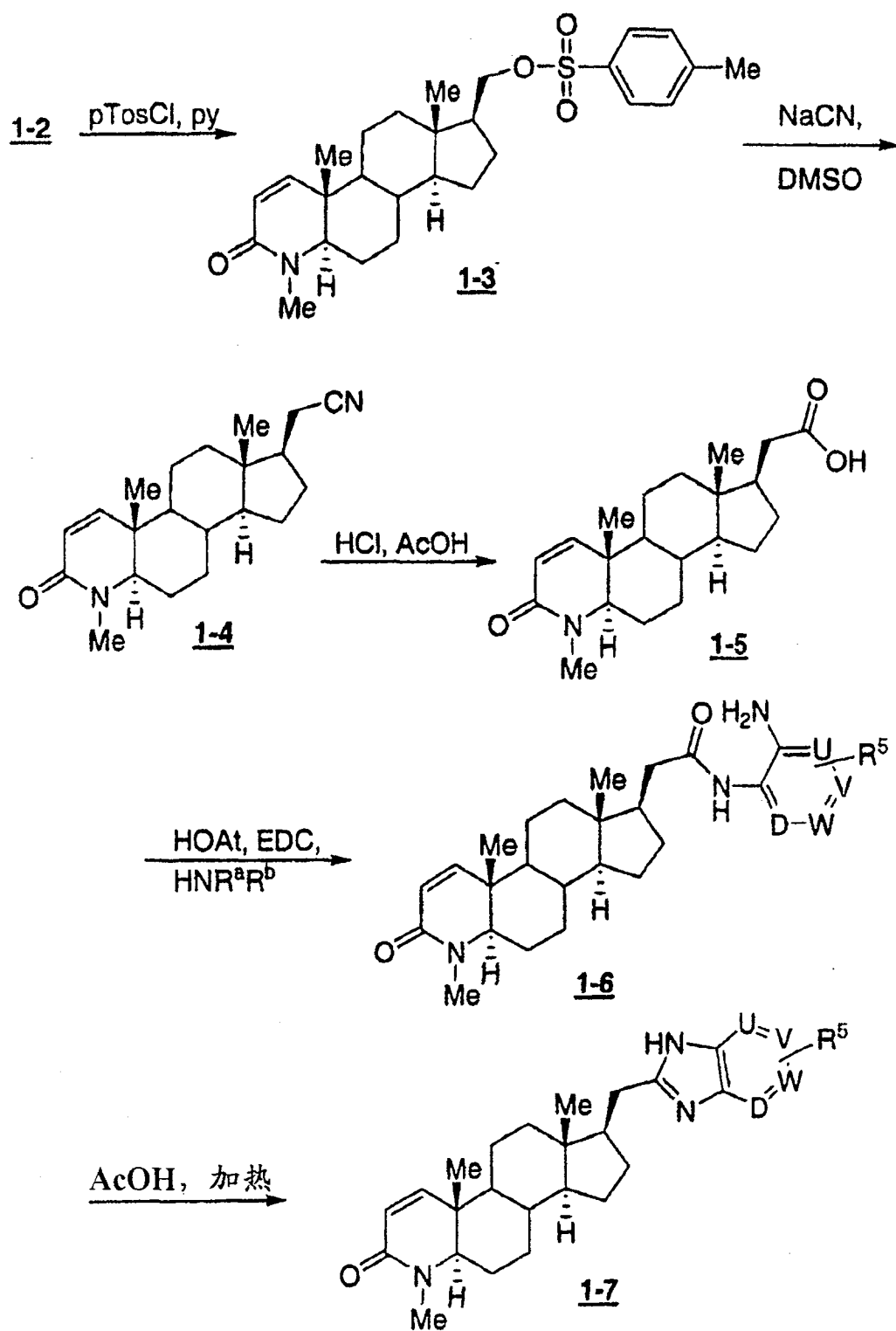
[0659] 流程 1

[0660]



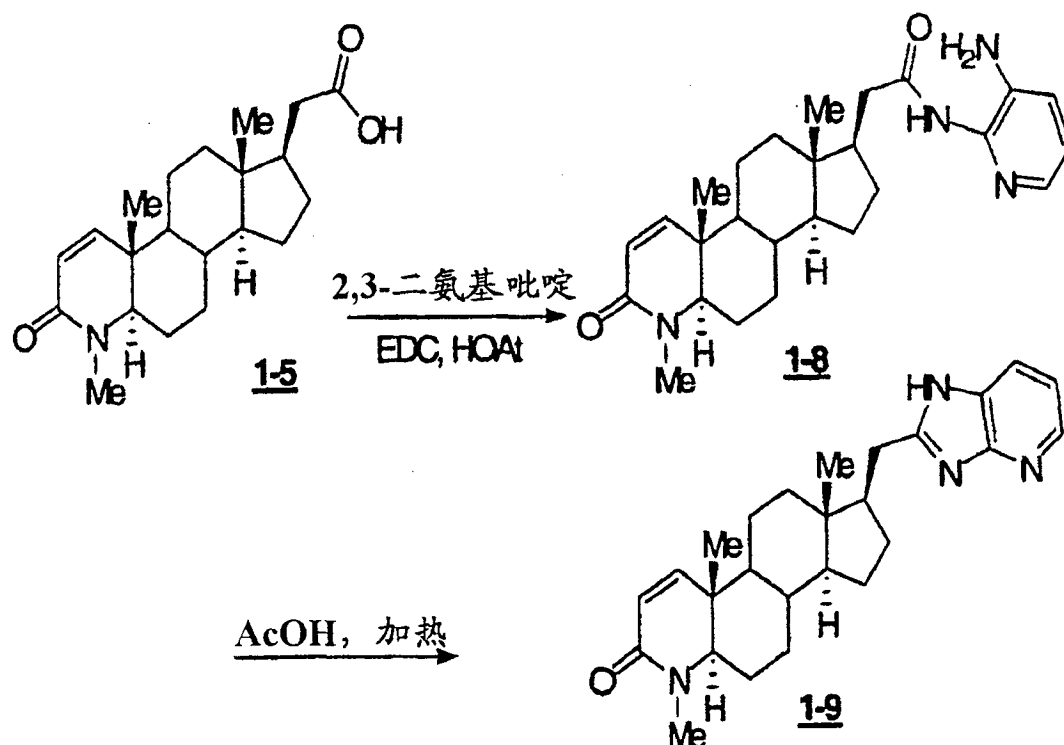
[0661] 流程 1 (续)

[0662]



[0663] 流程 1(续)

[0664]



[0665] 实施例 1

[0666] 步骤 A :4- 甲基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 甲醇 (1-2)

[0667] 在 0℃ 下, 向 1-1 (36.5g, 110.12mmol) 的 CH₂Cl₂ : THF (1 : 1-500mL) 溶液中加入 Et₃N (20.0mL, 143.2mmol)。滴加入氯甲酸异丁酯 (17.1mL, 132.1mmol), 30min 后, 移去冷浴, 将反应物搅拌 2 小时。然后, 将反应物冷却至 0℃, 滴加入 2M LiBH₄ 的 THF 溶液 (165.2mL, 330.4mmol)。将反应物在 0℃ 下搅拌 2 小时。通过滴加入饱和 NH₄Cl 溶液 (125mL) 猝灭反应, 用 CH₂Cl₂ (900mL) 稀释, 用 1N NaOH、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后浓缩。使残渣与甲苯共沸并在高真空下干燥 18 小时, 然后在下一步反应中使用粗物质 (1-2)。MS 理论值 M+H : 318, 实测值 318。

[0668] 步骤 B :4- 甲基 -3- 氧代 4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 甲基甲苯磺酸酯 (1-3)

[0669] 在 0℃ 下, 向 1-2 (27.0g 粗产物, 约 85.0mmol) 的 CH₂Cl₂ (250mL) 溶液中加入吡啶 (50mL) 和 p-TosCl (26.0g, 136.1mmol)。30min 后, 移去冷浴, 将反应物搅拌 15 小时。通过加入饱和 NaHCO₃ 溶液 (125mL) 猝灭反应, 用 CH₂Cl₂ (800mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 1-3, 为白色固体。MS 理论值 M+H : 472, 实测值 472。

[0670] 步骤 C :4- 甲基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 乙腈 (1-4)

[0671] 在室温下, 向 1-3 (43.0g, 91mmol) 的 DMSO (120mL) 溶液中缓慢加入 NaCN (17.9g, 365mmol), 反应置于 120℃ 油浴并搅拌 2 小时。冷却后, 反应物用 CH₂Cl₂ (1000mL) 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液 (125mL)、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 1-4, 为白色固体。MS 理论值 M+H : 327, 实测值 327。

[0672] 步骤 D :4- 甲基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 乙酸 (1-5)

[0673] 在室温下, 向 1-4 (28.7g, 87.9mmol) 的 AcOH (50mL) 溶液中加入浓 HCl (50mL), 将反应物加热至 125℃, 搅拌 14 小时。冷却后, 反应物用 CH₂Cl₂ (800mL) 稀释, 用冷水、饱和

NaHCO₃ 溶液、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩。将残渣与甲苯共沸,得到 1-5,为黄色泡沫状物。MS 理论值 M+H:346,实测值 346。

[0674] 步骤 E:N-[2-(氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -乙酰胺 (1-8)

[0675] 向 1-5 (3.50g, 10.13mmol) 和 HOAt (1.655g, 12.157mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液中加入 EDC (2.331g, 12.157mmol),将反应物在室温下搅拌。15 分钟后,加入 2,3-二氨基吡啶 (1.216g, 11.144mmol),将反应物加热至 60℃,搅拌 30 分钟。冷却后,将反应物浓缩,与甲苯共沸。残渣通过硅胶层析 (10 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH-20 : 10 : 1 : 1EtOAc : EtOH : H₂O : N H₃ 水溶液) 纯化,得到 1-8,为白色固体。MS 理论值 M+H:437,实测值 437。

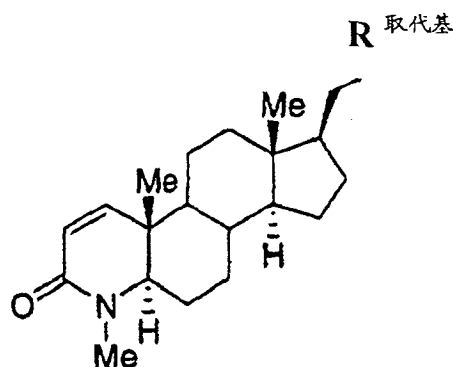
[0676] 步骤 F:17 β -(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮 (1-9)

[0677] 用微波将 1-8 (0.355g, 0.813mmol) 的乙酸 (4.5mL) 溶液加热至 180℃并搅拌 45 分钟。冷却后,将反应物浓缩,与甲苯共沸。将残渣在 20 : 1 的 CH₂Cl₂ : MeOH 中重结晶,过滤收集固体,得到 1-9,为白色固体。MS 理论值 M+H:419,实测值 419。

[0678] 按与实施例 1 相同的方法,但用合适的胺制备羧酰胺,随后环化,制备表 1 中的实施例 2-25。

[0679] 表 1

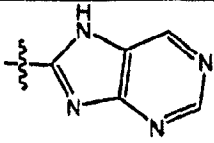
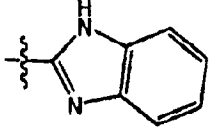
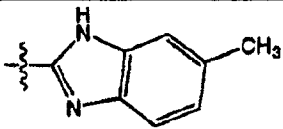
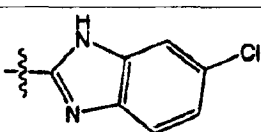
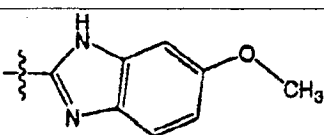
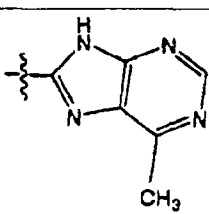
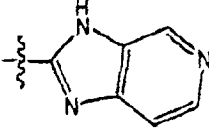
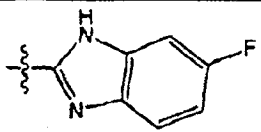
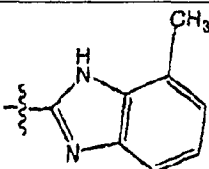
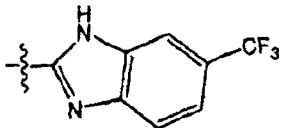
[0680]



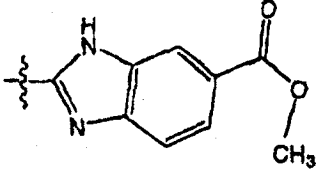
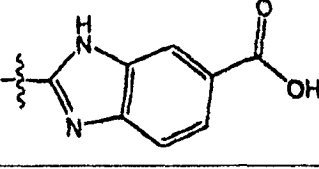
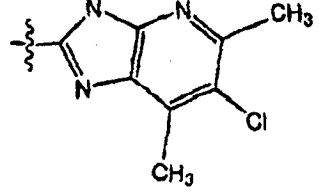
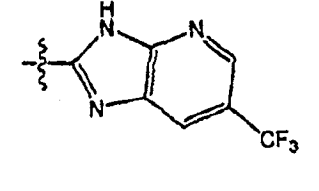
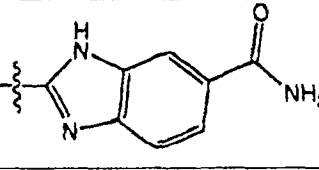
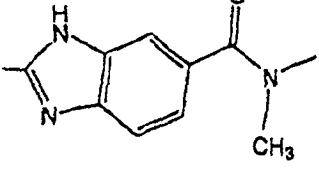
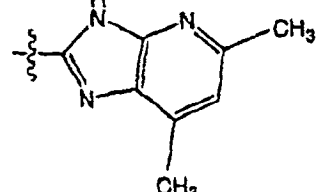
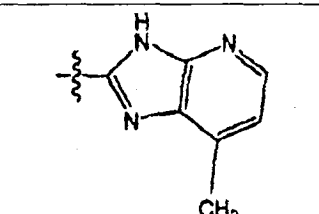
[0681]

实施例	<u>R</u> 取代基	名称	测量的质谱[M+H]
1		17 β -(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮	420.0

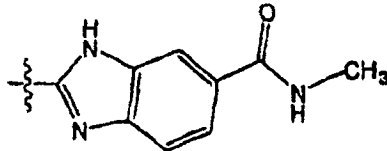
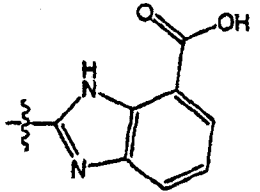
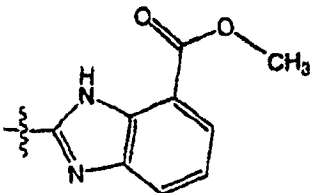
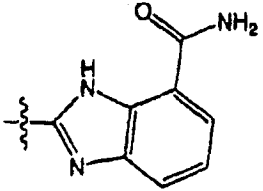
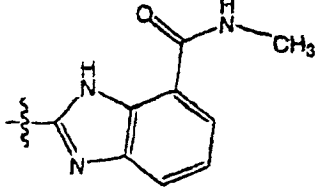
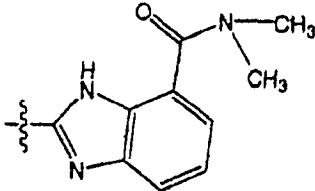
[0682]

2		17β-(7H-嘌呤-8-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	419.0
3		17β-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	418.0
4		17β-[(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	432.0
5		17β-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	452.0
6		17β-[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	448.0
7		17β-[(6-甲基-7H-嘌呤-8-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	434.0
8		17β-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	419.0
9		17β-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	436.0
10		17β-[(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	432.0
11		17β-[(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	486.0

[0683]

12		17β-[(5-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	476.0
13		17β-[(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	462.0
14		17β-[(6-氯-5,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	481.0
15		17β-[(6-三氟甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	487.0
16		17β-[(5-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	461.1
17		17β-[(5-N,N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	489.1
18		17β-[(5,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	447.1
19		17β-[(7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	433.0

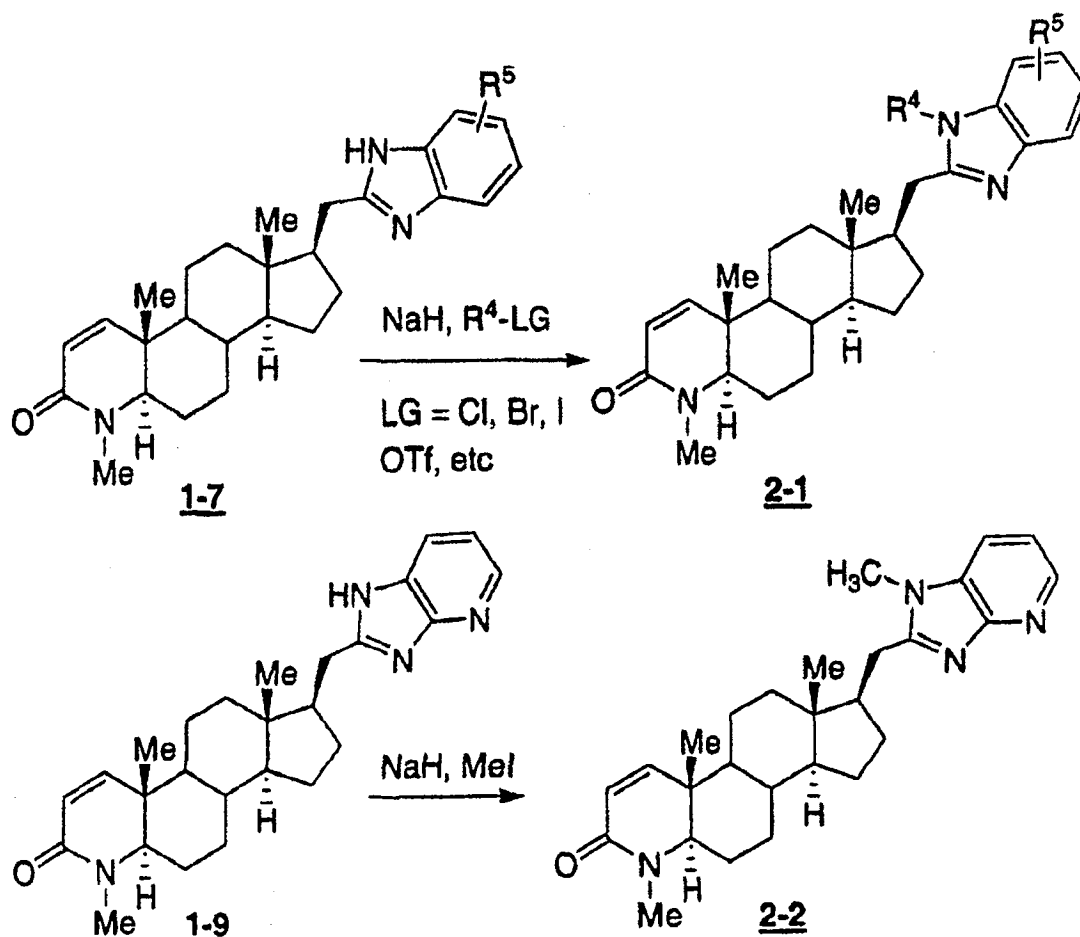
[0684]

20		17 β -[(5-N-甲基甲酰胺基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮	475.0
21		17 β -[(6-羧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮	462.1
22		17 β -[(6-甲基羧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮	476.1
23		17 β -[(6-甲酰胺基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮	461.1
24		17 β -[(6-N-甲基甲酰胺基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮	475.42
25		17 β -[(6-N,N-二甲基甲酰胺基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮	489.44

[0685] 按流程 2 中所示方法制备结构式 2-1 选择性雄激素受体调节剂 (SARMs)。原料按表 1 制备。

[0686] 流程 2

[0687]



[0688] 实施例 26

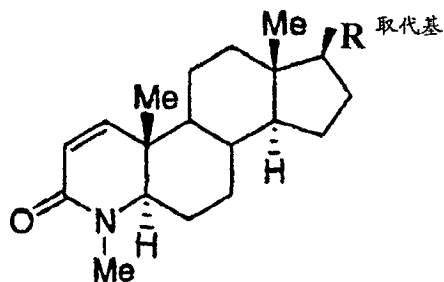
[0689] 步骤 A: 17 β - [(1-甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮 (2-2)

[0690] 在室温下, 向 **1-9** (0.05g, 0.12mmol) 的 DMF (0.5mL) 溶液中加入 NaH (0.006g, 0.24mmol)。20min 后, 加入甲基碘 (0.015mL, 0.24mmol), 将反应物在室温下搅拌 10min。反应用 H_2O 猝灭, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用盐水洗涤。将有机层干燥, 过滤, 浓缩。残渣通过快速层析 (0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化, 得到 **2-2**, 为白色固体, 和 N-甲基区域异构体 (表 2)。MS 理论值 $\text{M}+\text{H}$: 433, 实测值 433。

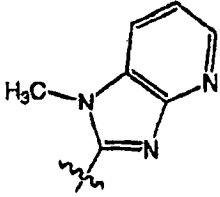
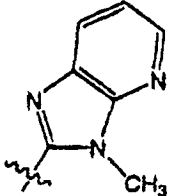
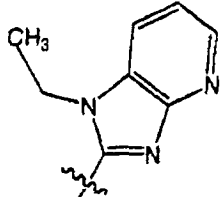
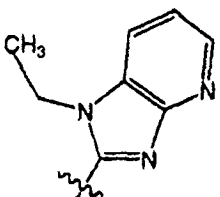
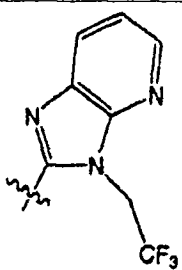
[0691] 按与实施例 26 类似的方法, 但用合适的烷基化试剂制备表 2 中实施例 27-30。

[0692] 表 2

[0693]



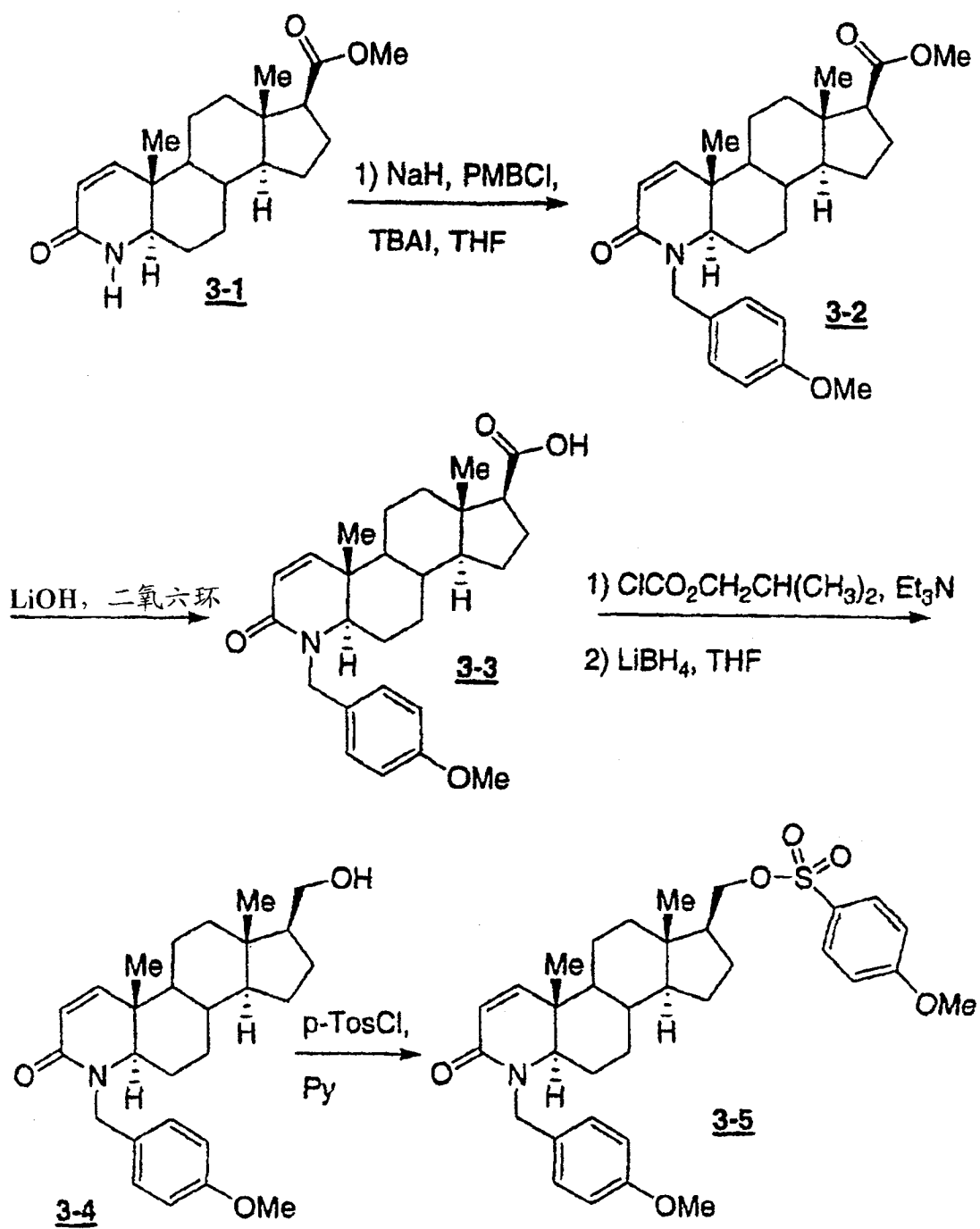
[0694]

实施例	<u>R</u> 取代基	名称	测量的质谱 [M+H]
26		17β-[(1-甲基-1H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	433.1
27		17β-[(3-甲基-1H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	433.1
28		17β-[(1-乙基-1H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	447.1
29		17β-[(1-乙基-1H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	447.1
30		17β-[(3-三氟乙基-1H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	501.1

[0695] 按流程 3 中所示方法制备结构式 3-12 选择性雄激素受体调节剂 (SARMs)。原料是 17β-甲酸甲酯 3-1，它在 G. H. Rasmusson 等, J. Med. Chem., 29:2298-2315(1986) 中公开。

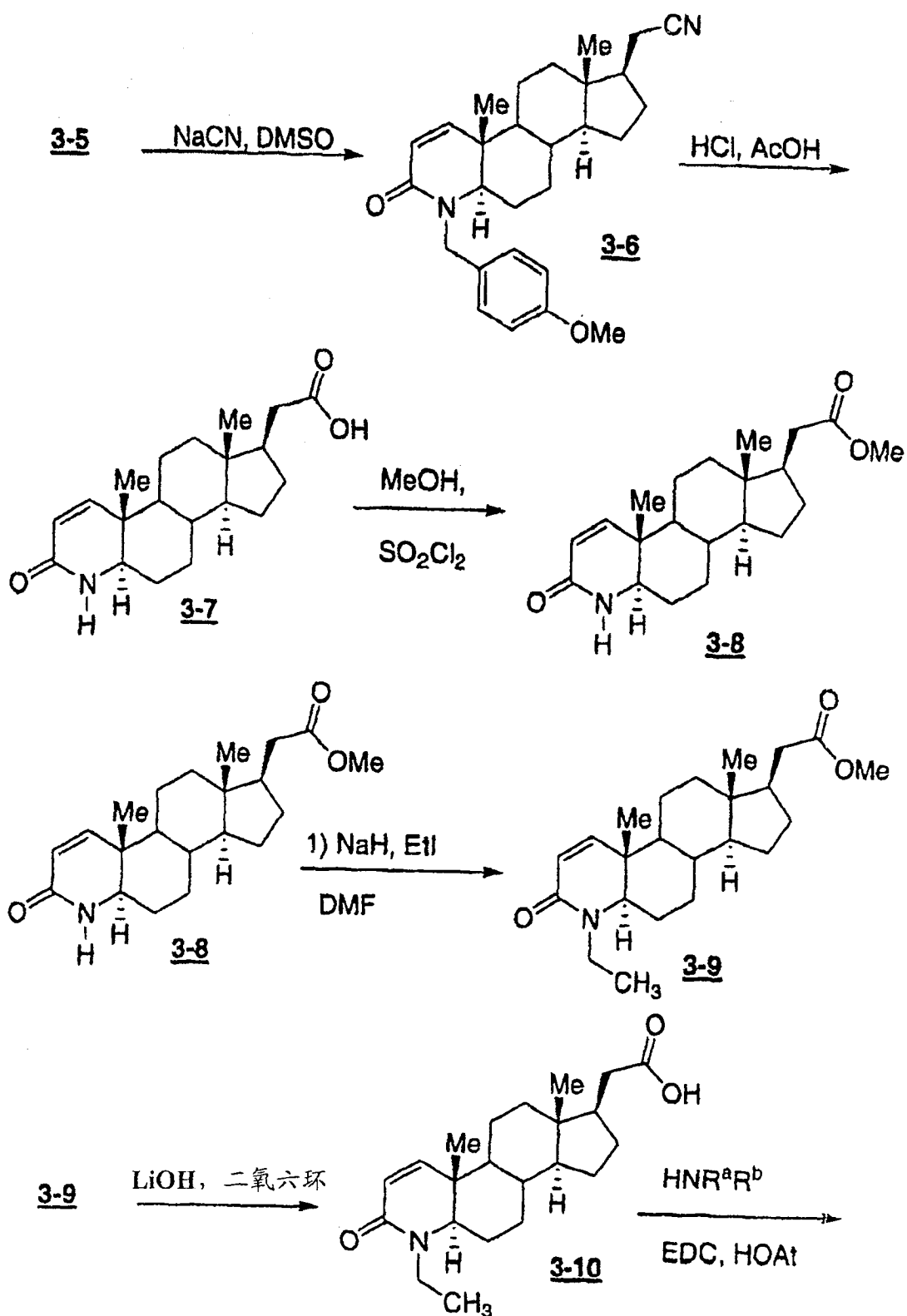
[0696] 流程 3

[0697]



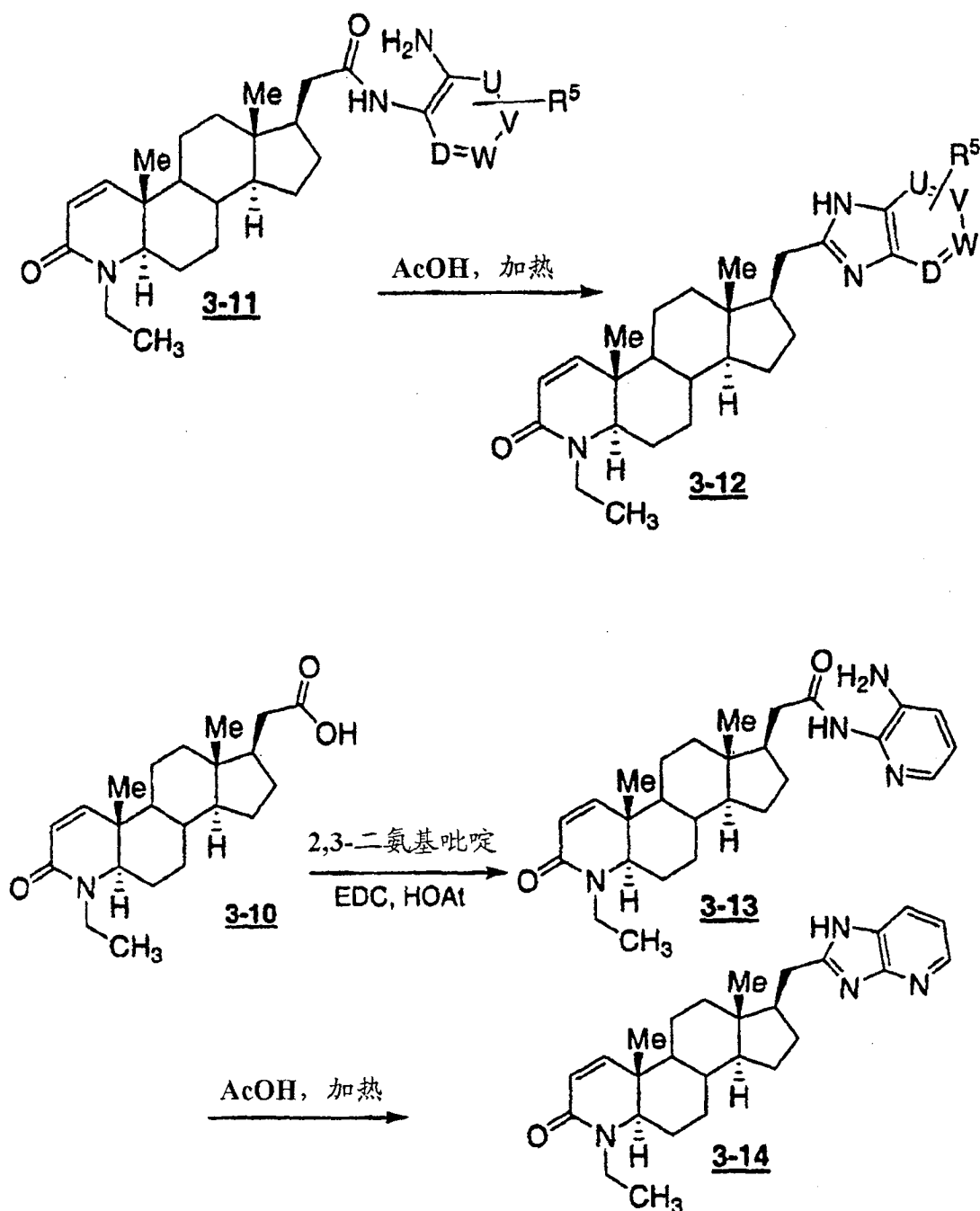
[0698] 流程 3 (续)

[0699]



[0700] 流程 3(续)

[0701]



[0702] 实施例 31

[0703] 步骤 A: 4-对甲氧基苄基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -甲酸甲酯 (3-2)

[0704] 在室温下, 向 **3-1** (10.0g, 30.2mmol) 的 THF (300mL) 溶液中加入 NaH (2.2g, 45.3mmol, 60% 的矿物油分散体), 将得到的混合物搅拌 30min。加入对甲氧基苄基氯 (6.4mL, 45.3mmol) 和 n-Bu₄Ni (约 0.5g), 将反应物加热至回流, 搅拌 4 小时。然后将反应物冷却至室温, 通过滴加入 1N HCl 猝灭反应。将混合物浓缩, 收集沉淀, 用 H₂O 和己烷洗涤。将黄色固体 **3-2** 在高真空中干燥 18 小时。MS 理论值 M+H: 452, 实测值 452。

[0705] 步骤 B: 4-对甲氧基苄基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -甲酸 (3-3)

[0706] 在室温下, 向 **3-2** (13.6g, 30.1mmol) 的二氧六环 (200mL) 溶液中加入 LiOH·H₂O (2.5g, 60.2mmol), 将反应物加热至回流, 搅拌 4 小时。将反应物冷却至室温, 然后浓缩。

残渣用 1N HCl 溶液稀释,收集沉淀,用 H₂O 和己烷洗涤,得到 3-3,为白色固体。MS 理论值 M+H :438,实测值 438。

[0707] 步骤 C :4- 对甲氧基苄基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 甲醇 (3-4)

[0708] 在 0℃ 下,向 3-3 (13.1g, 29.4mmol) 的 CH₂Cl₂ : THF (1 : 1-300mL) 溶液中加入 Et₃N (5.4mL, 39.0mmol)。滴加入氯甲酸异丁基酯 (4.7mL, 36.0mmol), 30 分钟后移去冷浴,将反应物搅拌 2 小时。然后将反应物冷却至 0℃,滴加入 2M LiBH₄ 的 THF 溶液 (43.5mL, 87.0mmol)。将反应物在 0℃ 下搅拌 2 小时。通过滴加入饱和 NH₄Cl 溶液 (125mL) 猝灭反应,用 CH₂Cl₂ (900mL) 稀释,用 1N NaOH、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩。将残渣溶于少量 CH₂Cl₂,用 Et₂O 研磨。将固体过滤,用己烷洗涤,得到 3-4,为白色固体。MS 理论值 M+H : 424,实测值 424。

[0709] 步骤 D :4- 对甲氧基苄基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 甲基甲苯磺酸酯 (3-5)

[0710] 在 0℃ 下,向 3-4 (45.0g, 106.2mmol) 的 CH₂Cl₂ (500mL) 溶液中加入吡啶 (100mL) 和 p-TosCl (32.6g, 170mmol)。30 分钟后,移去冷浴,将反应物搅拌 15 小时。LCMS 表明反应完全。通过加入饱和 NaHCO₃ 溶液 (125mL) 猝灭反应,用 CH₂Cl₂ (800mL) 稀释,用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到 3-5,为白色蜡状固体。MS 理论值 M+H :578,实测值 578。

[0711] 步骤 E :4- 对甲氧基苄基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 乙腈 (3-6)

[0712] 在室温下,向 3-5 (20.0g, 34.6mmol) 的 DMSO (120mL) 溶液中加入 NaCN (4.2g, 86.5mmol),反应置于 95℃ 油浴中,搅拌 2 小时。冷却后,反应物用 CH₂Cl₂ (800mL) 稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液 (125mL)、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到 3-6,为白色固体。MS 理论值 M+H :327,实测值 327。

[0713] 步骤 F :3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 乙酸 (3-7)

[0714] 在室温下,向 3-6 (7.8g, 18.0mmol) 的 AcOH (50mL) 溶液中加入浓 HCl (50mL),将反应物加热至 125℃,搅拌 14 小时。冷却后,反应物用 CH₂Cl₂ (800mL) 稀释,用冷水、饱和 NaHCO₃ 溶液、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩。使残渣与甲苯共沸,得到 3-7,为黄色泡沫。MS 理论值 M+H :332,实测值 332。

[0715] 步骤 G :17 β - 甲基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 - 乙酸酯 (3-8)

[0716] 在室温下,向 3-7 (2.5g, 7.55mmol) 的 MeOH (100mL) 溶液中加入亚硫酸氯 (1.5mL),将反应物加热至 80℃,搅拌 4 小时。冷却后,反应物用 CH₂Cl₂ (800mL) 稀释,用冷水、饱和 NaHCO₃ 溶液、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到 3-8,为白色固体。MS 理论值 M+H :346,实测值 346。

[0717] 步骤 H :4- 乙基 -3- 氧代 -4- 氮杂 -5 α - 雄甾 -1- 烯 -17 β - 甲酸甲酯 (3-9)

[0718] 在 0℃ 下,向 3-8 (2.12g, 6.14mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中加入 NaH (0.368g, 9.20mmol, 60% 矿物油分散体),将得到的混合物搅拌 15min。加入碘乙烷 (0.73mL, 9.20mmol),将反应物在室温下搅拌 2 小时。然后将反应物加热至 40℃,搅拌 30min。然后将反应物冷却至室温,用 H₂O 猝灭,用 CH₂Cl₂ (800mL) 稀释,用冷水、饱和 NaHCO₃ 溶液、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (25-100% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到 3-9,为白色固体。MS 理论值 M+H :375,实测值 375。

[0719] 步骤 I:4-乙基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -甲酸(3-10)

[0720] 在室温下,向 3-9(1.50g,4.02mmol) 的 MeOH : CH₂Cl₂(8 : 1,9.0mL) 溶液中加入 5N NaOH(12.0mL),将反应物加热至 40℃,搅拌 20min。将反应物冷却至室温,然后浓缩。残渣用 1N HCl 溶液稀释,沉淀用 CH₂Cl₂ 萃取,用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),然后浓缩,得到 3-10,为白色固体。MS 理论值 M+H :360,实测值 360。

[0721] 步骤 J:N-[2-(氨基)-4-甲基羧基]-4-乙基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -乙酰胺(3-13)

[0722] 向 3-10(0.150g,0.417mmol) 和 HOAt(0.068g,0.501mmol) 的 DMF(1.0mL) 溶液中加入 EDC(0.096g,0.501mmol),将反应物在室温下搅拌。15 分钟后,加入 3,4-二氨基苯甲酸甲酯(0.104g,0.626mmol),将反应物加热至 60℃,搅拌 30 分钟。冷却后,浓缩反应物,与甲苯共沸。残渣通过硅胶层析(0-10% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化,得到 3-13,为白色固体。MS 理论值 M+H :508,实测值 508。

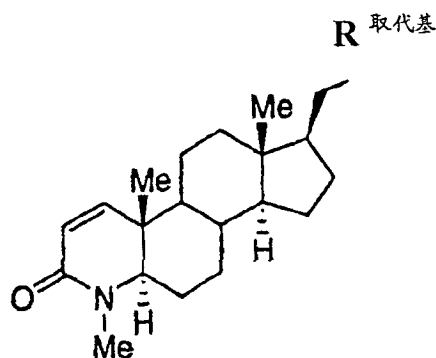
[0723] 步骤 K:17 β -[(5-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮(3-14)

[0724] 将 3-13(0.191g,0.376mmol) 的乙酸(0.75mL) 溶液在微波中加热至 130℃,搅拌 9 分钟。冷却后,将反应物浓缩,与甲苯共沸,得到 3-14,为白色固体。MS 理论值 M+H :490,实测值 490。

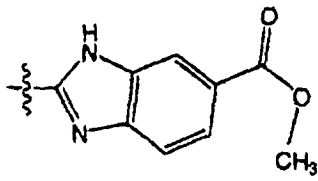
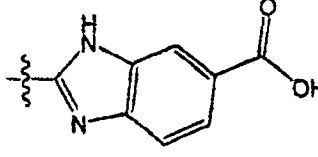
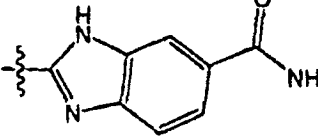
[0725] 按与实施例 31 类似的方法制备表 3 中实施例 32-34,但用合适的胺制备羧酰胺。

[0726] 表 3

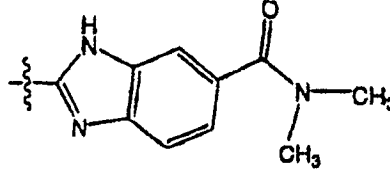
[0727]



[0728]

实施例	R ^{取代基}	名称	测量的质谱[M+H]
31		17β-[(5-甲基羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	489.44
32		17β-[(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	476.0
33		17β-[(5-甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	475.0

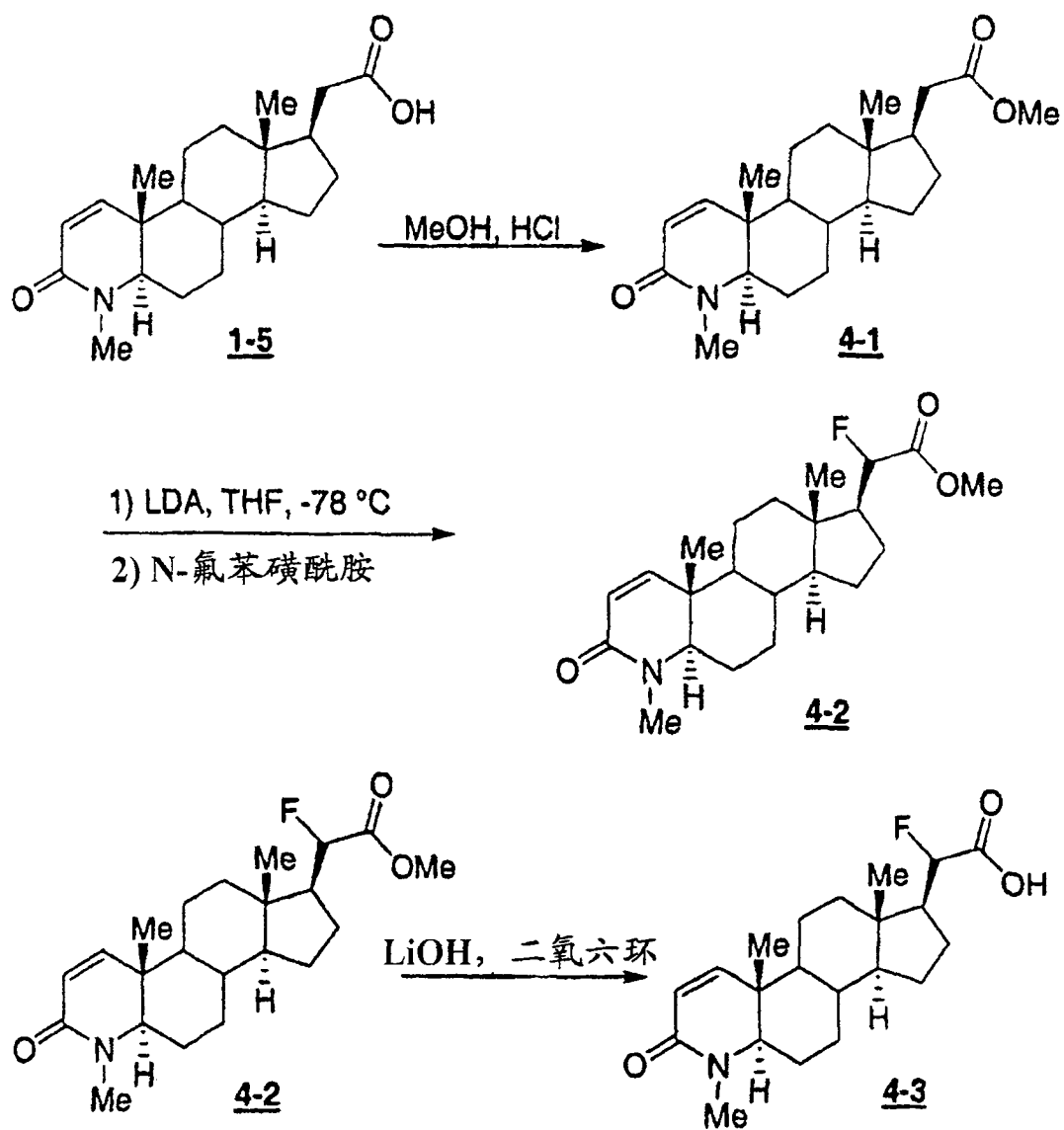
[0729]

34		17β-[(5-N,N-二甲基甲酰胺基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮	503.1
----	--	---	-------

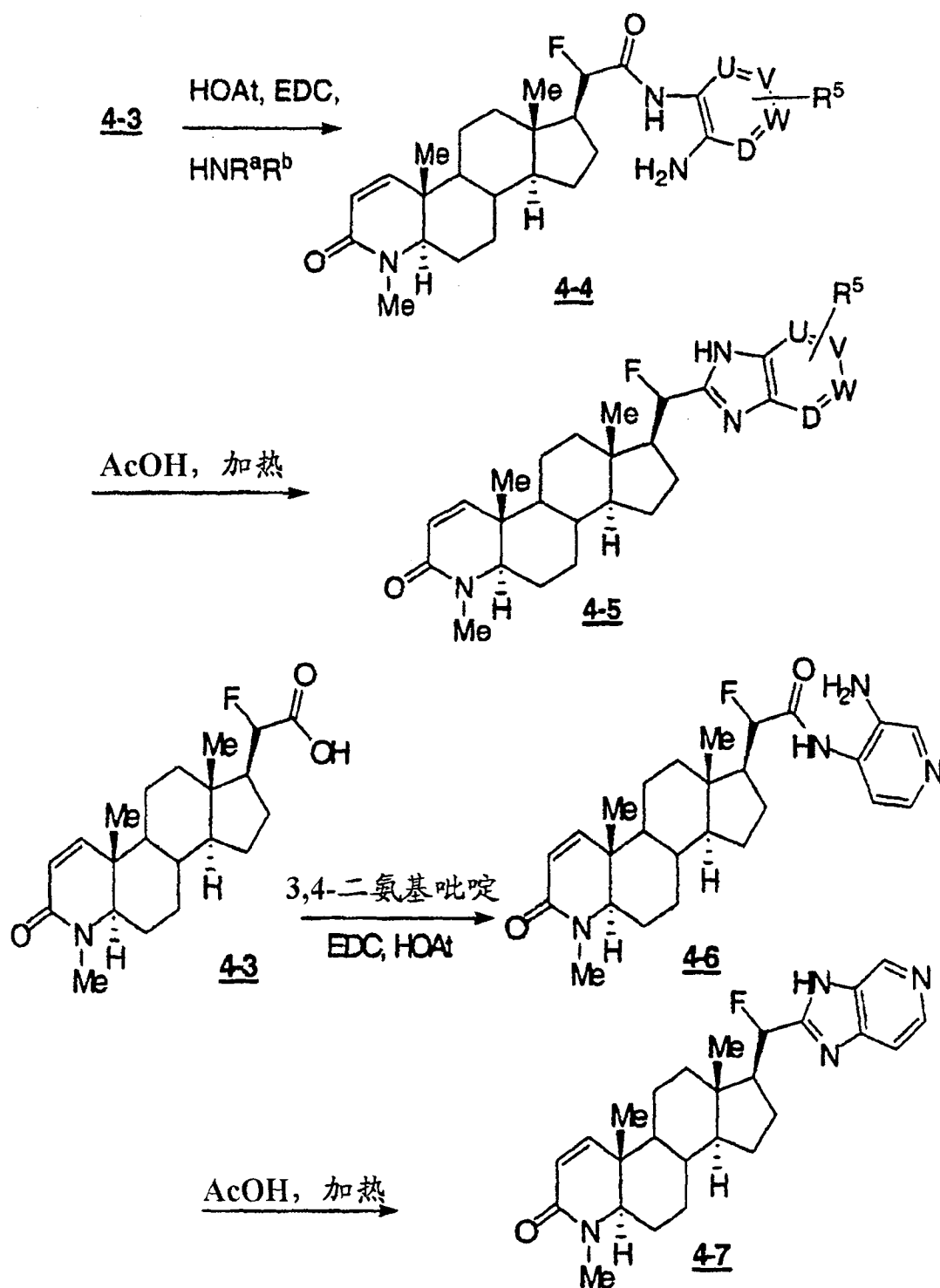
[0730] 按流程 4 中所示方法制备结构式 4-5 选择性雄激素受体调节剂 (SARMs)。原料是按流程 1 制备的 17β-乙酸 1-5。

[0731] 流程 4

[0732]



[0733]



[0734] 实施例 35

[0735] 步骤 A: 21-甲基-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -乙酸酯 (4-1)

[0736] 将 **1-5** (3.0g, 9.1mmol) 的 $\text{MeOH} : \text{AcOH}$ (2 : 1-22.5mL) 溶液加热至 55 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 18 小时。然后将反应物冷却至室温, 用 CH_2Cl_2 (900mL) 稀释, 用 H_2O 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (0-100% EtOAc /己烷) 纯化, 得到 **4-1**, 为白色固体。MS 理论值 $\text{M}+\text{H}$: 360, 实测值 360。

[0737] 步骤 B: 20-氟-21-甲基-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -乙

酸酯 (4-2)

[0738] 在 -78°C 下, 向 4-1 (0.75g, 2.8mmol) 的无水 THF (11mL) 溶液中加入六甲基磷酰三胺 (0.25mL, 1.39mmol)。然后滴加入二异丙基氨基化锂一(四氢呋喃)复合物 (2.8mL, 4.17mmol, 1.5M 的 THF 溶液), 反应物在 -78°C 下搅拌 15 分钟。然后滴加入 N-氟-苯磺酰胺 (1.32g, 4.27mmol, 溶于 1.5mL THF), 使反应物升温至室温, 搅拌 4 小时。通过加入饱和 NH_4Cl 溶液 (25mL) 猝灭反应, 用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后浓缩。残渣通过硅胶层析 (0-100% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 4-2, 为黄色油。MS 理论值 $\text{M}+\text{H}^+$: 378, 实测值 378。

步骤 C: 20-氟-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -乙酸 (4-3)

[0740] 在室温下, 向 4-2 (0.79g, 2.09mmol) 的二氧六环 (7mL) 溶液中加入 LiOH 一水合物 (0.26g, 6.28mmol) 的 H_2O (2mL) 溶液, 反应物在室温下搅拌 18 小时。用 1N HCl 将反应物酸化至 pH 5, 然后用 CH_2Cl_2 (200mL) 萃取, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后浓缩, 得到 4-3, 为白色固体。MS 理论值 $\text{M}+\text{H}^+$: 364, 实测值 364。

步骤 D: N-[4-(氨基)吡啶-3-基]-20-氟-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -乙酰胺 (4-6)

[0742] 向 4-3 (0.07g, 0.19mmol) 和 HOAt (0.034g, 0.25mmol) 的二氯乙烷 (2.0mL) 溶液中加入 EDC (0.048g, 0.25mmol) 和 3,4-二氨基吡啶 (0.021g, 0.19mmol), 将反应物加热至 40°C , 搅拌 12 小时。将反应物浓缩, 残渣通过硅胶层析 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化, 得到 4-6, 为白色固体。MS 理论值 $\text{M}+\text{H}^+$: 455, 实测值 455。

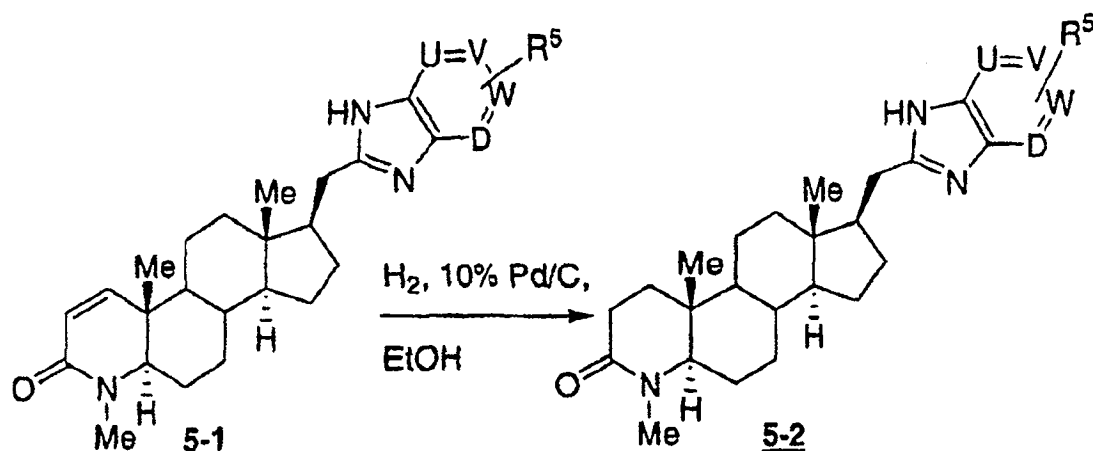
步骤 E: 20-氟-20-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮 (4-7)

[0744] 在微波中, 将 4-6 (0.057g, 0.125mmol) 的乙酸 (0.5mL) 溶液加热至 180°C , 搅拌 45 分钟。冷却后, 将反应物浓缩, 与甲苯共沸, 得到 4-7, 为白色固体。MS 理论值 $\text{M}+\text{H}^+$: 437, 实测值 437.2802。

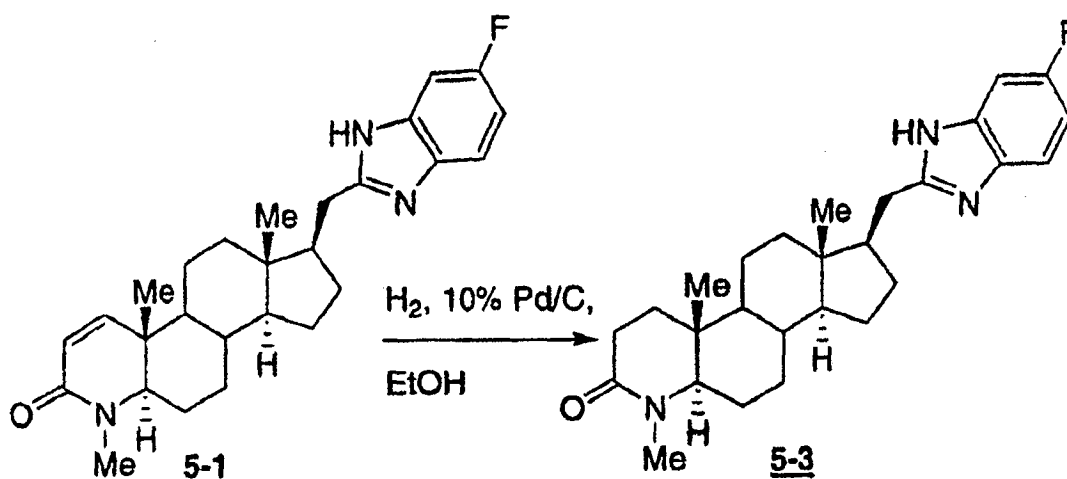
[0745] 按流程 5 中所示方法制备结构式 5-2 选择性雄激素受体调节剂 (SARMs)。原料是表 1 中制备的苯并咪唑 5-1。

流程 5

[0747]

流程 5 (续)

[0749]



[0750] 实施例 36：

[0751] 步骤 A: 17β-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾烷-3-酮 (5-3)

[0752] 在室温下，向 5-1 (0.07g, 0.16mmol) 的 EtOH (5mL) 溶液中加入 10% 披钯碳 (0.007g)。用 Parr 仪将反应物置于 45psi H₂ 下，振动 18 小时。使反应物通过硅藻土垫过滤，固体用 MeOH 洗涤。将反应混合物浓缩，得到 5-3，为白色固体。MS 理论值 M+H: 438，实测值 438。

[0753] 实施例 37：

[0754] 药用组合物

[0755] 作为本发明的一个具体实施方案，将 100mg 17β-[(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-4-乙基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-3-酮和充分粉碎的乳糖一起配制，得到总量 580-590mg，填充到 0 号硬明胶胶囊中。

[0756] 虽然前述说明书通过举例说明目的提供的实施例说明了本发明原理，但应理解本发明的实施包括所有通常的变化、采用或改进，如在权利要求书及其等同权利要求范围内。

[0757] 测定方法

[0758] 通过体外和体内测定鉴定化合物的 SARM 活性

[0759] 在本申请中例举的化合物在以下一个或多个测定中表现出活性。

[0760] 基于羟基磷灰石的放射性配体置换

[0761] 测定化合物与内源性表达 AR 的亲合力

[0762] 材料：

[0763] 结合缓冲液：TEGM (10mM Tris-HCl, 1mM EDTA, 10% 甘油, 1mM β-巯基乙醇, 10mM 钼酸钠, pH 7.2)

[0764] 50% HAP 匀浆：Calbiochem 羟基磷灰石 (Fast Flow) 溶于 10mM Tris, pH 8.0 和 1mM EDTA。

[0765] 洗涤缓冲液：40mM Tris, pH 7.5, 100mM KCl, 1mM EDTA 和 1mM EGTA。

[0766] 95% EtOH

[0767] 甲基三烯醇酮 (Methyltrienolone), [17α-甲基-³H], (R1881*) ; NEN NET590 甲基三烯醇酮 (R1881), NEN NLP005 (溶于 95% EtOH)

[0768] 二氢睾酮 (DHT) [1,2,4,5,6,7-³H(N)] NEN NET453

[0769] Fast Flow 羟基磷灰石 ;Calbiochem 编号 #391947

[0770] 钼酸盐=钼酸 (Sigma, M1651)

[0771] MTDA-MB-453 细胞培养基 :

[0772] RPMI 1640 (Gibco 11835-055)w/23.8

[0773] mM NaHCO₃, 2mM L- 谷氨酰胺

[0774] 在 500mL 完全培养基中 终浓度

[0775] 10mL (1M Hepes) 20mM

[0776] 5mL (200mM L- 谷氨酸) 4mM

[0777] 0.5mL (10mg/mL 人胰岛素) 10 μ g/mL

[0778] 在 0.01N HCl 中

[0779] Calbiochem#407694-S)

[0780] 50mL FBS (Sigma F2442) 10%

[0781] 1mL (10mg/mL 庆大霉素 20 μ g/mL

[0782] Gibco#15710-072)

[0783] 细胞传代

[0784] 将细胞 (Hall R.E. 等, European Journal of Cancer, 30A :484-490 (1994)) 用 PBS 冲洗两次, 将不含酚红的胰蛋白酶-EDTA 在同一 PBS 中稀释为 1 : 10。细胞层用 1× 胰蛋白酶冲洗, 弃去剩余的胰蛋白酶, 将细胞层在 37℃ 下温育 ~ 2min。轻拍瓶, 检查细胞脱附迹象。一旦细胞开始流出瓶, 加入完全培养基, 杀灭胰蛋白酶。此时计数细胞, 然后稀释至合适浓度, 分至多个瓶或皿中, 进行进一步培养 (通常 1 : 3-1 : 6 稀释度)。

[0785] 制备 MDA-MB-453 细胞溶解产物

[0786] 当 MDA 细胞 70-85% 融合时, 它们如上述脱附, 在 4℃ 下, 以 1000g 离心 10 分钟收集。细胞沉淀用 TEGM (10mM Tris-HCl, 1mM EDTA, 10% 甘油, 1mM β- 巯基乙醇, 10mM 钼酸钠, pH 7.2) 洗涤两次。最后一次洗涤后, 按 10⁷ 细胞 /mL, 将细胞重悬浮于 TEGM。将细胞悬浮液在液氮或乙醇 / 干冰浴中速冻, 放入干冰的 -80℃ 冰箱中。在开始结合测定前, 将冷冻样品放到冰水上以合适解冻 (~ 1h)。然后在 4℃ 下, 将样品在 12,500g-20,000g 下离心 30min。立刻用上清液开始测定。如果用 50 μ l 上清液, 则测试化合物可用 50 μ l TEGM 缓冲液制备。

[0787] 多化合物筛选方法

[0788] 制备 1×TEGM 缓冲液, 按下列顺序制备含同位素的测定混合物: EtOH (2% 反应终浓度)、³H-R1881 或 ³H-DHT (0.5nM 反应终浓度) 和 1×TEGM。[例如对于 100 份样品, 200 μ l (100×2) EtOH + 4.25 μ l 1 : 10 的 ³H-R1881 储备液 + 2300 μ l (100×23) 1×TEGM]。将化合物按系列稀释, 例如如果初始终浓度是 1 μ M, 和 25 μ l 化合物溶液, 对于一式两份样品, 制备 75 μ l 4×1 μ M 溶液, 将 3 μ l 100 μ M 溶液加入 72 μ l 缓冲液中, 按 1 : 5 系列稀释度。

[0789] 先将 25 μ l ³H-R1881 痕量和 25 μ l 化合物溶液混合在一起, 随后加入 50 μ l 受体溶液。将反应物缓缓混合, 在约 200rpm 下简单离心, 在 4℃ 下温育过夜。制备 100 μ l 50% HAP 匀浆, 加入温育反应物中, 然后涡旋, 在冰上温育 5-10 分钟。在温育反应期间, 再将反应混合物涡旋两次, 使 HAP 重悬浮。用 FilterMate™ Universal Harvester 板洗

涤器 (Packard), 用洗涤缓冲液洗涤 96 孔形式样品。洗涤过程将含配体结合表达受体的 HAP 沉淀转移至 Unifilter-96 GF/B 滤板 (Packard) 上。将滤板上的 HAP 沉淀与 50 μ L MICROSCINT (Packard) 闪烁体一起温育 30 分钟, 然后在 TopCount 微闪烁计数器 (Packard) 上计数。用 R1881 作对照, 计算 IC_{50} 。

[0790] 在以上测定中发现表 1-4 中实施例 1-34、实施例 35 和 36 化合物的 IC_{50} 为 1 μ mol 或更小。

[0791] MMP1 启动子抑制、瞬时转染测定 (TRAMPS)

[0792] 在 37°C 下, 在 5% CO_2 、不含酚红含 10% 活性碳处理 FCS 的 MEM 中培养 HepG2 细胞。为转染, 按 10,000 细胞 / 孔, 将细胞接种在 96 孔白色透明底板中。24 小时后, 按生产商推荐的方案, 用 FuGENE6 转染剂, 使细胞与 MMP1 启动子 - 萤光素酶报道基因构件和猕猴表达构件 (50 : 1 比率) 共转染。通过将人 MMP1 启动子片段 (-179/+63) 插入 pGL2 萤光素酶报道基因构件 (Promega) 生成 MMP1 启动子 - 萤光素酶报道基因构件, 且在 CMV-Tag2B 表达载体 (Stratagene) 中生成猕猴 AR 表达构件。再将细胞培养 24 小时, 然后在用于增加 MMP1 启动子基础活性的 100nM 佛波醇 -12- 豆蔻酸酯 -13- 乙酸酯 (PMA) 存在下用测试化合物处理。此时加入 1000nM-0.03nM, 10 倍稀释度, 10 $\times$ 浓度, 1/10 体积化合物 (实例: 将 10 $\times$ 的 10 μ L 配体加入孔中 100 μ L 培养基中)。再将细胞培养 48 小时。然后用 PBS 洗涤细胞两次, 将 70 μ L 溶解缓冲液 (1 $\times$, Promega) 加入孔中溶胞。用 1450Microbeta Jet 发光计 (PerkinElmer) 按 96 孔形式测量萤光素酶活性。测试化合物的活性以 PMA 刺激控制水平的萤光素酶信号抑制表示。报道 EC_{50} 和 E_{max} 值。本发明组织选择性雄激素受体调节剂典型地激活抑制的 EC_{50} 值在亚微摩尔, 且 E_{max} 值大于约 50%。

[0793] 参见 Newberry EP, Willis D, Latifi T, Boudreaux JM, Towler DA, "Fibroblast growth factor receptor signaling activates the human interstitial collagenase promoter via the bipartite Ets-AP1 element" (成纤维细胞生长因子受体信号通过两分 Ets-AP1 元件激活人间质胶原酶启动子), Mol. Endocrinol. 11:1129-44 (1997) 和 Schneikert J, Peterziel H, Defossez PA, Klocker H, Launoit Y, Cato AC, "Androgen receptor-Ets protein interaction is a novel mechanism for steroid hormone-mediated down-modulation of matrix metalloproteinase expression" (雄激素受体-Ets 蛋白相互作用是甾体激素介导的下调基质金属蛋白酶表达的新机理), J. Biol. Chem. 271:23907-23913 (1996)。

[0794] 配体诱导的雄激素受体 N- 末端和 C- 末端域相互作用的哺乳动物二杂交试验 (激动剂模式)

[0795] 该试验评价 AR 激动剂诱导 rhAR 的 N- 末端域 (NTD) 和 C- 末端域 (CTD) 相互作用的能力, 该相互作用反映体内通过激活雄激素受体介导的男性化潜力。以在 CV-1 猴肾细胞中按哺乳动物二杂交测定法测定配体诱导的 Gal4DBD-rhARCTD 融合蛋白与 VP16-rhARNTD 融合蛋白的关系, 来定量 rhAR 的 NTD 与 CTD 之间的相互作用。

[0796] 在转染前一天, 用胰蛋白酶消化 CV-1 细胞, 计数, 然后按 20,000 细胞 / 孔接种到内含 DMEM+10% FCS 的 96 孔板或更大板上 (比例相应增加)。次日早晨, 按供应商推荐的方法, 用 LIPOFECTAMINE PLUS 试剂 (GIBCO-BRL) 使 CV-1 细胞与 pCBB 1 (在 SV40 早期启动子表达下的 Gal4DBD-rhARLBD 融合构件)、pCBB2 (在 SV40 早期启动子表达下的 VP16-rhAR

NTD 融合构件) 和 pFR(Gal4 效应萤光素酶报道基因, Promega) 共转染。将 0.05 μ g pCBB1、0.05 μ g pCBB2 和 0.1 μ g pFR 的 DNA 混合物与 3.4 μ L 混有 "PLUS Reagent" (1.6 μ L, GIBCO-BRL) 的 OPTI-MEM(GIBCO-BRL) 简单混合, 在室温 (RT) 下温育 15min, 形成预复合 DNA。

[0797] 对于各孔, 将 0.4 μ L LIPOFECTAMINE 试剂 (GIBCO-BRL) 在第二支试管中稀释成 4.6 μ L OPTI-MEM, 混合形成稀释的 LIPOFECTAMINE 试剂。使预复合 DNA (以上) 和稀释的 LIPOFECTAMINE 试剂 (以上) 合并, 混合, 在室温下温育 15 分钟。用 40 μ L/孔 OPTI-MEM 替换细胞上的培养基, 将 10 μ L DNA-脂质复合物加入到各孔中。将复合物与培养基轻轻混合, 在 37°C、5% CO₂ 下, 温育 5 小时。温育后, 加入 200 μ L/孔 D-MEM 和 13% 活性碳脱色的 FCS, 随后 37°C、5% CO₂ 下温育。24 小时后, 加入需要浓度 (1nM-10 μ M) 的测试化合物。48 小时后, 按制造商的方案, 用 LUC-筛选系统 (TROPICX) 测量萤光素酶活性。通过向各孔中依次加入 50 μ L 测定溶液 1、测定溶液 2, 在孔中直接进行测定。在室温下温育 40 分钟后, 用 2-5 秒积分直接测定萤光。

[0798] 按相对于用 3nM R1881 获得活性的 E_{max} 计算测试化合物的活性。在该测定中, 典型的本发明组织选择性雄激素受体调节剂表现出弱或无激动剂活性, 10 μ mol 时激动剂的活性小于 50%。

[0799] 参见 He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM, "Activation function in the human Androgen receptor ligand binding domain mediates inter-domain communication with the NH(2)-terminal domain" (人雄激素受体配体结合域中的激活功能介导与 NH(2) 末端域之间的通讯), J. Biol. Chem. 274: 37219-37225 (1999)。

[0800] 抑制雄激素受体 N-末端和 C-末端域间相互作用的哺乳动物二杂交测定方法 (拮抗剂模式)

[0801] 在上述哺乳动物的 CV-1 细胞二杂交测定法中, 该试验评价测试化合物拮抗 R1881 对 rhAR 的 NTD 和 CTD 间相互作用的刺激作用的能力。

[0802] 转染 48 小时后, 通常用 10 μ M、3.3 μ M、1 μ M、0.33 μ M、100nM、33nM、10nM、3.3nM 和 1nM 终浓度测试化合物处理 CV-1 细胞。在 37°C、5% CO₂ 下温育 10-30 分钟后, 加入 AR 激动剂甲基三烯醇酮 (R1881) 至 0.3nM 终浓度, 在 37°C 下温育。48 小时后, 按制造商推荐的方案, 用 LUC-筛选系统 (TROPICX) 测量萤光素酶活性。按与单独用 0.3nM R1881 的值对比的相对萤光值计算测试化合物拮抗 R1881 作用的能力。

[0803] 反式-激活调节雄激素受体 (TAMAR)

[0804] 该测定评价测试化合物控制 MMTV-LUC 报道基因在 MDA-MB-453 细胞中转录的能力, MDA-MB-453 细胞是一种天然表达人 AR 的人乳腺癌细胞系。该测定测量与 LUC 报道基因连接的修饰 MMTV-LTR/启动子的诱导。

[0805] 按 20,000-30,000 细胞/孔接种在白色透明底 96 孔板中的“指数生长培养基”中, 指数生长培养基由不含酚红, 含 10% FBS、4mM L-谷氨酰胺、20mM HEPES、10 μ g/mL 人胰岛素和 20 μ g/mL 庆大霉素的 RPMI 1640 组成。培养箱条件是 37°C 和 5% CO₂。按批量模式完成转染。用胰蛋白酶消化细胞, 在适量新鲜培养基中统计正确的细胞数, 然后轻轻地与 Eugene/DNA 混合物混合, 接种在 96 孔板上。所有孔均加入 200T1 培养基 + 脂质/DNA 复合

物,然后在 37℃ 下温育过夜。转染混合物由不含血清的 Optimem、Fugene6 试剂和 DNA 组成。按制造商 (Roche Biochemical) 设置的混合物方案操作。脂质 (T1) 与 DNA (Tg) 比例是约 3 : 2,在室温下的温育时间是 20 分钟。转染后 16-24h,用测试化合物处理细胞,以便终 DMSO (溶媒) 浓度 < 3%。将细胞暴露于测试化合物 48 小时。48 小时后,用 Promega 细胞培养溶解缓冲液溶解细胞 30-60 分钟,然后用 96 孔形式发光计测定提取物中的萤光素酶活性。

[0806] 按相对于用 100nM R1881 获得活性的 $E_{\max}$ 计算测试化合物的活性。

[0807] 参见 R.E.Hall 等, "MDA-MB-453, an androgen-responsive human breast carcinoma cell line with high androgen receptor expression" (MDA-MB-453, 一种雄激素受体表达高的雄激素反应性人乳腺癌细胞系), Eur. J. Cancer, 30A :484-490 (1994) 和 R.E.Hall 等, "Regulation of androgen receptor gene expression by steroids and retinoic acid in human breast-cancer cells" (通过人乳腺癌细胞中类固醇和维甲酸调节雄激素受体基因表达), Int. J. Cancer., 52 :778-784 (1992)。

[0808] 体内前列腺测定

[0809] 按预防模式使用性成熟的最早年龄 9-10 周的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。目的是测量雄激素样化合物延迟腹部前列腺和精囊快速衰退的程度 (~ -85%), 快速衰退发生在摘除睾丸 (睾丸切除术 [ORX]) 后 7 天内。

[0810] 将大鼠的睾丸切除 (ORX)。将每只大鼠称重,然后用异氟烷气麻醉并维持气体作用。在阴囊上切开后 1.5cm 切口。外置右睾丸。用 4.0 丝线在最近离睾丸 0.5cm 处结扎精索动脉和输精管。在结扎部位远端,通过小手术剪切开一个开口释放睾丸。将残余组织放回阴囊。对左睾丸重复相同的步骤。当两部分残余组织都放回阴囊时,用 4.0 丝线将阴囊和覆盖的皮肤紧密缝合。对于 Sham-ORX, 完成除结扎和剪刀剪切外的所有步骤。在 10-15 分钟内,大鼠完全恢复意识和全部活动性。

[0811] 手术切口缝合后,立即皮下或经口给予大鼠一定剂量的测试化合物。再进行连续 6 天的治疗。

[0812] 尸检和终点

[0813] 先将大鼠称重,然后在 CO₂ 室中麻醉直至接近死亡。通过心脏穿刺取约 5ml 全血。然后检查大鼠的某些死亡体征和 ORX 的完全程度。下一步,固定前列腺的腹部,按高度程式化方式随意钝器解剖。将腹部前列腺印迹,干燥 3-5 秒,然后称重 (VPW)。最后,固定精囊,随意解剖。将腹部精囊印迹,干燥 3-5 秒,然后称重 (SVWT)。

[0814] 该测定的原始数据是腹部前列腺和精囊的重量。次数据包括血清 LH (黄体生成素) 和 FSH (促卵泡激素) 和可能的骨形成和男性化的血清标记。通过 ANOVA 加 Fisher PLSD 事后 (post-hoc) 检验分析数据,鉴别组间差异。评价测试化合物抑制 ORX- 引起的 VPW 和 SVWT 下降的程度。

[0815] 体内骨形成测定:

[0816] 将年龄 7-10 个月的雌性 Sprague-Dawley 大鼠按模拟成年妇女的治疗模式使用。在 75-180 天前,切除大鼠卵巢 (OVX), 造成骨流失和模拟雌激素缺乏、骨量减少成年妇女。在第 0 天开始用小剂量强效抗重吸收阿仑膦酸盐 (0.0028mpk SC, 2×/周) 预处理。在第 15 天,开始用测试化合物治疗。在第 15-31 天进行测试化合物治疗,在第 32 天进行尸检。目

的是测量在骨膜表面上萤光色素标记增加显示的、雄激素样化合物增加骨形成量的程度。

[0817] 在典型的测定中,对 9 组大鼠,7 只大鼠 / 组进行研究。

[0818] 在第 19 和第 29 天 (治疗的第 5 天和第 15 天), 给每只大鼠单次皮下注射钙黄绿素 (8mg/kg)。

[0819] 尸检和终点

[0820] 先将大鼠称重,然后在 CO₂ 室中麻醉直至接近死亡。通过心脏穿刺取约 5ml 全血。然后检查大鼠的某些死亡体征和 OVX 的完全程度。先固定子宫,按高度程式化方式随意钝器解剖,印迹,干燥 3-5 秒,然后称重 (UW)。将子宫放入 10% 中性缓冲甲醛溶液中。下一步,使右腿髋关节脱落。使股骨和胫骨与膝分离,基本上无肌肉,然后置于 70% 乙醇中。

[0821] 将具有股骨近-远中点中心的 1-cm 中心右股骨节放入闪烁液瓶中,在梯度乙醇和丙酮中脱水和脱脂,然后加入含增加浓度的甲基丙烯酸甲酯的溶液中。它包含 90% 甲基丙烯酸甲酯 :10% 邻苯二甲酸二丁酯的混合物,可在 48-72 小时期间发生聚合。打破瓶,将塑料块剪成合适的 Leica 1600 Saw Microtome 老虎钳样标本架形状,将骨的长轴制备成截面。制备 3 个 85 μ m 厚的截面,放在载玻片上。选择每只大鼠的接近骨中点的一个截面,编号。评价每个截面骨膜表面的总骨膜表面、单萤光色素标记、双萤光色素标记和标记间距离。

[0822] 该测定的原始数据是具有双标记的骨膜表面百分率和矿物质沉积速率 (标记间距离 (μ m) /10d)、骨形成的半独立标记。次数据包括子宫重量和组织学特征。第三个终点可包括骨形成和男性化的血清标记。通过 ANOVA 加 Fisher PLSD 事后检验分析数据,鉴别组间差异。评价测试化合物增加骨形成终点的程度。